

Получена: 29 ноября 2019 / Принята: 15 января 2020 / Опубликовано online: 29 февраля 2020

DOI:10.34689/SH.2020.22.1.004

УДК 616-008-211-002+57.083.32

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ КАТИОННЫЙ БЕЛОК У ПАЦИЕНТОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ РИНИТАМИ

**Марина Р. Измайлович¹, Меруерт А. Газалиева¹, Наталия Е. Глушкова²,
Газиза Т. Абуова¹, Баян К. Касымбекова¹, Бибигуль С. Кошкарбаева¹**

¹ НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Республика Казахстан;

² НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан.

Резюме

Актуальность: Аллергический ринит – распространенное заболевание верхних дыхательных путей, которое наносит большой ущерб качеству жизни пациентов и нередко остается не диагностированным, что предопределяет неправильное лечение и, как следствие, утяжеление состояния и развитие осложнений.

При заболеваниях верхних дыхательных путей увеличиваются содержание эозинофилов в крови. Эозинофилы содержат несколько основных белков, наиболее известным из которых является эозинофильный катионный белок. Эозинофильный катионный белок в последнее время часто определяется параллельно с эозинофилией крови при аллергических заболеваниях верхних дыхательных путей, а также используется для мониторинга этих заболеваний.

Цель: Проанализировать статьи, описывающие исследования уровня эозинофильного катионного белка и содержания эозинофилов в назальном секрете, слюне и сыворотке крови у больных аллергическим ринитом.

Стратегия поиска: поиск литературы был осуществлен в электронных базах PubMed, GoogleScholar и e-library по ключевым словам (эозинофильный катионный белок, эозинофилы, аллергический ринит). Глубина поиска составила 10 лет (с 2008 по 2018г). Релевантные работы, отражающие характеристики проблемы были приняты для описания в обзоре.

Результаты: Анализ статей показал важность исследования уровня эозинофильного катионного белка в назальном секрете, слюне и сыворотке крови у больных аллергическим ринитом. ЭКБ может активно использоваться в диагностике аллергических заболеваний, оценках лечебного эффекта в качестве биомаркера. Однако, не смотря на многочисленные исследования взаимосвязи повышения ЭКБ при аллергическом рините, на данный период времени остается мало изученным вопрос корреляции уровня ЭКБ с тяжестью заболевания.

Вывод: Таким образом, аллергические заболевания дыхательных путей, такие как аллергический ринит и астма, являются тесно связанными с эозинофилами, которые инфильтрируют местную ткань. ЭКБ может активно использоваться в диагностике аллергических заболеваний, оценках лечебного эффекта в качестве биомаркера. Однако, ни смотря на многочисленные исследования взаимосвязи повышения ЭКБ при аллергическом рините, на данный период времени остается мало изученным вопрос корреляции уровня ЭКБ с тяжестью заболевания.

Ключевые слова: эозинофильный катионный белок, эозинофилы, аллергический ринит.

Abstract

EOSINOPHILIC CATIONIC PROTEIN IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

**Marina R. Izmaylovich¹, Meruert A. Gazaliev¹, Natalia E. Glushkova²,
Gaziza T. Abuova¹, Bayan K. Kasymbekova¹, Bibigul S. Koshkarbaeva¹**

¹ NPJSC «Medical University of Karaganda», Karaganda, Republic of Kazakhstan;

² NPJSC «Medical University of Semey», Semey, Republic of Kazakhstan.

Relevance: Allergic rhinitis is a common disease of the upper respiratory tract, which causes great damage to the quality of life of patients. Allergic rhinitis often remains undiagnosed, resulting in improper treatment. As a result, patients experience severity of the condition and development of complications.

In upper respiratory tract diseases, the content of eosinophils in the blood increases. Eosinophils contain several major proteins, the best known being eosinophilic cationic protein. Eosinophilic cationic protein (ECP) often defined with blood eosinophilia in allergic upper respiratory tract diseases. Furthermore, eosinophilic cationic protein is use for monitor allergic diseases.

Objective: To analyze articles describing studies of the level of eosinophilic cationic protein and the content of eosinophils in nasal secretions, saliva and blood serum in patients with allergic rhinitis.

Research strategy. Literature was searched in the electronic databases PubMed, GoogleScholar and e-library for keywords (eosinophilic cationic protein, eosinophils, allergic rhinitis). The search depth was 10 years (from 2008 to 2018). Relevant works reflecting the characteristics of the problem were taken for description in the review.

Results: An analysis of the articles showed the importance of studying the level of eosinophilic cationic protein in nasal secretions, saliva and blood serum in patients with allergic rhinitis. ECP can be actively used in the diagnosis of allergic diseases, evaluating the therapeutic effect as a biomarker. However, despite numerous studies of the relationship between increased ECP in allergic rhinitis, the question of correlating the level of ECP with the severity of the disease remains little studied.

Conclusion: Thus, allergic respiratory diseases, such as allergic rhinitis and asthma, are closely related to eosinophils, which infiltrate local tissue. ECP can be actively used in the diagnosis of allergic diseases, evaluating the therapeutic effect as a biomarker. However, despite numerous studies of the relationship between increased ECP in allergic rhinitis, the question of correlating the level of ECP with the severity of the disease remains little studied.

Key words: eosinophil cationic protein, eosinophils, allergic rhinitis.

Түйіндеме

АЛЛЕРГИЯЛЫҚ РИНИТІ БАР ЕМДЕЛУШІЛЕРДЕ ЭОЗИНОФИЛЬДІ КАТИОНДЫ АҚУЫЗ

Марина Р. Измайлович¹, Мерuert А. Газалиева¹, Наталья Е. Глушкова²,
Газиза Т. Абуова¹, Баян К. Қасымбекова¹, Бибігүл С. Қошқарбаева¹

¹ «Қарағанды медициналық университеті» КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан Республикасы;

² «Семей қаласының медициналық университеті» КеАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы.

Өзектілігі: Аллергиялық ринит - жоғары тыныс алу жолдарының кең таралған ауруы, ол науқастардың өмір сүру сапасына үлкен зиян келтіреді және жиі анықталмаған болып қалады, бұл дұрыс емес емделгенін алдын-ала анықтайды және соның салдарынан жағдайдың ауырлауы және асқынулардың дамуына алып келеді.

Жоғарғы тыныс алу жолдарының аурулары кезінде қандағы эозинофилдер мөлшері артады. Эозинофилдер бірнеше негізгі ақуыздардан тұрады, олардың ең танымалы эозинофильді катион ақуызы болып табылады. Эозинофильді катиондық ақуыз соңғы уақытта жоғарғы тыныс алу жолдарының аллергиялық аурулары кезінде қанның эозинофилиясымен қатар анықталады, сондай-ақ осы аурулардың мониторингі үшін пайдаланылады.

Мақсаты: Аллергиялық риниті бар емделушілерде эозинофильді катиондық ақуыздың деңгейін және мұрын секрецияларындағы, сілекей мен қан сарысуындағы эозинофилдердің құрамын зерттеу туралы мақалаларды талдау.

Іздену стратегиясы: әдебиеттерді іздеу PubMed, GoogleScholar электрондық кітапханаларында және электронды кітапханада кілт сөздер (эозинофильді катиондық ақуыз, эозинофилдер, аллергиялық ринит) бойынша жүргізілді. Іздеу тереңдігі 10 жыл болды (2008 жылдан 2018 жылға дейін). Шолуда сипаттау үшін мәселенің сипаттамаларын көрсететін тиісті жұмыстар алынды.

Нәтижелер: Мақалаларды талдау аллергиялық риниті бар науқастардағы мұрын секрецияларындағы, сілекей мен қан сарысуындағы эозинофильді катиондық ақуыз деңгейін зерттеудің маңыздылығын көрсетті. ЕСВ-ны аллергиялық ауруларды диагностикада белсенді қолдануға болады, терапевтік әсерді биомаркер ретінде бағалайды. Алайда, аллергиялық ринит кезіндегі ЕС жоғарылауы арасындағы байланысты зерттеуге қарамастан, ЕСВ деңгейін аурудың ауырлығымен байланыстыру мәселесі аз зерттелген.

Қорытынды: Осылайша, аллергиялық ринит және астма сияқты тыныс аллергиялық аурулар жергілікті тіндерге енетін эозинофилдермен тығыз байланысты. ЕСВ-ны аллергиялық ауруларды диагностикада белсенді қолдануға болады, терапевтік әсерді биомаркер ретінде бағалайды. Алайда, аллергиялық ринит кезіндегі ЕС жоғарылауы арасындағы байланысты зерттеуге қарамастан, ЕСВ деңгейін аурудың ауырлығымен байланыстыру мәселесі аз зерттелген.

Ключевые слова: эозинофильді катиондық ақуыз, эозинофилдер, аллергиялық ринит.

Библиографическая ссылка:

Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е., Абуова Г.Т., Касымбекова Б.К., Кошкарбаева Б.С. Эозинофильный катионный белок у пациентов с аллергическими ринитами // Наука и Здравоохранение. 2020. 1 (Т.22). С.39-47. doi:10.34689/SH.2020.22.1.004

Izmaylovich M.R., Gazaliev M.A., Glushkova N.E., Abuova G.T., Kasymbekova B.K., Koshkarbaeva B.S. Eosinophilic cationic protein in patients with allergic rhinitis // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2020, (Vol.22) 1, pp. 39-47. doi:10.34689/SH.2020.22.1.004

Измайлович М.Р., Газалиева М.А., Глушкова Н.Е., Абуова Г.Т., Қасымбекова Б.К., Қошқарбаева Б.С. Аллергиялық риниті бар емделушілерде эозинофильді катионды ақуыз // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2020. 1 (Т.22). Б. 39-47. doi:10.34689/SH.2020.22.1.004

Введение

Аллергический ринит – хроническое заболевание слизистой оболочки полости носа, обусловленное сенсibilизацией к ингаляционным аллергенам, при котором воспалительный процесс верхних дыхательных путей сохраняется в течение многих лет [4]. Первые упоминания об АР относятся к 131-210 гг.н.э., когда для обозначения выделений из носа врач Гален использовал термин «катар».

В соответствии с ARIA 2008 года АР классифицируется на интермиттирующий и персистирующий аллергический ринит [17]. Данная классификация основана на продолжительности проявления симптомов АР. Среди прочих можно выделить заложенность носа, чихание, зуд в носу, ринорея, а также дополнительные проявления в виде першения в горле, слезотечения, головной боли, слабости и сухого кашля [3, 6].

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о существенном увеличении распространенности АР во всем мире. В Казахстане наблюдается та же тенденция, особенно в городах с высоким уровнем антропогенного загрязнения атмосферы. Однако эпидемиологические данные по заболеваемости АР в Республике Казахстан достоверно являются заниженными. Это может свидетельствовать либо о гиподиагностике АР, либо о неполной статистической выборке исследования. Среди возможных причин называют позднюю постановку диагноза АР. В основном, диагноз АР ставится к 6-7 годам, хотя первые симптомы АР могут наблюдаться у 2-3-летних детей и даже у детей 1 года жизни. Поэтому, в настоящее время очень актуальна своевременная диагностика АР и выбор адекватной терапии [1].

С каждым годом заболеваемость АР растет во всем мире и влияет на качество жизни пациентов. По данным ретроспективного исследования, проведенного в США, распространенность аллергического ринита составляет 19,9%, по сообщениям пациентов, ринит у взрослых в настоящее время превышает 30% во всех возрастных группах, а диагностированный врачом аллергический ринит у взрослых превышает 14% [9, 20, 35].

Научные исследования показали, что АР является частью системного воспалительного процесса, ассоциированного с такими заболеваниями как астма, риносинусит и аллергический конъюнктивит [17]. Как нам известно, аллергический ринит и бронхиальная астма являются заболеваниями коморбидного характера. И так, 85% пациентов с бронхиальной астмой страдают сопутствующим АР, в то время как у 40% пациентов с АР наблюдается, либо развивается со временем бронхиальная астма [19]. Высокая заболеваемость бронхиальной астмой зафиксирована среди людей с персистирующим и тяжелым АР [17]. Качество жизни больных с аллергическим ринитом (особенно с персистирующим) может быть хуже, чем у больных с легкой и даже средней степенью бронхиальной астмы [2].

Цель. Проанализировать статьи, описывающие исследования уровня эозинофильного катионного белка и содержания эозинофилов в назальном секрете, слюне и сыворотке крови у больных аллергическим ринитом.

Стратегия поиска.

Нами был проведен автоматизированный поиск релевантных источников по ключевым словам эозинофильный катионный белок, эозинофилы, аллергический ринит в научных базах PubMed, e-Library, а также ручной поиск в системе Google Scholar. Глубина поиска составила 10 лет (с 2008 по 2018 г).

Источники отбирались в соответствии с базовым контекстом исследования. Преимущество отдавалось публикациям в рецензируемых изданиях и при их отсутствии публикациям «серой литературы».

На первом этапе был отобран общий массив статей, из которого были отфильтрованы наиболее подходящие по ключевым словам и контексту.

На втором этапе производился анализ источника и выделение информационных блоков, в последствии использованных в написании обзора.

Критерии включения: нами не было строго задано критериев включения материалов в литературный обзор, кроме использования материалов по контексту и по экспертному анализу исследователя, так как мы не имели полного доступа к базам данных платной литературы, а также к рукописям, находящимся в частичном доступе.

Критериями исключения стали статьи низкого методологического качества.

Результаты исследования.

В механизме развития АР можно выделить раннюю и позднюю фазы аллергической реакции. В данном процессе принимают участие различные клетки иммунной системы и цитокины. Ранняя фаза начинается с процесса сенсibilизации после попадания аллергена в организм. Дендритные клетки, расположенные в слизистой оболочке, захватывают аллерген и выполняют роль антиген-презентирующих клеток. Далее дендритные клетки передают аллерген Т-лимфоцитам и начинается процесс стимуляции выработки Т-хелперов 2 типа, которые секретируют интерлейкины 4, 5, и 13 [17, 38].

Интерлейкины влияют на выработку иммуноглобулинов класса Е, которые связываются с высоко-аффинными рецепторами базофилов и тучных клеток, в результате чего выделяются медиаторы воспаления, такие как гистамин, триптаза и химаза [3].

Таким образом, наступает фаза развития раннего аллергического ответа, характеризующаяся чиханием, ринореей и зудом.

Основная функция ИЛ 4 состоит в переключении синтеза IgG1 на синтез IgG4 и IgE. Совместно с другими цитокинами способствует пролиферации тканевых базофилов. Усиливает пролиферацию В-клеток, повышает экспрессию рецептора к Fc-фрагменту IgE на базофилах обоих типов, усиливает экспрессию молекул ГКГ класса II на В-клетках и макрофагах [40]. ИЛ-5 индуцирует дифференцировку, активацию и хемотаксис эозинофилов, повышает их жизнеспособность. Усиливает пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, индуцированную ИЛ-5. Повышает продукцию Ig E и экспрессию рецептора к нему на эозинофилах [16]. ИЛ-13 повышает синтез ИЛ-4 и таким образом усиливает все эффекты, связанные с ИЛ-4:

увеличивает количество В-лимфоцитов, усиливает синтез IgE и IgG4, повышает экспрессию CD23 и молекул ГКГ класса II на мембране В-лимфоцитов. Снижает функцию моноцитов-макрофагов, в том числе, подавляет продукцию ими провоспалительных цитокинов [2, 16].

Дальнейшее вовлечение в воспалительный процесс клеток иммунной системы, таких как эозинофилы, базофилы, макрофаги и нейтрофилы, приводит к высвобождению вазоактивных медиаторов, обуславливая фазу поздней аллергической реакции. Развитие позднего аллергического ответа может проявиться спустя 4-12 часов после контакта с аллергеном и сохраняется до 24 часов без дополнительного контакта с ним [19, 36].

Важно также отличать АР от ринитов, входящих в группу неаллергических ринитов, таких как вазомоторный, инфекционный, медикаментозный и гормональный ринит [9]. Огромную роль в диагностики аллергических ринитов играет сбор анамнеза, где необходимо обращать внимание на давность заболевания, сезонность, суточную цикличность, связь со специфическими и неспецифическими провоцирующими факторами, профессиональными вредностями и эффектом от медикаментов [6].

В клинике интермиттирующего АР характерно внезапное начало и достаточно выраженный отек слизистой оболочки носа и носоглотки. Прдромальными явлениями могут быть зуд, чихание, заложенность носа. Аллергены проникают в носоглотку, вызывают зуд неба, отек слизистой оболочки, чихание, выделение слизи. Для аллергического ринита типичны значительные слизистые или водянистые выделения, затруднение дыхания, вызванное отеком слизистой оболочки. Клинические проявления могут быть маловыраженными и ограничиваться, главным образом, чиханием по утрам после сна. Может быть зуд век и слезотечение. Конъюнктивит более типичен для поллинозов. Наблюдается повышенная чувствительность слизистой оболочки к охлаждению, пыли, резким запахам. Персистирующий АР – постепенное начало с тех же симптомов. У больных с персистирующим АР степень контакта с аллергенами меняется в течение года и в отдельные периоды она может быть низкой. Однако даже при отсутствии симптомов у этих пациентов сохраняется воспаление слизистой оболочки носа [7].

Эозинофильный катионный белок. Характеристика, свойства, биологические эффекты.

В настоящее время большое внимание уделяется исследованию роли эозинофильного катионного белка в развитии различных заболеваний. Многими исследованиями доказано, что достоверным маркером аллергического воспаления считается повышение эозинофилов. Эозинофилию можно определять в сыворотке крови, мокроте или назальном секрете в зависимости от характера заболевания [8].

Зрелые эозинофилы – это крупные клетки диаметром 18–20 мкм с сегментированным ядром. Они содержат крупные гранулы, называемые специфическими, или вторичными, а также еще три типа гранул – первичные, мелкие гранулы и липидные

тельца [8]. Основными компонентами крупных (специфических) эозинофильных гранул являются главный щелочной белок, эозинофильный катионный белок, эозинофильная пероксидаза и нейротоксин, происходящий из эозинофилов [11].

ЭКБ является объективным маркером активации эозинофилов. Он составляет 70% от всех белков, продуцируемых эозинофилами [5]. Синтез ЭКБ в основном осуществляется тканевыми эозинофилами и запускается уже на стадии образования промиелоцитов. Активация данного процесса осуществляется двумя путями. Антиген-зависимая активация протекает с участием иммуноглобулинов G и A, а антиген-независимая – при участии C3 и C5 компонентов комплемента. Также известно, что нейтрофилы имеют способность к захвату ЭКБ из окружающего пространства, при этом сами его не синтезируют. Напротив, моноциты могут синтезировать ЭКБ, но их способность к синтезу теряется в процессе макрофагальной дифференцировки [3341].

ЭКБ обладает рядом биологических эффектов, включая антибактериальную, антипаразитарную, нейротоксичную и противовирусную активность. Цитотоксичность в отношении гельминтов обусловлена их способностью встраиваться в мембрану клеток гельминтов и нарушать их целостность. Важная роль цитотоксичности состоит в защите организма от многоклеточных паразитов путем внеклеточного цитолиза. Противовирусная защита и нейротоксическая активность определяются активностью фермента, расщепляющего рибонуклеиновую кислоту [8]. ЭКБ может оказывать токсическое действие на собственные ткани организма. Были проведены исследования нейротоксического эффекта ЭКБ на мозг. Полученные данные показали связь опосредованного действия ЭКБ через сосуды головного мозга, но не его прямое нейротоксическое воздействие на мозг. Механизм влияния ЭКБ на сосуды заключался в нарушении гомеостаза ионов кальция в вегетативных нейронах и астроцитах, что привело к неконтролируемому выбросу норадреналина. Также обнаружено нарушение гомеостаза ключевых ферментов в гладкомышечных клетках, в результате чего нарушается механизм их сокращения и расслабления. В итоге, повреждение сосудистой стенки вызвало дисфункцию эндотелия сосудов и выброс вазоактивных веществ [27].

Как показывали исследования *Петерсона*, проведенные еще в 1986 году, ЭКБ влиял на пролиферацию Т- и В-лимфоцитов. Это обнаружение доказывает, что ЭКБ мог бы влиять на иммунную систему путем подавления пролиферации незрелых лимфоцитов и снижения образования иммуноглобулина В-лимфоцитами [11]. Также биологические эффекты ЭКБ осуществляются с помощью дегрануляции тучных клеток, регуляции активности фибробластов, индукции секреции слизистой дыхательных путей и взаимодействия, как с системой коагуляции, так и с системой комплемента [2421]. Только противовирусную и нейротоксическую активность белка связывают с его рибонуклеазной активностью [31].

ЭКБ способствует развитию аллергических реакции через активацию тучных клеток и базофилов.

Привлечение эозинофилов в очаг аллергического воспаления осуществляется преимущественно провоспалительными хемокинами RANTES (CCL5), лейкотриенами, PAF и IL-5. Из молекул адгезии наиболее важны для миграции эозинофилов в ткани интегрин: $\beta 7$ - ($\alpha 4\beta 7$), $\beta 1$ - (VLA-4 — $\alpha 4\beta 1$) и все три $\beta 2$ -интегрин, экспрессируемые на поверхности эозинофилов [8].

В аллергическом воспалительном процессе помимо эозинофилов, участвуют также и тучные клетки. При этом происходит их активное взаимодействие посредством взаимной стимуляции даже в отсутствие экзогенных стимуляторов. Выдвинута гипотеза о том, что передача сигналов между эозинофилами и тучными клетками связана с ЭКБ [26]. Тучные клетки продуцируют и секретируют IL-5, PAF и LTB₄, которые, как известно, усиливают высвобождение ЭКБ из эозинофилов [11, 31].

Однако повышение ЭКБ не всегда указывает на наличие аллергического процесса. Особый интерес представляет исследование уровня ЭКБ при DRESS-синдроме (от англ. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), который представляет собой непереносимость какого-либо лекарственного препарата. Наиболее часто DRESS-синдром развивается после назначения антибиотиков, сульфаниламидов и противозачаточных препаратов. Результаты исследования следует интерпретировать с учетом дополнительных лабораторных тестов [14].

ЭКБ присутствует в различных биологических жидкостях человека. Его можно определить в плазме и сыворотке крови, в серозной и синовиальной жидкости, слюне, назальном секрете, слезах, кишечном соке и даже в фекалиях [11]. Наиболее резонным и показательным является определение его содержания в сыворотке крови. Референсные значения уровня сывороточного эозинофильного катионного белка составляют менее 24 нг/мл. Количество ЭКБ в сыворотке крови здоровых людей подвергается суточным колебаниям. Анализ данных суточного уровня ЭКБ в сыворотке крови показал, что более высокие значения наблюдаются в ночное время и пик приходится на 6 часов утра. Таким образом, суточный разброс значений ЭКБ составляет 27% [30].

Количество ЭКБ в биологических жидкостях использовались в качестве клинического маркера для контроля бронхиальной астмы и других воспалительных заболеваний [11]. При этом по степени нарастания уровня ЭКБ можно контролировать тяжесть обострения бронхиальной астмы.

По данным некоторых исследований, ЭКБ повышается при аллергической и неаллергической астме, аллергическом дерматите, некоторых случаях эозинофильного эзофагита, при сепсисе [8, 30] и воздействии эндотоксина [10]. В результате пришли к заключению, что повышение сывороточного ЭКБ не может быть использовано в качестве достоверного диагностического признака. Однако определение уровня ЭКБ информативно для контроля развития болезни, например, в случае аллергического дерматита [31, 37] и иммунотерапии [12, 22].

Неинвазивные диагностические методы исследования ЭКБ при АР (в назальном секрете и слюне).

За последнее время китайскими учеными было проведено множество исследований касательно механизмов развития АР и характера влияния ЭКБ на слизистую оболочку носовой полости при АР. Исследование назального секрета, проведенное в 2019 году, показало наличие повышенного уровня ЭКБ при АР, в сравнении с контрольной группой, куда включены случаи с нормальной слизистой оболочкой носа. Также в гистологических образцах выявлена эозинофильная и лимфоцитарная инфильтрация слизистой оболочки носа при АР. К тому же была обнаружена положительная корреляция между уровнем ЭКБ и LC3 белка, что указывает на участие аутофагии в развитии АР [39].

Долгое время оставался открытым вопрос о развитии обонятельной дисфункции при АР. Недавним исследованием был установлен основной механизм развития нарушения, в основе которого лежит участие ЭКБ и триптазы. Однако корреляционной связи между данными показателями выявлено не было [18].

Анализ уровней ECP в назальном секрете является маркером дегрануляции эозинофилов и используется в качестве индикатора назальной эозинофилии. Было проведено исследование, доказывающее связь обострения аллергического ринита с изменением содержания NK-клеток.

В исследовании было использовано воздействие частиц дизельного топлива и живого ослабленного вируса гриппа на слизистую оболочку носовой полости у пациентов с АР. Образцы назального секрета анализировали на медиаторы, связанные с рекрутированием и активацией эозинофилов и NK-клеток, а также на провоспалительные цитокины и хемокины. Интересно, что повышенные уровни ЭКБ наблюдались в течение многих дней после воздействия провоцирующих факторов. Эти данные предполагают, что индуцированное подавление функции NK-клеток связано со снижением способности уничтожать эозинофилы, таким образом, продлевая персистенцию ЭКБ в назальном секрете [29].

В последнее время большую популярность набирают неинвазивные методы определения ЭКБ. В качестве диагностического материала активно используется как назальный секрет, так и слюна. Оценка достоверности данной методики была продемонстрирована в исследовании, где производилось определение ЭКБ в слюне и сыворотке крови у пациентов с АР. Уровни ЭКБ в слюне и в сыворотке крови показали уровни по значению близкие друг к другу.

Однако, не было обнаружено корреляционной связи между показателями основной и контрольной группами, а также между уровнем ЭКБ в слюне и сыворотке крови. Из этого можно сделать вывод, что определение ЭКБ в слюне не является достоверным диагностическим критерием АР [23].

Эозинофилия в слюне является важным диагностическим признаком воспаления дыхательных путей. Определение количества эозинофилов в слюне

во время сезона цветения по сравнению со значениями вне сезона цветения было значительным только в диагностике бронхиальной астмы, но не для АР. На фоне кортикостероидной терапии у пациентов с бронхиальной астмой наблюдается снижение уровня эозинофилов в слюне [28].

Исследование ЭКБ в сыворотке крови при АР.

Основным патогенетическим методом лечения аллергических ринитов является аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), которая, чаще всего, проводится сублингвальным или подкожным методами. Исследование уровня сывороточного ЭКБ и его взаимосвязи с количеством иммуноглобулина G4 на фоне проведения аллерген-специфической иммунотерапии у пациентов с АР показало важные результаты. Анализ данных выявил значительное увеличение количества иммуноглобулина G4 в сыворотке крови после лечения, а количество ЭКБ в динамике постепенно снижалось. К тому же, отличие способа введения препарата, то есть, и сублингвальный, и подкожный способы аллерген-специфической иммунотерапии не показали существенных различий полученных результатов. Таким образом, содержание ЭКБ в сыворотке крови можно использовать в качестве индикатора для пациентов с аллергическим ринитом [25].

Аналогичное исследование, проведенное среди детей с АР, продемонстрировало улучшение качества жизни в результате проведения аллерген-специфической иммунотерапии. Терапевтическая эффективность соответствовала снижению уровня ЭКБ в сыворотке крови, что указывает на то, что ЭКБ может быть потенциальным индикатором в оценке эффективности проведенного лечения [15].

В исследовании, проведенном в Корее на пациентах с аллергическим ринитом, была выявлена положительная корреляция между количеством сывороточного ЭКБ и эозинофилов в группах исследования с установленной аллергией к пыльце растений, собачей шерсти и домашней пыли. Также, помимо увеличения уровня сывороточного ЭКБ и эозинофилов, в крови было обнаружено повышение иммуноглобулинов E при АР [21].

Было показано, что воздействие ингаляционных аллергенов повышает содержание эозинофилов в слюне и является прогностическим критерием лишь при бронхиальной астме [32]. Однако, в группе САР во время сезона цветения диагностическое значение имеет лишь повышение эозинофилов в крови [28].

Обсуждение

В литературном обзоре комплексно представлены результаты оценки диагностического значения эозинофильного катионного белка при аллергическом рините, а также описаны его характерные особенности при других заболеваниях. Знание особенностей специфического и неспецифического изменения уровня эозинофильного катионного белка необходимо для мониторинга состояния пациента и динамики заболевания. Преимуществом данного обзора является то, что он содержит лаконичное и детализированное

описание особенностей эозинофильного катионного белка, что позволит клиницистам изучить данный вопрос в доступной форме и без большой затраты времени.

Существенным ограничением данного литературного обзора является то, что поиск проведен только по доступным к бесплатному прочтению статьям, что создает значительное ограничение анализа литературы.

Вывод

Таким образом, аллергические заболевания дыхательных путей, такие как аллергический ринит и астма, являются тесно связанными с эозинофилами, которые инфильтрируют местную ткань. ЭКБ может активно использоваться в диагностике аллергических заболеваний, оценках лечебного эффекта в качестве биомаркера [13]. Однако, ни смотря на многочисленные исследования взаимосвязи повышения ЭКБ при аллергическом рините, на данный период времени остается мало изученным вопрос корреляции уровня ЭКБ с тяжестью заболевания.

Вклад авторов. Все авторы внесли равный вклад в подготовку и написание статьи.

Финансирование: Данное исследование не получило никакого финансирования.

Конфликт интересов: отсутствует.

Сведения о публикации: ни один фрагмент данной статьи не был опубликован в других журналах и не находится на рассмотрении другими издательствами.

Литература:

1. *Гущин И.С., Ильина Н.И., Полюнер С.А.* Аллергический ринит: Пособие для врачей. ГНЦ – Институт иммунологии, РААКИ. М. 2002. 68 с.
2. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология. Издательство: АстроПринт. 1999. 601 с.
3. *Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я.* Клиническая аллергология и иммунология с основами общей иммунологии. Издательство: ГЭОТАР-Медиа. Москва. 2011. 639 с.
4. *Мокроносова М.А., Кочетова Ю.И., Смольникова Е.В., Протасов П.Г.* Свободный гемоглобин, эозинофилы и эозинофильный катионный белок в назальном секрете у пациентов с аллергическим или инфекционным ринитом // Российский Аллергологический Журнал. 2007. № 3. С. 20-25.
5. *Мокроносова М.А., Тарасова Г.Д., Протасов П.Г., Смольникова Е.В., Сергеев А.В.* Эозинофильный катионный протеин как маркер аллергического воспаления слизистой оболочки носа // Медицинская Иммунология. 2007. № 4-5. С. 467-472.
6. *Нурлеисов Т.Т., Нурлеисов Т.Н., Акпеисова Р.Б., Абдушукурова Г.* Аллергический ринит. Протокол. Алматы. 2013. 9 с.
7. *Чотчаева А.А., Колотилина А.И., Корсунский И.А., Смирнова Г.И., Асманов А.И., Мунблит Д.Б.*

Аллергический ринит: подходы к диагностике и лечению // Русский медицинский журнал. 2018. №9. С. 22-28.

8. Ярилин А.А. Иммунология. Издательство: ГЭОТАР-МЕД. 2010. 752 с.

9. *Baptist A.P., Nyenhuus S. Rhinitis in the Elderly* // Immunology and Allergy Clinics of North America. 2016. N 36. P. 343–357.

10. *Burch J.B., Svendsen E., Siegel P.D.* Endotoxin exposure and inflammation markers among agricultural workers in Colorado and Nebraska // Journal of Toxicology and Environmental Health A. 2010. N 73. P.5–22.

11. *Bystrom J., Amin K., Bishop-Bailey D.* Analysing the eosinophil cationic protein—a clue to the function of the eosinophil granulocyte // Respiratory Research. 2011. N 12(1). P. 10.

12. *Bystrom J., Patel S. Y., Amin K., Bishop-Bailey D.* Dissecting the role of eosinophil cationic protein in upper airway disease // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2012. N 12. P. 18–23.

13. *Chen Y.B., Liu Y.H.* The application of eosinophil cationic protein on inflammatory disease of airway // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2016. N 30(18). P. 1488-1491.

14. *De A., Rajagopalan M., Sarda A., Das S., Biswas P.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update and review of recent literature // Indian Journal of Dermatology. 2018. N 63. P. 30-40.

15. *Duan C.X., Tian Y., Zhang F., Tao Z.Z.* Efficacy of sublingual immunotherapy and subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2016. N 30(17). P. 1354-1358.

16. *Gour N., Wills-Karp M.* IL-4 and IL-13 Signaling in Allergic Airway Disease // Cytokine. 2015. N 75(1). P. 68–78.

17. *Greiner A.N., Hellings P.W., Rotiroti G., Scadding G.K.* Allergic rhinitis // Lancet. 2011. N 378. P. 2112–2122.

18. *Gu D.S., Li P.Z.* Tryptase and ECP are related to olfactory dysfunction in allergic rhinitis // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2016. N 30(17). P. 1401-1403.

19. *Hasan A.K., Timothy D.R.* Allergic Rhinitis // Primary Care Clinics in Office Practice. 2016. N 43. P. 465–475.

20. *Hill D.A., Grundmeier R.W., Ram G., Spergel J.M.* The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study // BMC Pediatrics. 2016. N 16. P. 133.

21. *Hyun Jin Min, Young Ho Hong, Hoon Shik Yang, Kyung Soo Kim.* The correlation of serum eosinophil cationic protein level with eosinophil count, and total IgE level in Korean adult allergic rhinitis patients // Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology. 2016. N 34. P. 290-294.

22. *Kim S.T., Han D.H., Moon I.J.* Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy on patients with allergic rhinitis to house-dust mites: 1-year follow-up results // American Journal of Rhinology & Allergy. 2010. N 24. P. 271–275.

23. *Kirgezen T., Server E.A., Turanoğlu F.S., Yiğit Ö., Uzun H., Durmuş S.* Salivary Eosinophil Cationic Protein in Allergic Rhinitis // Turkish Archives of Otorhinolaryngology. 2019. N 57(2). P. 91–94.

24. *Legrand F., Driss V.* Human eosinophils exert TNF- α and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells // The Journal of Immunology. 2010. N 185. P. 7443–7451.

25. *Luo J.L., Zhao X.M.* The significance and application of serum eosinophil cationic protein and IgG4 antibody in patients with allergic rhinitis treated by allergic specific immunotherapy // Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi. 2016. N 30(13). P. 1047-1048.

26. *Minai-Fleminger Y., Levi-Schaffer F.* Mast cells and eosinophils: the two key effector cells in allergic inflammation // Inflammation. N 58. P. 631-638.

27. *Navarro S., Boix E., Cuchillo C.M., Nogués M.V.* Eosinophil-induced neurotoxicity: the role of eosinophil cationic protein/RNase 3 // Journal of Neuroimmunology. 2010. N 227(1-2). P. 60-70.

28. *Panzner P., Malkusová I., Vachová M.* Bronchial inflammation in seasonal allergic rhinitis with or without asthma in relation to natural exposure to pollen allergens // Allergologia et Immunopathologia. 2013. P. 539-545.

29. *Pawlak E. A., Noah T. L., Zhou H., Chehrazi C., Robinette C., Diaz-Sanchez D., Müller L., Jasper I.* Diesel exposure suppresses natural killer cell function and resolution of eosinophil inflammation: a randomized controlled trial of exposure in allergic rhinitis // Particle and Fibre Toxicology. 2016. N 13(1). P. 24.

30. *Peona V, De Amici M., Quaglini S.* Serum eosinophilic cationic protein: is there a role in respiratory disorders? // Journal of Asthma. 2010. N 47. P.131–134.

31. *Rabelo de Oliveira P.C., Oliveira de Lima P., Oliveira D.T.* Eosinophil Cationic Protein: Overview of Biological and Genetic Features // DNA and cell biology. 2012. N 31. P. 1442–1446.

32. *Semik-Orzech A., Barczyk A., Waderekiewicz R., Pierzchala W.* Eotaxin, but not IL-8, is increased in upper and lower airways of allergic rhinitis subjects after nasal allergen challenge // Allergy & Asthma Proceedings. 2011. N 3.P. 230-238.

33. *Topic R.Z., Dodig S.* Eosinophil cationic protein—current concepts and controversies // Biochemical Medicine. 2011. N 21. P. 111–121.

34. *Varricchi G., Bagnasco D., Borriello F., Heffler E., Canonica G.W.* Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2016. N 16(2). P. 186–200.

35. *Wallace D.V., Dykewicz M.S.* Comparing the evidence in allergic rhinitis guidelines // Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology. 2017. N 17. P.27-41.

36. *Weber R.W.* Allergic rhinitis // Primary Care. 2008. N 35(1). P.1–10.

37. *Wu K.G., Li T.H., Chen C.J.* Correlations of serum interleukin-16, total ige, eosinophil cationic protein and total eosinophil counts with disease activity in children with atopic dermatitis // International Journal of Immunopathology and Pharmacology. 2011. N 24. P. 15–23.

38. *Yanagibashi T., Satoh M., Nagai Y., Koike M., Takatsu K.* Allergic diseases: From bench to clinic - Contribution of the discovery of interleukin-5 // Cytokine. 2017. N 98. P. 59-70.

39. *Yu J.Q., Luo Q., Xiong Y.P., Kang X., Luo L.P., Zhang J., Huang X.Y., Ye J.* Expression of LC3 and ECP in

allergic rhinitis and their significance // *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019. N 33(4). P. 322-325. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.04.009.

40. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production // *Cytokine*. 2015. N 75(1). P. 14–24.

41. Zrinski Topic R., Dodig S. Eosinophil cationic protein – current concepts and controversies // *Biochemia Medica*. 2011. N 21(2). P. 111–121.

References:

1. Gushchin I.S., Ilyina N.I., Polner S.A. *Allergicheskiy rinit: Posobie dlya vrachei* [Allergic rhinitis: A guide for doctors]. SSC - Institute of Immunology, RAAC. M. 2002. 68 p. [in Russian]

2. Drannik G.N. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya* [Clinical immunology and allergology]. Publisher: AstroPrint. 1999. 601 p. [in Russian]

3. Koval'chuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. *Klinicheskaya allergologiya i immunologiya s osnovami obshchei immunologii* [Clinical allergology and immunology with the basics of general immunology]. Publisher: GEOTAR-Media. Moscow. 2011. 639 p. [in Russian]

4. Mokronosova M.A., Kochetova Yu.I., Smol'nikova E.V., Protasov P.G. Svobodnyi gemoglobin, eozinofily i eozinofil'nyy kationnyi belok v nazal'nom sekrete u patsientov s allergicheskim ili infektsionnym rinitom [Free hemoglobin, eosinophils and an eosinophilic cationic protein in nasal secretion in patients with allergic or infectious rhinitis]. *Rossiiskii Allergologicheskii Zhurnal* [Russian Allergological Journal]. 2007. № 3. P. 20-25 [in Russian]

5. Mokronosova M.A., Tarasova G.D., Protasov P.G., Smol'nikova E.V., Sergeev A.V. Eozinofil'nyy kationnyi protein kak marker allergicheskogo vospaleniya slizistoi obolochki nosa [Eosinophilic cationic protein as a marker of allergic inflammation of the nasal mucosa]. *Meditsinskaya Immunologiya* [Medical Immunology]. 2007. № 4-5. P. 467-472. [in Russian]

6. Nurpeisov T.T., Nurpeisov T.N., Akpeisova R.B., Abdushukurova G. *Allergicheskiy rinit. Protokol* [Allergic rhinitis. Protocol]. Almaty. 2013. 9 p. [in Russian]

7. Chotchaeva A.A., Kolotilina A.I., Korsunskii I.A., Smirnova G.I., Asmanov A.I., Munblit D.B. *Allergicheskiy rinit: podkhody k diagnostike i lecheniyu* [Allergic rhinitis: approaches to diagnosis and treatment]. *Russkii meditsinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2018. №9. P. 22-28. [in Russian]

8. Yarilin A.A. *Immunologiya* [Immunology]. Publisher: GEOTAR-MED. 2010. 752 p. [in Russian]

9. Baptist A.P., Nyenhuis S. Rhinitis in the Elderly. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2016. N 36. P. 343–357.

10. Burch J.B., Svendsen E., Siegel P.D. Endotoxin exposure and inflammation markers among agricultural workers in Colorado and Nebraska. *Journal of Toxicology and Environmental Health A*. 2010. N 73. P.5–22.

11. Bystrom J., Amin K., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein—a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respiratory Research*. 2011. N 12(1). P. 10.

12. Bystrom J., Patel S. Y., Amin K., Bishop-Bailey D. Dissecting the role of eosinophil cationic protein in upper airway disease. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2012. N 12. P. 18–23.

13. Chen Y.B., Liu Y.H. The application of eosinophil cationic protein on inflammatory disease of airway. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2016. N 30(18). P. 1488-1491.

14. De A., Rajagopalan M., Sarda A., Das S., Biswas P. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update and review of recent literature. *Indian Journal of Dermatology*. 2018. N 63. P. 30-40.

15. Duan C.X., Tian Y., Zhang F., Tao Z.Z. Efficacy of sublingual immunotherapy and subcutaneous immunotherapy in children with allergic rhinitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2016. N 30(17). P. 1354-1358.

16. Gour N., Wills-Karp M. IL-4 and IL-13 Signaling in Allergic Airway Disease. *Cytokine*. 2015. N 75(1). P. 68–78.

17. Greiner A.N., Hellings P.W., Rotiroti G., Scadding G.K. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011. N 378. P. 2112–2122.

18. Gu D.S., Li P.Z. Tryptase and ECP are related to olfactory dysfunction in allergic rhinitis. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2016. N 30(17). P. 1401-1403.

19. Hasan A.K., Timothy D.R. Allergic Rhinitis. *Primary Care Clinics in Office Practice*. 2016. N 43. P. 465–475.

20. Hill D.A., Grundmeier R.W., Ram G., Spergel J.M. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics*. 2016. N 16. P. 133.

21. Hyun Jin Min, Young Ho Hong, Hoon Shik Yang, Kyung Soo Kim. The correlation of serum eosinophil cationic protein level with eosinophil count, and total IgE level in Korean adult allergic rhinitis patients. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. 2016. N 34. P. 290-294.

22. Kim S.T., Han D.H., Moon I.J. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy on patients with allergic rhinitis to house-dust mites: 1-year follow-up results. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2010. N 24. P. 271–275.

23. Kirgezen T., Server E.A., Turanoğlu F.S., Yiğit Ö., Uzun H., Durmuş S. Salivary Eosinophil Cationic Protein in Allergic Rhinitis. *Turkish Archives of Otorhinolaryngology*. 2019. N 57(2). P. 91–94.

24. Legrand F., Driss V. Human eosinophils exert TNF- α and granzyme A-mediated tumoricidal activity toward colon carcinoma cells. *The Journal of Immunology*. 2010. N 185. P. 7443–7451.

25. Luo J.L., Zhao X.M. The significance and application of serum eosinophil cationic protein and IgG4 antibody in patients with allergic rhinitis treated by allergic specific immunotherapy. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2016. N 30(13). P. 1047-1048.

26. Minai-Fleminger Y., Levi-Schaffer F. Mast cells and eosinophils: the two key effector cells in allergic inflammation. *Inflammation*. N 58. P. 631-638.

27. Navarro S., Boix E., Cuchillo C.M., Nogués M.V. Eosinophil-induced neurotoxicity: the role of eosinophil cationic protein/RNase 3. *Journal of Neuroimmunology*. 2010. N 227(1-2). P. 60-70.

28. Panzner P., Malkusová I., Vachová M. Bronchial inflammation in seasonal allergic rhinitis with or without asthma in relation to natural exposure to pollen allergens. *Allergologia et Immunopathologia*. 2013. P. 539-545.
29. Pawlak E. A., Noah T. L., Zhou H., Chehraz C., Robinette C., Diaz-Sanchez D., Müller L., Jasper I. Diesel exposure suppresses natural killer cell function and resolution of eosinophil inflammation: a randomized controlled trial of exposure in allergic rhinitis. *Particle and Fibre Toxicology*. 2016. N 13(1). P. 24.
30. Peona V, De Amici M., Quaglini S. Serum eosinophilic cationic protein: is there a role in respiratory disorders? *Journal of Asthma*. 2010. N 47. P.131–134.
31. Rabelo de Oliveira P.C., Oliveira de Lima P., Oliveira D.T. Eosinophil Cationic Protein: Overview of Biological and Genetic Features. *DNA and cell biology*. 2012. N 31. P. 1442–1446.
32. Semik-Orzech A., Barczyk A., Wiaderkiewicz R., Pierzchala W. Eotaxin, but not IL-8, is increased in upper and lower airways of allergic rhinitis subjects after nasal allergen challenge. *Allergy & Asthma Proceedings*. 2011. N 3.P. 230-238.
33. Topic R.Z., Dodig S. Eosinophil cationic protein—current concepts and controversies. *Biochemical Medicine*. 2011. N 21. P. 111–121.
34. Varricchi G., Bagnasco D., Borriello F., Heffler E., Canonica G.W. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2016. N 16(2). P. 186–200.
35. Wallace D.V., Dykewicz M.S. Comparing the evidence in allergic rhinitis guidelines. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2017. N 17. P.27-41.
36. Weber R.W. Allergic rhinitis. *Primary Care*. 2008. N 35(1). P.1–10.
37. Wu K.G., Li T.H., Chen C.J. Correlations of serum interleukin-16, total ige, eosinophil cationic protein and total eosinophil counts with disease activity in children with atopic dermatitis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2011. N 24. P. 15–23.
38. Yanagibashi T., Satoh M., Nagai Y., Koike M., Takatsu K. Allergic diseases: From bench to clinic - Contribution of the discovery of interleukin-5. *Cytokine*. 2017. N 98. P. 59-70.
39. Yu J.Q., Luo Q., Xiong Y.P., Kang X., Luo L.P., Zhang J., Huang X.Y., Ye J. Expression of LC3 and ECP in allergic rhinitis and their significance. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2019. N 33(4). P. 322-325. doi: 10.13201/j.issn.1001-1781.2019.04.009.
40. Zhu J. T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*. 2015. N 75(1). P. 14–24.
41. Zrinski Topic R., Dodig S. Eosinophil cationic protein – current concepts and controversies. *Biochemia Medica*. 2011. N 21(2). P. 111–121.

Контактная информация:

Измайлович Марина Рашидовна – докторант по специальности «Медицина» НАО «Медицинский университет Караганда», г.Караганда, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: Республика Казахстан, г. Караганда, 100024/ M00M4H, мкр. Степной-4, д.19, кв.63

E-mail: marisha_i88@mail.ru

Телефон: 87089773886