DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.1.036>
УДК 616.211-002-056.3-07:612.017.1

Еременко Ю.Е.¹, Подрез А.Ю.¹ ✉, Чернышова Е.В.², Андрианова Т.Д.¹

¹ Республиканский научно-практический центр оториноларингологии,
Минск, Беларусь

² Научно-практический центр гигиены, Минск, Беларусь

Значимость факторов общего иммунитета (иммуноглобулин Е, иммуноглобулин А секреторный, гамма-интерферон, интерлейкин-4, активность системы комплемента) в диагностике аллергического ринита

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Еременко Ю.Е., Подрез А.Ю. – концепция и дизайн исследования; Подрез А.Ю., Чернышова Е.В. – обзор литературы; Еременко Ю.Е., Андрианова Т.Д. – редактирование.

Подана: 19.10.2021

Принята: 14.02.2022

Контакты: podrezaaa@gmail.com

Резюме

Цель. Оценить диагностическую информативность факторов общего иммунитета (общий IgE, секреторный IgA, гамма-интерферон, интерлейкин-4, активность системы комплемента) для диагностики аллергического ринита.

Материалы и методы. В исследование включено 30 пациентов с аллергическим ринитом, 30 пациентов с признаками аллергического ринита и 20 лиц контрольной группы.

Результаты. У пациентов с установленным диагнозом АР уровень общего IgE составил 87,5 МЕ/мл (54,4–117,8). У пациентов с признаками АР концентрация общего IgE составила 31,0 МЕ/мл (25,3; 55,4). Среди лиц контрольной группы уровень IgE составил 23,7 МЕ/мл (11,5; 50,0). Не выявлено достоверного различия в среднем уровне IgE общего в сыворотке пациентов с признаками АР и лиц контрольной группы. Но его средняя концентрация достоверно выше у пациентов с АР в сравнении с группой пациентов с признаками АР и лицами контрольной группы.

У пациентов с установленным диагнозом АР концентрация IgA секреторного составила 2,7 мг/л (2,4; 4,3). У пациентов с признаками АР концентрация составила 2,8 мг/л (2,3; 3,5). У лиц контрольной группы уровень IgA в сыворотке крови 3,1 мг/мл (2,6; 3,9). Не выявлено достоверного различия в среднем уровне sIgA у пациентов всех трех исследуемых групп.

Средняя концентрация гамма-интерферона в сыворотке крови всех 3 исследуемых групп была ничтожно мала – 0,0 (0,0–0,0) пг/мл.

Средний уровень ИЛ-4 в сыворотке крови всех 3 исследуемых групп был ничтожно мал – 0,0 (0,0–0,0) пг/мл.

У пациентов с диагнозом АР средний уровень гемолитической активности системы комплемента составил 22,3 усл. ед./мл (19,9; 25,0), у группы пациентов с признаками АР – 21,6 усл. ед./мл (19,7; 24,7), у лиц контрольной группы – 23,2 усл. ед./мл (19,8; 26,1). Достоверного различия между данными показателями не установлено.

Заключение. Определение IgE общего в сыворотке крови может использоваться для диагностики аллергического ринита, а определение концентрации sIgA, ИНФγ, ИЛ-4 и активности системы комплемента недостаточно информативно.

Ключевые слова: аллергический ринит, иммуноглобулин Е, секреторный иммуноглобулин А, гамма-интерферон, интерлейкин-4

Yaromenka Yu.¹, Padrez H.¹ ✉, Chernyshova E.², Andryianava T.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Belarus

² Scientific Practical Centre of Hygiene, Minsk, Belarus

The Significance of General Immunity Factors (Immunoglobulin E, Secretory Immunoglobulin A, Gamma Interferon, Interleukin-4, Complement System Activity) in the Diagnosis of Allergic Rhinitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Yaromenka Yu., Padrez H. – research concept and design; Padrez H., Chernyshova E. – literature review; Yaromenka Yu., Andryianava T. – editorial correction.

Submitted: 19.10.2021

Accepted: 14.02.2022

Contacts: podrezaaa@gmail.com

Abstract

Purpose. To evaluate the diagnostic value of local immunity factors (general IgE, secretory IgA, gamma interferon, interleukin-4, complement system activity) for the diagnosis of allergic rhinitis.

Materials and methods. The study included 30 patients with allergic rhinitis, 30 patients with signs of allergic rhinitis, and 20 individuals in the control group.

Results. In patients with an established diagnosis of AR the level of general IgE was 87.5 IU/ml (54.4–117.8). In patients with signs of AR, the concentration of general IgE was 31.0 IU/ml (25.3; 55.4). Among the control group the general IgE level was 23.7 IU/ml (11.5; 50.0). There was no significant difference in the average level of general IgE in the serum of patients with signs of AR and those in the control group. But its average concentration is significantly higher in patients with AR in comparison with the group of patients with signs of AR and those in the control group. It was found that in patients with an established diagnosis of AR, the concentration of secretory IgA was 2.7 mg/l (2.4; 4.3). In patients with signs of AR, the concentration was 2.8 mg/l (2.3; 3.5). In the control group the serum IgA level was 3.1 mg/ml (2.6; 3.9). There was no significant difference in the average sIgA level in patients of all three study groups.

The average concentration of gamma interferon in the blood serum of all 3 study groups was negligible – 0.0 (0.0–0.0) pg/ml.

The average level of IL-4 in the blood serum of all 3 study groups was negligible – 0.0 (0.0–0.0) pg/ml.

In patients diagnosed with AR the average level of hemolytic activity of the complement system was 22.3 u/ml (19.9; 25.0), in the group of patients with signs of AR – 21.6 u/ml (19.7; 24.7), in the control group – 23.2 u/ml (19.8; 26.1). There is no significant difference between these indicators.

Conclusion. The determination of IgE-general in blood serum can be used to diagnose allergic rhinitis, and the determination of the concentration of sIgA, INF γ , IL-4 and the activity of the complement system is not informative enough.

Keywords: allergic rhinitis, immunoglobulin E, secretory immunoglobulin A, gamma interferon, interleukin-4

■ ВВЕДЕНИЕ

Одно из ведущих мест среди аллергических заболеваний занимает аллергический ринит (АР), его доля составляет около 15% [1].

Патогномоничной клинической картины, отличающей АР от других видов хронических ринитов, не существует, а имеющиеся методы диагностики данного заболевания противоречивы и требуют поиска «золотого стандарта» [2].

При АР может наблюдаться гиперпродукция иммуноглобулинов класса E, а также высокий уровень специфических IgE-антител в сыворотке крови [3–5]. Однако в диагностике АР определение уровня общего IgE имеет ограниченную диагностическую ценность [6, 7]. Повышенный уровень общего IgE в сыворотке крови может отмечаться не только при наличии аллергических заболеваний, а нормальный его уровень в свою очередь не отрицает наличия аллергопатологии.

Секреторный иммуноглобулин класса A (sIgA) относится к маркерам «местного иммунитета» и присутствует в основном в различных секретах и на слизистых, содержится также и в сыворотке крови. Работы по исследованию содержания sIgA в сыворотке у пациентов с atopией немногочисленны, данные их противоречивы. Ряд исследователей указывают на снижение sIgA в крови и секретах при atopии, полагая, что это снижение может быть одним из факторов, предрасполагающих к болезни и частым респираторным заболеваниям у данных пациентов [8]. В то же время в других работах не было отмечено достоверного снижения sIgA в секретах у лиц с atopией [9, 10].

В последние годы ключевое значение в патогенезе заболеваний, так или иначе связанных с развитием аллергического или иного воспаления, придается системе комплемента и цитокинам.

Исследования по определению уровней цитокинов при различных заболеваниях человека базируются на положениях о том, что цитокины служат ключевыми факторами иммунопатогенеза ряда воспалительных, инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний, могут индуцировать нежелательные системные эффекты, определять выраженность клинических проявлений болезни [11]. Цитокины, вырабатываемые преимущественно активированными клетками иммунной системы,

лишены специфичности в отношении антигенов и являются медиаторами межклеточных коммуникаций при иммунном ответе, гемопоэзе, воспалении, а также межсистемных взаимодействиях [12].

Интерлейкин-4 (ИЛ-4) – противовоспалительный цитокин, продуцируемый активированными Т-лимфоцитами, преимущественно Т-хелперами 2-го типа. Известно, что ИЛ-4 усиливает выработку IgE. Этот эффект, а также способность ИЛ-4 поддерживать пролиферацию серозных тучных клеток имеют прямое отношение к развитию аллергических реакций [13].

В ряде исследований [14–16] авторы приводят сведения о высокой информативности определения ИЛ-4 для диагностики atopических заболеваний. Так, в исследованиях было выявлено повышение содержания ИЛ-4 как в сыворотке крови, так и в мазках с мазков-отпечатков у пациентов с АР. Показатели сывороточного и секреторного ИЛ-4 положительно коррелировали между собой.

Гамма-интерферон (ИФН γ) – интерферон II типа, обладает противовирусной и опухолецидной активностью, активирует макрофаги и моноциты, натуральные или естественные киллеры (NK-клетки), пролиферацию и дифференцировку цитотоксических Т-лимфоцитов, стимулирует созревание костномозговых клеток – предшественников моноцитов.

В литературе имеются отдельные и разноречивые данные об исследованиях содержания ИФН γ в сыворотке крови у пациентов с АР. По данным некоторых авторов, концентрация ИФН γ в сыворотке крови пациентов с АР выше, чем у здоровых людей [17, 18]. Другие авторы, напротив, приводят противоположные данные, свидетельствующие о более низком уровне ИФН γ в сыворотке крови у пациентов с аллергическим ринитом [19].

По литературным данным, в норме активность комплемента в сыворотке крови составляет от 20–40 до 40–80 гемолитических единиц [20–22]. Отмечены статистически достоверные изменения комплементарного статуса пациентов с крапивницей, в сравнении с пациентами, страдающими atopическим дерматитом, наиболее значимые по С3 компоненту комплемента ($p < 0,01$), выраженные в повышении уровня С3 компонента комплемента у детей с крапивницей (3,97 мг/мл) и снижении его значения у детей с atopическим дерматитом (0,79 мг/мл), что может явиться дополнительным лабораторным дифференциально-диагностическим признаком [23].

Как видно, результаты изучения факторов общего иммунитета в сыворотке крови при аллергических заболеваниях, представленные в отечественных и зарубежных публикациях, нередко разноречивы, что и определяет актуальность дальнейшего изучения данных показателей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка диагностической значимости факторов общего иммунитета у пациентов с аллергическим ринитом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 60 пациентов с симптомами аллергического ринита, обратившихся в РНПЦ оториноларингологии, и 20 здоровых добровольцев. Все пациенты были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 30 пациентов с установленным диагнозом АР, во вторую – 30 пациентов с признаками АР и в третью – 20 лиц

контрольной группы. Пациенты всех исследуемых групп были однородны по половой и возрастной структуре. Их средний возраст составил $39,5 \pm 2,9$ (M $\pm$ m). Среди пациентов было 38 мужчин (47,5%), 42 женщины (52,2%).

Всем пациентам производили забор крови в количестве 12 мл в стерильные пробирки. Затем содержимое пробирок центрифугировали в течение 15 минут (3000 оборотов в минуту) с целью получения сыворотки. В биоматериале определяли содержание иммуноглобулинов классов Е и А секреторного, интерлейкина-4, гамма-интерферона, кроме того, оценивалась активность системы комплемента.

До проведения измерений образцы сыворотки хранили при температуре минус 20 °С (допускается хранение не более 3 мес.). Повторного замораживания и размораживания сыворотки не допускалось. Нативный материал доставляли в лабораторию Республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены и эпидемиологии» в замороженном виде в полимерных микроцентрифужных пробирках типа «Эппендорф» при контроле соблюдения температурного режима.

После размораживания образцы осторожно и тщательно перемешивали пипетированием, избегая образования пены, и выдерживали при температуре от 18 до 25 °С не менее 30 минут. Образцы сывороток, содержащие осадок, центрифугировали при 1500 об/мин в течение 10 минут при температуре от 18 до 25 °С. Стандартная схема анализа при измерении концентраций IgE общего, ИЛ-4 и ИФН γ не предусматривала предварительного разведения образцов, за исключением определения sIgA, в котором использовали разведение сыворотки крови 1/100 (образцы разводили раствором для разведения сывороток, входящим в состав набора).

Все измерения проводили в дублях (обозначение номера пробы – N и N' соответственно).

Определение концентрации иммуноглобулинов IgE общего, sIgA, ИФН γ , ИЛ-4 в сыворотке крови проводили с помощью набора реагентов для иммуноферментного определения «IgE общий-ИФА-БЕСТ» (набор реагентов А-8660 производства АО «Вектор-Бест», Россия).

Метод определения основан на двухстадийном «сэндвич»-варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моноклональных антител к соответствующему цитокину.

Активность комплемента устанавливали по минимальному количеству сыворотки, необходимой для 50% гемолиза эритроцитов барана гемолитической системой (методика [20] в модификации РУП «Научно-практический центр гигиены и эпидемиологии» [21]). CH50 – условная гемолитическая единица активности системы комплемента, которая представляет собой количество сыворотки, требуемой для лизиса 50% суспензии эритроцитов барана, сенсibilизированных кроличьими антителами.

Использовали сыворотку гемолитическую жидкую, производства ФГУП «НПО «Микроген», Россия; кровь баранью консервированную для реакции связывания комплемента производства ЗАО «ЭКОлаб», Россия.

После измерения величин оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочного графика рассчитана концентрация иммуноглобулинов класса Е, секреторного иммуноглобулина класса А, гамма-интерферона, интерлейкина-4, а также активность системы комплемента в анализируемых образцах.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием непараметрических методов исследования (определялись медиана, интерквартильный

размах), также выполнялась оценка достоверности различий показателей. Для оценки достоверности статистического различия исследуемых показателей использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Выборочные параметры, приводимые в таблицах ниже, имеют следующие обозначения: Me – медиана, p – достигнутый уровень статистической значимости. Критическое значение уровня значимости принималось равным 95%. Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (StatSoft, Inc., США, лицензия №АХХR012Е839529FА).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели концентрации исследуемых факторов общего иммунитета в сыворотке крови пациентов с АР, с признаками АР и лиц контрольной группы приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1
Содержание IgE общего, IgA секреторного в сыворотке крови пациентов с АР, признаками АР, контрольной группы
Table 1
The content of total IgE, IgA-secretory in the blood serum of patients with AR, signs of AR, control group

	Концентрация в сыворотке крови, ед. измерения Me (25%; 75%)						
	IgE общий, МЕ/мл				IgA секреторный, мг/л		
	Пациенты с АР	Пациенты с признаками АР	Контрольная группа		Пациенты с АР	Пациенты с признаками АР	Контрольная группа
Me (25%; 75%)	87,5 (54,4; 117,8)	31,0 (25,3; 54,4)	23,7 (11,5; 50,0)	Me (25%; 75%)	2,7 (2,4; 4,3)	2,8 (2,3; 3,5)	3,1 (2,6; 3,9)
p ₁₋₂	U=121,0, p=0,00			p ₁₋₂	U=425,0, p=0,71		
p ₁₋₃	U=73,0, p=0,00			p ₁₋₃	U=161,5, p=0,76		
p ₂₋₃	U=254,0, p=0,36			p ₂₋₃	U=263,5, p=0,47		

Таблица 2
Содержание гамма-интерферона, интерлейкина-4, гемолитическая активность системы комплемента в сыворотке крови пациентов с АР, признаками АР, контрольной группы
Table 2
The content of gamma interferon, interleukin-4, hemolytic activity of the complement system in the blood serum of patients with AR, signs of AR, control group

	Концентрация в сыворотке крови, ед. измерения Me (25%; 75%)						
	ИНФγ, пг/мл, ИЛ-4, пг/мл				Гемолитическая активность системы комплемента (CH50), усл. ед./мл		
	Пациенты с АР	Пациенты с признаками АР	Контрольная группа		Пациенты с АР	Пациенты с признаками АР	Контрольная группа
Me (25%; 75%)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	0,0 (0,0–0,0)	Me (25%; 75%)	22,3 (19,9; 25,0)	21,6 (19,7; 24,7)	23,2 (19,8; 26,1)
p ₁₋₂	>0,05			p ₁₋₂	U=445,0, p=0,94		
p ₁₋₃	>0,05			p ₁₋₃	U=253,5, p=0,36		
p ₂₋₃	>0,05			p ₂₋₃	U=262,0, p=0,45		

У пациентов с установленным диагнозом АР (1-я группа) уровень общего IgE составил 87,5 МЕ/мл (54,4–117,8). У пациентов 2-й группы (с признаками АР) концентрация общего IgE составила 31,0 МЕ/мл (25,3; 55,4). Среди лиц контрольной группы уровень IgE составил 23,7 МЕ/мл (11,5; 50,0).

Не выявлено достоверного различия ($U=254$, $p=0,36$) в среднем уровне IgE общего в сыворотке пациентов с признаками АР и лиц контрольной группы: 31,0 МЕ/мл (25,3; 55,4) и 23,7 МЕ/мл (11,5; 50,0) соответственно. Но его средняя концентрация 87,5 МЕ/мл (54,4; 117,8) достоверно выше у пациентов с АР в сравнении с группой пациентов с признаками АР ($U=121$, $p=0,00$) и лицами контрольной группы ($U=73$, $p=0,00$).

Была определена концентрация иммуноглобулина А секреторного в сыворотке пациентов исследуемых групп.

Установлено, что у пациентов с установленным диагнозом АР концентрация IgA секреторного варьировала от 1,8 мг/мл до 7,9 мг/мл, а медиана составила 2,7 мг/л (2,4; 4,3). У пациентов с признаками АР концентрация составила 2,8 мг/л (2,3; 3,5) и уровень sIgA варьировал в пределах от 2,1 мг/мл до 8,1 мг/мл. У лиц контрольной группы уровень IgA в сыворотке крови варьировал от 1,5 до 4,6 мг/мл, а его медиана концентрации – 3,1 мг/мл (2,6; 3,9).

Не выявлено достоверного различия в среднем уровне sIgA у пациентов всех трех исследуемых групп ($p>0,05$). Его концентрация: 2,7 мг/л у пациентов с АР, 2,8 мг/мл у пациентов с признаками АР, 3,1 мг/мл у лиц контрольной группы.

В сыворотке крови пациентов с АР, признаками АР и контрольной группы гамма-интерферон был обнаружен только у 8 (10,0%) из 80 исследуемых пациентов. Средняя концентрация гамма-интерферона в сыворотке крови всех 3 исследуемых групп была ничтожно мала – 0,0 (0,0–0,0) пг/мл.

Интерлейкин-4 в сыворотке крови определился лишь у 11 (13,8%) исследуемых пациентов всех групп. Средний уровень ИЛ-4 в сыворотке крови всех 3 исследуемых групп был ничтожно мал – 0,0 (0,0–0,0) пг/мл.

У пациентов с диагнозом АР средний уровень гемолитической активности системы комплемента составил 22,3 усл. ед./мл (19,9; 25,0), у группы пациентов с признаками АР – 21,6 усл. ед./мл (19,7; 24,7), у лиц контрольной группы – 23,2 усл. ед./мл (19,8; 26,1). Достоверного различия между данными показателями не установлено ($p>0,05$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам выполненного исследования выявлено статистически значимое различие в концентрациях IgE общего в сыворотке у пациентов с установленным диагнозом «аллергический ринит» и лиц контрольной группы: 87,5 МЕ/мл (54,4; 117,8) и 23,7 МЕ/мл (11,5; 50,0) соответственно ($U=73$, $p=0,00$). Однако у пациентов с предполагаемым диагнозом аллергического ринита определение уровня общего IgE в сыворотке крови оказалось неинформативным. Не выявлено достоверного различия ($U=254$, $p=0,36$) в среднем уровне IgE общего в сыворотке пациентов с признаками аллергического ринита и лиц контрольной группы: 31,0 МЕ/мл (25,3; 55,4) и 23,7 МЕ/мл (11,5; 50,0) соответственно.

Не выявлено достоверного различия в уровне sIgA у пациентов всех трех исследуемых групп ($p>0,05$). Его концентрация: 2,7 мг/мл у пациентов с АР, 2,8 мг/мл у пациентов с признаками АР, 3,1 мг/мл у лиц контрольной группы.

В сыворотке исследуемых пациентов ИНФу был обнаружен только у 8 (10,0%) из 80 исследуемых пациентов.

ИЛ-4 в сыворотке крови определился лишь у 11 (13,8%) исследуемых пациентов всех групп.

У пациентов с диагнозом АР гемолитическая активность системы комплемента составила 22,3 усл. ед./мл (19,9–25,0), у группы пациентов с признаками АР – 21,6 усл. ед./мл (19,7–24,7), у лиц контрольной группы – 23,2 усл. ед./мл (19,8; 26,1). Достоверного различия между данными показателями не установлено ($p > 0,05$).

На основании проведенных исследований можно сделать вывод о том, что определение IgE общего в сыворотке крови может использоваться для диагностики аллергического ринита, а определение концентрации sIgA, ИНФу, ИЛ-4 и активности системы комплемента недостаточно информативно.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Puhlik B. (2004) *Allergology*. Nova kniga. (in Russian).
2. Michael D., Richard K., Sandra Y. (2015) Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngology, Head and Neck Surgery*, vol. 152, pp. 1–43.
3. Haitov R. (2009) *Clinical Allergology*. M.: GEOTAR-Media. (in Russian).
4. Stenli M. Nagua, M. Erik Gershvin (2004) *Secrets of Allergology and Immunology*. M.: BINOM.
5. Rumpold H., Jarolim E., Bonitz W. (1989) IgE and IgG antibody response in patients with type I allergy to birch pollen. *Wien. Clin. Wochenschr*, vol. 101, no 3, pp. 107–110.
6. Bernstein L.E., Li J.T., Bernstein D.I. (2008) Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 100 (3 suppl 3), pp. 1–148.
7. Zaikov S., Bogomolov A., Yakovenko O. (2013) Laboratory diagnostic of allergic diseases. *Klinichna Immunologiya. Alergologiya. Infektologiya. Spetsvipusk*, no 2, pp. 22–29. (in Russian).
8. Shartanova N. (2012) Allergic rhinitis in athletes of the highest achievements in various sports. *Rossiyskaya otorinolaringologiya*, vol. 5, no 60, pp. 126–131. (in Russian).
9. Minina E., Medvedeva L., Zhakov Y. (2015) *The use of noninvasive research methods to assess cytoimmunological parameters in children with mild intermittent bronchial asthma*. Varna: "Paradigma", pp. 223–228. (in Russian).
10. Lesnichenko D. (2017) Features of secretory immunity in persons with sensitization to weeds. *Universitetskaya klinika*, vol. 1, no 3 (24), pp. 141–144. (in Russian).
11. Fayurshin A. (2008) Comparative assessment of serum levels of immunoglobulins A, M, G, E and IgE in nasal secretions in pollinosis. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*, vol. 3, no 1, pp. 27–29. (in Russian).
12. Fuiano N. (2010) Allergen-specific immunoglobulin E in the skin and nasal mucosa of symptomatic and asymptomatic children sensitized to aeroallergens. *J Investig Allergol Clin Immunol.*, vol. 20, no 5, pp. 425–430.
13. Vinichenko E. (2007) *Topical diagnostic methods and allergen-specific therapy of seasonal allergic rhinitis* (PhD Thesis), M., 26. (in Russian).
14. Surovenko T. (2002) Systemic and local secretion of interleukin-4 and immunoglobulin E in bronchial asthma and allergic rhinitis. *Meditsinskaya immunologiya*, vol. 4, no 4–5, pp. 559–564. (in Russian).
15. Kudaibergenova S. (2014) Prognostic value of interleukin-4 in allergic rhinitis. *Omskiy nauchnyy vestnik*, no 2 (134), pp. 105–107. (in Russian).
16. Semenova N. (2017) *The role of factors of innate and adaptive immunity in the formation of various variants of the course of seasonal allergic rhinitis* (PhD Thesis), M., 28. (in Russian).
17. Zabolotniy D. (2014) Immunological characteristics of oropharyngeal secretion and blood serum in patients with allergic rhinitis with sensitization to tree pollen and cross-food allergy. *Rinologiya*, no 1, pp. 15–22. (in Russian).
18. Kozlova O. (2011) Bronchial asthma in combination with allergic rhinitis: clinicofunctional and immunological features. *Pulmonologiya*, no 1, pp. 70–73. (in Russian).
19. Aksun S., Altin Z. (2018) Allergic Rhinitis and Its Relationship with IL-10, IL-17, TGF- β , IFN- γ , IL-22, and IL-35. *Dis Markers*. doi: 10.1155/2018/9131432. eCollection.
20. Remezov P. (1976) *Methods for determining the natural (nonspecific) resistance of the body*. VMA im. S.M. Kirova, p. 64 (in Russian).
21. Shevlyakov V. (2004) Requirements for the formulation of toxicological and allergological studies in the hygienic rationing of protein-containing aerosols in the air of the working area: methodical instructions № 11-11-17 RB 02. *Sbornik oficialnih dokumentov po med. trudu I proizvodstvennoi sanitaria*, pp. 4–49. (in Russian).
22. Koriachkin V. (2019) *Diagnostic activity*. M.: Izdatelstvo Yurait, p. 462 (in Russian).
23. Shaposhnikova K. (2013) *Clinical and diagnostic significance of complement system indicators in children with acute and recurrent urticarial* (PhD Thesis), M., 24. (in Russian).