

ПОЛИМОРФИЗМ *IL17A* rs2275913 И ОСОБЕННОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ ПЕРСИСТИРУЮЩИМ АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Ирсалиева Ф.Х.¹, Дустбабаева Н.Д.², Камалов З.С.³,
Зиядуллаев Ш.Х.³, Нурматова Н.Ф.¹, Ахмедов Ж.Х.⁴

¹ Ташкентская медицинская академия Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

² Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент, Республика Узбекистан

³ Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

⁴ ООО «Гранат Стом», п. Назарбек, Республика Узбекистан

Резюме. Аллергический ринит (АР) является глобальной проблемой здравоохранения. По результатам эпидемиологических исследований, аллергическим ринитом страдает около 20% населения всех возрастных групп. По причинам, которые до сих пор не совсем понятны, частота и заболеваемость АР существенно возросли за последние десятилетия. Только в Узбекистане распространенность АР за 10 лет увеличилась в 2 раза. Однако официальная статистика о распространенности аллергического ринита, основанная на показателях обращаемости пациентов, в десятки раз ниже действительных значений и ни в коей мере не отражает серьезность данной проблемы, хотя и она достаточна для представления масштабов распространения данного заболевания. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) представляет единственный метод лечения IgE-опосредованных заболеваний, способный изменить естественное развитие atopического процесса. Одним из наиболее перспективных направлений в лечении аллергических заболеваний является развитие и совершенствование метода аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Ряд авторов отмечают рост распространенности аллергических заболеваний (АЗ) респираторного тракта, в том числе пыльцевой этиологии. При данной патологии, имеющей в своей основе хронический воспалительный процесс, развивающийся преимущественно на слизистой оболочке органов дыхания, целью терапевтических мероприятий является достижение хорошего уровня контроля над симптомами заболевания, снижение риска последующих обострений и предотвращение утяжеления АЗ.

IL-17A является представителем семейства *Th17* и был описан относительно недавно. Гены *IL17* включают шесть белков-цитокинов с массой 20-30 кДа, и среди них *IL17A* и *IL17F* имеют самую высокую гомологию последовательности белка изучены во многих популяциях. Белки семейства *IL-17* принимают участие в различных реакциях иммунного ответа и преимущественно секретируются

Адрес для переписки:

Ирсалиева Фатима Хуснутдиновна
Ташкентская медицинская академия Министерства
здравоохранения Республики Узбекистан
100109, Республика Узбекистан, г. Ташкент,
Алмазарский район. Медгородок, Г-30, 2в, кв. 5.
Тел.: +99890-958-65-56.
E-mail: Irsaliev73@mail

Address for correspondence:

Irsaliev Fatima Kh.
Tashkent Medical Academy
100109, Republic of Uzbekistan, Tashkent, Almazar district,
City of Doctors, G-30, 2v, apt 5.
Phone: +99890-958-65-56.
E-mail: Irsaliev73@mail

Образец цитирования:

Ф.Х. Ирсалиева, Н.Д. Дустбабаева, З.С. Камалов,
Ш.Х. Зиядуллаев, Н.Ф. Нурматова, Ж.Х. Ахмедов
«Полиморфизм *IL17A* rs2275913 и особенности
иммунологических показателей у больных
персистирующим аллергическим ринитом при проведении
аллерген-специфической терапии» // Российский
иммунологический журнал, 2020. Т. 23, № 4. С. 449-460.
doi: 10.46235/1028-7221-440-IPA

© Ирсалиева Ф.Х. и соавт., 2020

For citation:

F.Kh. Irsaliev, N.D. Dustbabaeva, Z.S. Kamalov,
Sh.Kh. Ziyadullaev, N.F. Nurmatova, Zh.Kh. Akhmedov
“*IL17A* rs2275913 polymorphism and features of
immunological parameters in patients with persistent allergic
rhinitis during allergen-specific immunotherapy”, Russian
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2020, Vol. 23, no. 4, pp. 449-460.
doi: 10.46235/1028-7221-440-IPA

DOI: 10.46235/1028-7221-440-IPA

Th17-популяцией клеток. Известно, что в прогрессировании многих инфекционных заболеваний существенное значение имеют иммунологические механизмы, в частности цитокины, принимающие участие в таких процессах, как воспаление, регенерация и фиброгенез, типичным представителем которых является IL-17A.

Ключевые слова: аллергический ринит, аллергенспецифическая иммунотерапия, цитокины, интерлейкины, однонуклеотидный полиморфизм, исследование генетической ассоциации

IL17A rs2275913 POLYMORPHISM AND FEATURES OF IMMUNOLOGICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS DURING ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

**Irsaliev F.Kh.^a, Dustbabaeva N.D.^b, Kamalov Z.S.^c,
Ziyadullaev Sh.Kh.^c, Nurmatova N.F.^a, Akhmedov Zh.Kh.^d**

^a Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

^b Tashkent Institute for Advanced Training of Doctors, Tashkent, Republic of Uzbekistan

^c Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

^d LLC "Granat Stom", Nazarbek village, Republic of Uzbekistan

Abstract. Allergic rhinitis (AR) represents a global healthcare challenge. Epidemiology data demonstrate that around 20% of all-age group subjects suffer from allergic rhinitis. Over the last decades, AR incidence and morbidity have been markedly increased due to poorly understood causes. For instance, in the last decade AR prevalence has been elevated by 2-fold in Uzbekistan. However, medical records related to AR prevalence based on patient visit rate infer that it is dozens of times lower than actual data and reflects in no way severity of the problem, but sufficient enough to outline its large-scale spread. Allergen-specific immunotherapy (ASIT) requiring further development and adjustments represents one of the most promising approaches to treat allergic diseases. Some researchers note rise in respiratory tract allergic disease (AD) prevalence including caused by pollen allergens. Therapeutic interventions in this type of pathology emerging due to chronic inflammatory process mainly in airway mucosa are aimed at achieving good control over disease symptoms, lowering risk of subsequent exacerbations and preventing AD aggravation. IL-17 belongs to the Th17 cell-derived cytokines that was described relatively recently. *IL17* genes encode six proteins (molecular weight 20-30 kDa), among which *IL17A* and *IL17F* display peak sequence homology and were studied in numerous cell types. IL-17 family proteins take part in various reactions of immune response being mainly secreted by Th17 cells. It was shown that immunological mechanisms particularly mediated by cytokines such as IL-17A involved in inflammation, regeneration and fibrogenesis are crucial in progression of diverse infectious diseases.

Keywords: allergic rhinitis, allergen specific immunotherapy, cytokines, interleukins, single nucleotide polymorphism, genetic association study

Введение

Аллергический ринит (АР) является глобальной проблемой здравоохранения. По результатам эпидемиологических исследований, аллергическим ринитом страдает около 20% населения всех возрастных групп. По причинам, которые до сих пор не совсем понятны, частота и заболеваемость АР существенно возросли за последние

десятилетия. Только в Узбекистане распространенность АР за 10 лет увеличилась в 2 раза. Однако официальная статистика о распространенности аллергического ринита, основанная на показателях обращаемости пациентов, в десятки раз ниже действительных значений и ни в коей мере не отражает серьезность данной проблемы, хотя и она достаточна для представления масштабов распространения данного заболевания

[9, 27]. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) представляет единственный метод лечения IgE-опосредованных заболеваний, способный изменить естественное развитие атопического процесса [11, 12, 24, 36]. Одним из наиболее перспективных направлений в лечении аллергических заболеваний является развитие и совершенствование метода аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Ряд авторов отмечают рост распространенности аллергических заболеваний (АЗ) респираторного тракта, в том числе пыльцевой этиологии. При данной патологии, имеющей в своей основе хронический воспалительный процесс, развивающийся преимущественно на слизистой оболочке органов дыхания, целью терапевтических мероприятий является достижение хорошего уровня контроля над симптомами заболевания, снижение риска последующих обострений и предотвращение утяжеления. АЗ [7, 33].

IL-17A является представителем семейства Th17 и был описан относительно недавно [2, 6]. Гены *IL17* включают шесть белков-цитокинов с массой 20-30 кДа, и среди них *IL17A* и *IL17F*, имеющие самую высокую гомологию последовательности белка, изучены во многих популяциях. Белки семейства IL-17 принимают участие в различных реакциях иммунного ответа и преимущественно секретируются Th17-популяцией клеток [17, 20, 32]. Известно, что в прогрессировании многих инфекционных заболеваний существенное значение имеют иммунологические механизмы, в частности цитокины, принимающие участие в таких процессах, как воспаление, регенерация и фиброгенез, типичным представителем которых является IL-17A [5, 18].

Считают, что IL-17A может оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действия и играет ключевую роль в развитии местного воспалительного процесса [21]. Предполагают, что кожа и слизистые оболочки являются преимущественными зонами миграции Th17-клеток [28], цитокины которых, в частности IL-17A, стимулируют барьерные функции эпителия. IL-17A играет важную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний [10] и в иммунной защите организма против бактериальных и грибковых инфекций [31]. Однако в последнее время уделяется существенное внимание выяснению связи полиморфизма генов этого цитокина с предрасположенностью к ряду заболеваний.

Целью данного исследования было оценить связь между полиморфизмом *IL17A* rs 2275913 и особенностями изменения содержания в сыворотке крови иммунологических показателей у больных персистирующим аллергическим ринитом (ПАР) при проведении АСИТ.

Материалы и методы

По полиморфизму гена *IL17A* rs2275913 генотипировано 63 пациента в возрасте 18-40 лет, страдающих среднетяжелым ПАР, в процессе АСИТ.

Критерии включения: наличие подтвержденного диагноза «ПАР» согласно международным стандартам ARIA [3], с длительностью обострений не менее 120 дней в году; возраст 18-40 лет ($30,5 \pm 2,8$ лет); клиническая (в том числе фармакологическая ремиссия заболевания на момент включения в исследование); подтвержденная сенсibilизация к пыльцевым и/или бытовым аллергенам; наличие информированного согласия родителей.

Критерии исключения: наличие противопоказаний для АСИТ; ранее проведенная АСИТ; иммуномодулирующая терапия в течение последних 6 мес.; наличие неаллергической патологии ЛОР-органов.

Пациенты, включенные в исследование, получали амбулаторный вариант АСИТ по схеме, приведенной в таблице 1 [3].

63 пациента с аллергическим ринитом, из них 29 (46%) с интермиттирующей формой и 34 (54%) пациента с персистирующей формой заболевания. Диагноз «АР» устанавливали согласно классификации ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma [13]. В качестве контрольной группы были обследованы 103 здоровых лиц, в том числе 51 мужчин и 52 женщины со средним возрастом 32 года. Лица в контрольной группе были физически здоровыми, без аллергических заболеваний.

Выделение ДНК из цельной крови осуществлялось набором реагентов «ДНК-экспресс-кровь» (производство ООО НПФ «Литех», Москва, Россия). ПЦР амплификацию в реальном времени проводили с использованием комплекта реагентов для АС-ПЦР выявления полиморфизма G197A гена *IL17* (производство ООО НПФ «Литех», Москва, Россия).

Оборудование: ПЦР-амплификатор в режиме «реального времени» Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралия).

На основе установленного диагноза и письменного согласия пациента или его родителей принять участие в исследовании, взята венозная кровь из локтевой вены объемом 1 мл в 0,05 мл 4%-ного раствора цитрата натрия в соотношении 500 мкл крови на 50 мкл антикоагулянта и доставлялась в лабораторию в течение 2 часов.

Выделение ДНК из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь» (НПФ «Литех», Москва, Россия).

Детекция продуктов в режиме реального времени (Real-Time) «SNP-ЭКСПРЕСС»-PB.

ТАБЛИЦА 1. СХЕМА ПРОВЕДЕНИЯ АСИТ

TABLE 1. SCHEME OF THE ASIT

Разведение аллергена Dilutions of the allergen	Доза аллергена, мл (в 1 мл 10000 PNU) Dose of allergen, ml (in 1 ml 10000 PNU)	Кратность введения Frequency of administration
1:10 000 0000	0,1-0,3-0,5	Ежедневно Daily
1:1 000 000	0,1-0,3-0,5	Ежедневно Daily
1:100 000	0,1-0,3-0,5	Ежедневно Daily
1:10 000	0,1-0,3-0,5	Ежедневно Daily
1:1 000	0,1-0,2-0,3-0,4-0,5	2 раза в неделю 2 times a week
1:100	0,1-0,2-0,3-0,4-0,5	1 раз в неделю 1 time a week
1:10	0,1-0,2-0,3-0,4-0,5	1 раз в 2 недели 1 time in 2 weeks
1:10	0,1-0,2-0,3-0,4-0,5	1 раз в 2 недели 1 time in 2 weeks

ТАБЛИЦА 2. НУКЛЕОТИДНЫЙ СОСТАВ ОЛИГОНУКЛЕОТИДНЫХ ПРАЙМЕРОВ

TABLE 2. NUCLEOTIDE COMPOSITION OF THE OLIGONUCLEOTIDE PRIMERS

IL17A rs2275913	F	5'- AACAAAGTAAGAATGAAAAGAGGACATGGT-3'
	R	5'- CCCCCAATGAGGTCATAGAAGAATC-3'

Анализу подвергалась геномная ДНК обследуемых, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». С образцом выделенной ДНК параллельно проводились две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Для детекции амплифицированного фрагмента ДНК использовался интеркалирующий краситель SYBR Green, специфичный к двухцепочечной ДНК. Результаты анализа позволили дать три типа заключений: гомозигота по аллели 1; гетерозигота; гомозигота по аллели 2. Программа амплификации включала 1 мин предварительной денатурации при 93 °С, 35 циклов: 93 °С – 0:10 с, 60 °С – 0:10 с, 72 °С – 0:10 с; программу завершала элонгация при 72 °С в течение 7 мин. Специфические олигонуклеотидные праймеры с участками гена *IL17A* (rs2275913) представлены в таблице 2.

Для анализа полученных данных использовалось программное обеспечение BioStat5.8.4.3. Проводили расчет средней арифметической изучаемого показателя (M), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота, %),

отношения шансов (OR), относительного риска (RR), критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона и точного критерия Фишера. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$.

Эффективность терапии оценивалась по пятибалльной шкале Duchaine (1955) после окончания полного курса АСИТ: как «отличная» при полном исчезновении симптомов или незначительных назальных явлениях и носовом дискомфорте при контакте с аллергеном; как «хороший» результат лечения расценивали сохранение эпизодических симптомов АР; как «удовлетворительный» эффект – сохранение симптомов персистирующего АР, но менее выраженных, чем до лечения; как «неудовлетворительный» – исход лечения, при котором состояние больного не изменилось или ухудшилось.

Мониторинг уровня иммунологических параметров проводили до начала иммунокорректирующей терапии и после окончания курса АСИТ. Оно включало определение путем иммунофенотипирования мембранных антигенов лимфоцитов периферической крови (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺,

CD16⁺, CD20⁺, CD23⁺, CD95⁺) с использованием моноклональных антител (АО «Сорбент», Россия). Для количественного определения общего IgE использовали «IgE-ИФА-Бест-стрип» (АО «Вектор-Бест», Россия). Концентрацию цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8) определяли методом иммуноферментного анализа (ООО «Цитокин» СПб, Россия). Динамику сывороточного уровня иммунологических параметров оценивали дифференцированно в группах с хорошим/отличным и удовлетворительным/неудовлетворительным эффектом полного курса АСИТ.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 количественная характеристика признака при нормальном распределении осуществлялась с помощью средней арифметической величины (M) и среднеквадратического отклонения (s); при распределении, отличном от нормального, использовали медианное значение показателя с интерквартильным размахом (Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})); для оценки достоверности различий между группами использовали критерии Манна-Уитни (для несвязанных групп) и Вилкоксона (для связанных групп).

Результаты

Полученные результаты исследований показали распределения частот аллелей G и A гена *IL17A* (табл. 3) в доминантном аллеле A гена *IL17A* (35,7 против 16,5% соответственно, $\chi^2 = 15,9$; $p > 0,05$). Полученные данные позволяют считать аллель A гена *IL17A* аллелем риска развития АР в обследованной популяции.

Далее нами проведен анализ распределения частот генотипов полиморфизма исследуемого гена *IL17A* (табл. 4). Так, G/G гомозиготный генотип полиморфного участка A/G гена *IL17A* значительно реже встречался в группе пациентов с АР по сравнению с практически здоровыми в контрольной группе.

Выявлено увеличение частоты встречаемости гетерозиготного варианта G/A аллели гена *IL17A* у пациентов с АР по сравнению с контролем (53,9% против 27,2% соответственно, $\chi^2 = 11,9$; $p < 0,05$; OR = 3,1). При сравнении A/A-генотипа гена *IL17A* в группах пациентов с АР и здоровых индивидов было отмечено, что A/A-генотип в группе пациентов с АР встречается достоверно чаще, чем в контрольной группе (11,1% по срав-

ТАБЛИЦА 3. ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЛЕЛЕЙ A/G ГЕНА *IL17A* rs2275913 В ОБСЛЕДОВАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ

TABLE 3. FEATURES OF DISTRIBUTION OF A/G ALLELES OF THE *IL17A* rs2275913 GENE IN THE EXAMINED POPULATION

Полиморфизм Polymorphism	Аллели Alleles	АР AR (n = 63)	КГ KG (n = 103)	χ^2	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
<i>IL17A</i> rs2275913	G	81,0-64,3%	172,0-83,5%	15,9	< 0,05	0,3 (0,21-0,59)	0,7 (0,66-0,88)
	A	45,0-35,7%	34,0-16,5%				

ТАБЛИЦА 4. ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА *IL17A* rs2275913 ПОЛИМОРФИЗМА И РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

TABLE 4. GENOTYPIC CHARACTERISTICS OF *IL17A* rs2275913 POLYMORPHISM AND REGRESSION ANALYSIS OF PREDICTIVE FACTORS

Полиморфизм Polymorphism	Гено-типы Genotypes	АР AR (n = 63)	КГ KG (n = 103)	χ^2	p	OR (95%CI)	RR (95%CI)
<i>IL17A</i> rs2275913	G/G	22,0-34,9%	72,0-69,9%	19,4	> 0,05	0,2 (0,11-0,45)	0,5 (0,34-0,71)
		41,0-65,1%	31,0-30,1%				
	G/A	34,0-53,9%	28,0-27,2	11,9	< 0,05	3,1 (1,62-6,06)	1,9 (1,34-2,93)
		29,0-46,1%	75,0-72,8%				
	A/A	7,0-11,1	3,0-2,9%	4,6	< 0,05	4,1 (1,03-16,7)	3,8 (1,0-14,2)
		56,0-88,9%	100,0-97,1%				

ТАБЛИЦА 5. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ПОЛЛИНОЗАМИ С ЭФФЕКТИВНОЙ И НЕЭФФЕКТИВНОЙ АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИММУНОТЕРАПИЕЙ

TABLE 5. CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF POLLINOSIS PATIENTS WITH EFFECTIVE AND INEFFECTIVE ALLERGEN-SPECIFIC IMMUNOTHERAPY

Показатели Parameter	Эффективная АСИТ Effective ASIT (n = 39)	Неэффективная АСИТ Ineffective ASIT (n = 23)	p
Возраст, лет Age, years	29,3±1,9	33,9±1,1	< 0,01
Процент клинических проявлений Percentage of clinical manifestations	66,7±2,1	76,8±4,0	< 0,01
Интенсивность клинических проявлений, балл Intensity of clinical manifestations, the score	2,63±0,05	2,94±0,03	< 0,01
Число обострений, раз The number of exacerbations, time	4,4±0,4	6,9±0,7	< 0,01
Длительность обострений, дни Duration of exacerbations, days	91,8±9,9	120,0±10,7	< 0,05
Число причинно-значимых аллергенов Number of cause-significant allergens	5,2±0,4	8,0±0,5	< 0,01
Суммарная доза аллергена (в PNU) Total allergen dose (in PNU)	5935,1±316,8	4548,6±387,3	< 0,01
CD3 ⁺	50,6±1,2	42,5±1,4	< 0,01
CD4 ⁺	35,9±1,4	29,4±0,8	< 0,01
CD8 ⁺	20,6±0,5	17,5±1,1	< 0,01
CD20 ⁺	10,7±0,6	6,9±0,4	< 0,01
CD16 ⁺	11,8±0,4	8,1±0,7	> 0,05
CD23 ⁺	2,6±0,7	4,1±0,8	> 0,05
CD95 ⁺	1,9±0,6	1,07±0,4	< 0,01
ИРИ IRI	1,24±0,04	0,83±0,01	< 0,01
IgA	1,81±0,05	1,47±0,13	< 0,01
IgM	1,20±0,02	1,10±0,01	> 0,05
IgG	12,2±0,4	10,1±0,2	< 0,01
Общий IgE General IgE	412,9±21,4	402,9±18,9	> 0,05

нению с 2,9% соответственно, $\chi^2 = 4.6$; $p < 0,05$; OR = 4,1; CI 95% 1,03-16,7). Проведенный статистический анализ показал, что у носителей rs2275913 A/A развитие AP в 4,1 раз чаще, чем у неносителей этого генотипа.

Прогноз неэффективности аллергенспецифической иммунотерапии – важный момент для повышения качества лечения больных поллиноза-

ми и разработки критериев, возможных методов и курсов продолжения аллергенспецифической иммунотерапии.

Анализ клинических симптомов ПАР после окончания полного курса АСИТ показал, что «хороший» или «отличный» эффект лечения был достигнут у 62,9% (у 39 из 62) пациентов, а

у 37,1% (у 23 из 62) он был квалифицирован как «удовлетворительный».

Клинико-аллергологическое обследование больных с эффективной и неэффективной АСИТ показало ряд факторов, оказывающих отрицательное влияние на результаты лечения. Данные по сравнительной характеристике эффективности и неэффективности АСИТ представлены в таблице 2, из которой видно, что пациенты с неэффективной АСИТ были старше ($p < 0,05$), имели тяжелое течение заболевания ($p < 0,05$), большую интенсивность клинических проявлений ($p < 0,05$), частоту и длительность ($p < 0,05$) периодов обострения, большую частоту причинно-значимых аллергенов и степень сенсибилизации, меньшую суммарную дозу (в PNU) и более низкие исходные иммунологические параметры. Также пациенты с неэффективной АСИТ имели исходные более низкие показатели CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD95⁺ и IgG ($p < 0,01$) (табл. 5).

Как показали данные проведенного нами анализа, для обследованных пациентов значимыми предикторами неэффективности АСИТ являются мужской пол, повышающий риск формирования неэффективности АСИТ в 1,42 раза; возраст старше 30 лет – в 1,16 раз, сезоны обострений: весна-лето-осень – в 1,69 раза, весна-осень – в 1,4 раза, весна – в 1,3 раза; число причинно-значимых аллергенов более 5 – в 2,01 раза; суммарная доза аллергенспецифической терапии менее 4000 PNU – в 2,48 раза; CD3⁺ менее 45% – в 2,0

раза; CD4⁺ менее 25% – в 2,67 раза; CD8⁺ менее 20% – в 4,0 раза и IgG менее 10 г/л – в 4,4 раза.

Под влиянием первого курса АСИТ, признанным неэффективным, можно отметить достоверное снижение чувствительности назальных дыхательных путей к специфическому аллергену. Так, у пациентов отмечено снижение интенсивности заложенности носа на 50,8% (с 2,91 до 1,43 балла); снижение чихания – на 62,2% (с 2,91 до 1,1 балла); снижение конъюнктивальных проявлений – на 71,2% (2,83 до 0,82 балла) и респираторных проявлений – на 62,0% (с 3 до 1,14 балла).

Данные клинических проявлений коррелировали с выраженностью кожной чувствительности и представлены на рисунке 1.

В соответствии с полученными результатами у всех пациентов в сравнительном аспекте была изучена динамика показателей цитокинового статуса (табл. 6).

При этом прежде всего было обращено внимание на различную динамику показателей, отражающих течение воспалительного процесса. Динамика содержания IL-6 отражает усиление его экспрессии в первые дни лечения с существенным снижением в группе с хорошим/отличным эффектом к 30-му дню ($p = 0,01$). Менее эффективная АСИТ характеризовалась медленным снижением уровня цитокина на протяжении всего наблюдения с достижением минимальных значений только к 90-му дню терапии ($p < 0,05$).

Еще одним цитокином с выраженными провоспалительными свойствами является IL-8. Его

ТАБЛИЦА 6. ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ АСИТ

TABLE 6. INDICATORS OF CYTOKINE STATUS IN PATIENTS WITH DIFFERENT EFFICIENCY OF ASIT

Показатель (0,25-0,75%) Parameter	До проведения АСИТ Before the allergen immunotherapy		АСИТ 30-й день ASIT 30 th day		АСИТ 90-й день ASIT 90 th day	
	I (n = 39)	II (n = 23)	I (n = 39)	II (n = 23)	I (n = 39)	II (n = 23)
IL-4R, пг/мл IL-4R, pg/ml	4,5 (0-15)	0,0 (0,0-0,5)	н. и. n. i.	н.и. n. i.	2,0 (0,0-6,1)*	0,0 (0,0-3,4)
IL-6R, пг/мл IL-6R, pg/ml	1,6 (0,75-3,15)	2,0 (1,45-2,85)	0,6 (0,22-1,00)	1 [#] (0,85-1,20)	0,35 (0,10-1,54)	0,54* [#] (0,41-0,61)
IL-8R, пг/мл IL-8R, pg/ml	1,48 (0,00-3,11)	1,05 (0,7-4,2)	3,9* [#] (3,1-6,9)	2,85* (0,0-3,5)	3,8* (0,0-8,1)	5,0* [#] (3,6-7,0)
IL-5R, пг/мл IL-5R, pg/ml	0,0 (0-5)	0,0 (0-14)	н. и. n. i.	н. и. n. i.	20,0 (0-31)	12,5 (5-24)

Примечание. * – $p < 0,05$ в среднем с исходными данными; [#] – $p < 0,05$ в среднем с предыдущим исследованием; н. и. – не исследовано. I – отличный/хороший АСИТ; II – удовлетворительный/неудовлетворительный результат АСИТ.

Note. *, $p < 0.05$ on average with initial data; [#], $p < 0.05$ on average with the previous study; n. i., not investigated. I, excellent/good ASIT; II, satisfactory/unsatisfactory ASIT result.

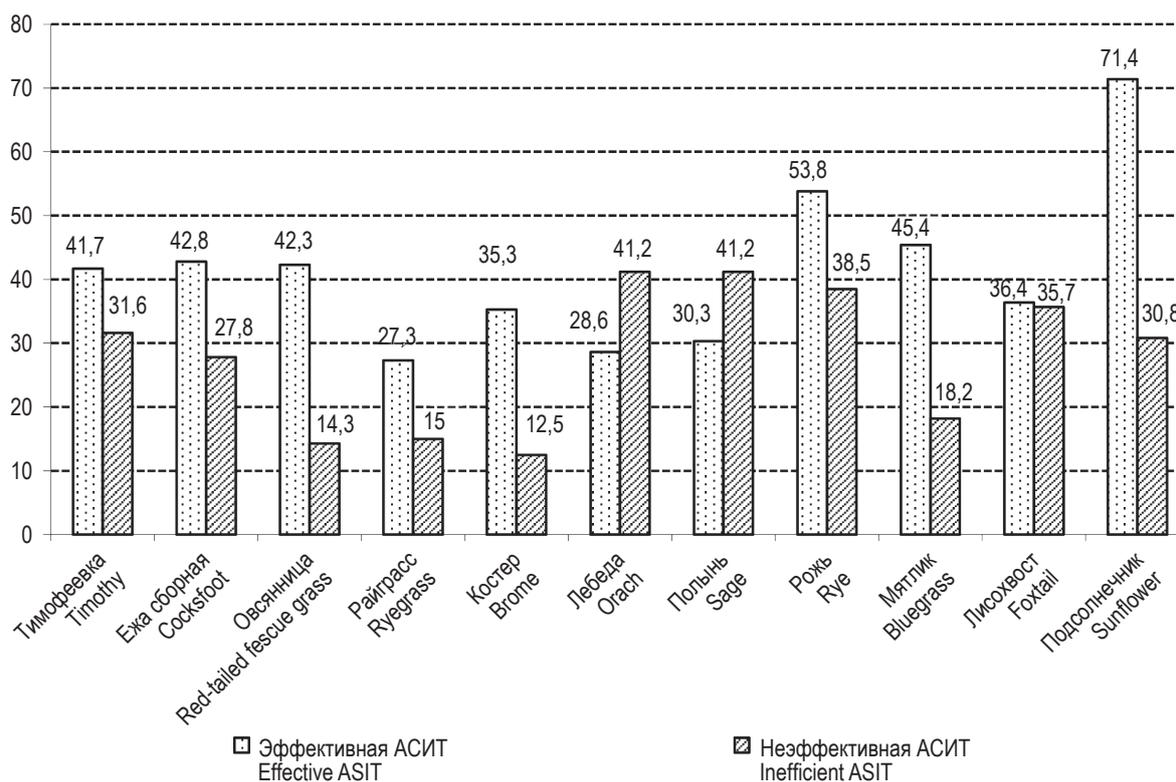


Рисунок 1. Процент пациентов с отсутствием кожной чувствительности к специфическим аллергенам после первого курса АСИТ и ее эффективности

Figure 1. Percentage of patients with no skin sensitivity to specific allergens after the first course of ASIT and its effectiveness

роль при топической патологии заключается, в первую очередь, в регуляции поздней фазы аллергической реакции, но значение в механизмах эффективности АСИТ практически не охарактеризовано. По данным Ясоби и соавт., известно, что введение этиологически значимого аллергена больным сезонным аллергическим ринитом вне периода палинации не приводит к изменению синтеза IL-8 в течение суток [11, 23]. Однако другими авторами показано, что полный курс АСИТ сопровождался выраженным (3-4-кратным) усилением синтеза цитокина [16, 30], что позволяет сделать предположение об участии IL-8 в регуляции дополнительных механизмов АСИТ.

Результатами нашего исследования продемонстрировано повышение уровня цитокинов при проведении АСИТ. В группе с хорошим результатом лечения оно наблюдалось к 30-му дню терапии с сохранением достигнутого уровня в течение последующих двух месяцев. Низкая эффективность лечения ассоциировалась с более медленным и более продолжительным (до 90-го дня) повышением сывороточного содержания этого цитокина. Это согласуется с высказанным предположением о том, что низкая чувствительность к высоким разведениям аллергену может быть причиной недостаточной активации им-

мунной системы на ранних этапах лечения, что в последствии приводит к снижению его эффективности, а также с описанной динамикой других цитокинов, регулирующих воспалительный процесс на ранних этапах проведения АСИТ (IL-6) [26, 30].

Неожиданные результаты были получены для проаллергических цитокинов – IL-4 и IL-5. Несмотря на то, что для эффективной АСИТ описано снижение продукции цитокинов к концу полного курса лечения [26]. Известно, что различные дозы аллергена по-разному влияют на формирование Th-фенотипа иммунного ответа. В частности, известно, что низкие дозы аллергена промотируют Th2-вариант, а высокие дозы, характерные для поздних этапов АСИТ, способствуют синтезу Th1-спектра цитокинов [5, 21]. В нашем исследовании хороший/отличный эффект терапии сопровождался достоверным снижением уровня IL-4 в процессе лечения к 90-му дню ($p = 0,017$), что соответствует существующим представлениям о механизмах АСИТ, и оставался неизменным во второй группе. Значительно большая частота случаев с неопределяемым уровнем IL-4 отмечена в группе пациентов с недостаточным лечебным эффектом (64,6% против 20,4%). Возможно, меньшие активационные способности иммунной

системы могут явиться причиной недостаточной эффективности АСИТ. Несмотря на то, что IL-13 по структурно-функциональным характеристикам близок к IL-4, его динамика имела противоположный характер (увеличение его уровня к 90-му дню наблюдения в обеих группах ($p = 0,04$)), что требует дальнейшего изучения. Данные о динамике изменения IL-5 в процессе АСИТ носят неоднозначный характер [10, 18, 26]. В нашем исследовании исходный уровень IL-5 у большинства больных был неопределяемым. К моменту достижения максимально лечебной дозы аллергена в группе с хорошим эффектом достигнуто достоверное ($p = 0,02$) усиление продукции цитокина. Несмотря на то, что недостаточная эффективность лечения ассоциировалась с отсутствием достоверных изменений показателя, к этому моменту определяемые количества цитокинов имели 73,9% (17 из 23) больных. Возможно, в данном случае усиление синтеза IL-5 не отражает активацию аллергического воспаления, а может трактоваться как неспецифическая реакция организма на возросшую (максимальную) аллергенную нагрузку к этому сроку. Это согласуется с данными Moverare R. о том, что у больных с сенсибилизацией к пыльце растений происхождение АСИТ в период поллинии этиологически-значимых растений приводит к усилению эксперсии IL-4 и IL-5 [11, 21].

Обсуждение

В данном исследовании оценивалось влияние *IL17A* rs2275913 полиморфизма на развитие аллергического ринита в узбекской популяции. Показана высокая встречаемость генотипа AA гена *IL17A* у пациентов с АР, по сравнению с практически здоровыми в контрольной группе. Существенное различие в полиморфизме гена *IL17A* rs2275913 между обследованными пациентами с АР и практически здоровыми, составившими контрольную группу, позволяет предположить, что этот полиморфизм играет важную роль в развитии АР в узбекской популяции [4, 19, 31].

Анализ литературных данных показывает, роль различных интерлейкинов, вовлекаемых в патогенез различных заболеваний респираторной системы и осуществляющих контроль аллергического ответа гены *IL3*, *IL4*, *IL5*, *IL9*, *IL13*, гены глюкокортикоидного рецептора р2-адренергического рецептора. Полиморфизм этих генов имеет существенное значение в детерминации подверженности данных заболеваний [15, 35, 37].

Ген *IL17A* находится на хромосоме 6р12.1 [4]. Данные последних лет свидетельствуют, что аллель rs2275913 в промоторной области гена *IL17* связан с риском язвенного колита [8], рака же-

лудка [29] и атопического дерматита [34, 35]. Из литературных источников известно, что одиночные нуклеотидные замены генов цитокинов оказывают влияние на продукцию цитокинов и развитие воспалительных заболеваний. Предикторной значимостью для аллергических заболеваний в семействе IL-17 обладают полиморфизмы гена *IL17A* (rs2275913, rs8193036, rs3819024 и rs4711998) и гена *IL17B* (rs1889570, rs763780) [24, 27]. Показано, что в азиатской популяции гетерозиготный генотип GASNPIL-17 rs2275913 способствует повышению риска развития астмы [20]. Более того, Chen и соавт. продемонстрировали, что IL-17 SNPrs2275913 был вовлечен в некоторые признаки, связанные с ринитом и астмой, которые придают генетическую предрасположенность к астме у детей [17]. Результаты недавно проведенного метаанализа с общим числом участников 5016 [28] показывают, что аллель G rs2275913 в *IL17A* является защитным фактором для развития астмы, что согласуется с нашими результатами [17].

Заключение

Выявлены статистически значимые различия по концентрации IL-17A среди носителей разных генотипов как у больных АР, так и у здоровых лиц. Проведенные исследования показывают влияние генотипа AA гена *IL17A* rs2275913 на развитие АР, который может служить предиктором АР и иметь существенную информацию для выявления потенциальных терапевтических целей для лечения аллергического ринита. Для подтверждения этих выводов необходимо проведение дальнейших широкомасштабных исследований о связи между полиморфизмом гена *IL17A* и АР в различных этнических группах.

Результаты исследований показывают, что у больных полинозом отмечается иммунологическая супрессия Т-клеточного звена, характерные снижения абсолютного и относительного содержания CD3-лимфоцитов, также снижение числа лимфоцитов, CD4, CD8, CD16. Изменения в эффекторном звене функционирования иммунной системы являются следствием дисбаланса процессов пролиферации и апоптоза: на фоне увеличения апоптозного индекса иммунокомпетентных клеток имела место высокая аллергенспецифическая пролиферация лимфоцитов. Таким образом, эффективность АСИТ у больных с респираторными аллергиями зависит от исходной способности иммунной системы к активации низкими дозами аллергена, достаточно быстрой супрессии индуцированных ими провоспалительных цитокинов, а также активного функционирования системы противовоспалительных цитокинов.

Список литературы / References

1. Бережная Н.М. Интерлейкин 25 (IL-17E): Виновник аллергии и противник рака // Цитокины и воспаление, 2010. Т. 9, № 3. С. 3-14. [Berezhnaya N.M. Interleukin 25 (IL-17E): the culprit of the allergy and the adversary of cancer. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2010, Vol. 9, no. 3, pp. 3-14. (In Russ.)]
2. Борисова А.И., Каримов Д.О., Идиятулина Э.Ф., Кутлина Т.Г., Валова Я.В., Муххамадиева Г.Ф., Нуртдинова Г.М. Ассоциация полиморфного локуса rs3939286 гена IL-33 с риском развития и степенью тяжести бронхиальной астмы // Российский иммунологический журнал, 2018. Т. 12, № 4. С. 612-614. [Borisova A.I., Karimov D.O., Idiyatulina E.F., Kutlina T.G., Valova Ya.V., Mukhamadieva G.F., Nurtdinova G.M. Association of the polymorphic locus rs3939286 of the IL-33 gene with a risk of development and severity of bronchial asthma. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2018, Vol. 12, no. 4, pp. 612-614. (In Russ.)]
3. Гущин И.С. Аллергенспецифическая иммунотерапия atopических заболеваний: пособие для врачей. М., 2002, 32 с. [Gushchin I.S. Allergen-specific immunotherapy of atopic diseases: a guide for doctors]. Moscow, 2002. 32 p.
4. Костарева О.С. Интерлейкин-17: функциональные и структурные особенности // Успехи биологической химии, 2019. Т. 59. С. 393-418. [Kostareva O.S. Interleukin-17: functional and structural features. *Uspekhi biologicheskoy khimii = Advances in Biological Chemistry*, 2019, Vol. 59, pp. 393-418. (In Russ.)]
5. Максимова Ю.В., Свечникова Е.В., Максимов В.Н., Колесник К.Н., Алешкина А.В., Акиншина Е.И., Немчанинова О.Б. Полиморфизм некоторых генов иммунного ответа при atopическом дерматите // Клиническая дерматология и венерология, 2015. Т. 14, № 5. С. 24-27. [Maksimova Yu.V., Svechnikova E.V., Maksimov V.N., Kolesnik K.N., Aleshkina A.V., Akinshina E.I., Nemchaninova O.B. Polymorphism of some genes of the immune response in atopic dermatitis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology*, 2015, Vol. 14, no. 5, pp. 24-27. (In Russ.)]
6. Чередниченко А.А., Трифонова Е.А., Вагайцева К.В., Бочарова А.В., Степанов В.А. Связь полиморфизма генов цитокинов и их рецепторов в популяциях человека с климатическими и географическими факторами // Генетика, 2014. Т. 50, № 10. С. 1254-1258. [Cherednichenko A.A., Trifonova E.A., Vagaitseva K.V., Bocharova A.V., Stepanov V.A. The relationship of polymorphism of cytokine genes and their receptors in human populations with climatic and geographical factors. *Genetika = Russian Journal of Genetics*, 2014, Vol. 50, no. 10, pp. 1254-1258. (In Russ.)]
7. Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Федорова О.С., Деев И.А., Куликов Е.С., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Полногеномный анализ ассоциаций аллергических заболеваний с молекулярными маркерами у русских жителей Западной Сибири // Молекулярная биология, 2011. Т. 45, № 3. С. 464-472. [Freidin M.B., Bragina E.Yu., Fedorova O.S., Deev I.A., Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. Full genome analysis of associations of allergic diseases with molecular markers in Russian residents of Western Siberia. *Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology*, 2011, Vol. 45, no. 3, pp. 464-472. (In Russ.)]
8. Akbulut U.E., Emeksiz H.C., Citli S., Cebi A.H., Korkmaz H.A.A., Baki G. IL-17A, MCP-1, CCR-2, and ABCA1 polymorphisms in children with non-alcoholic fatty liver disease. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, 2019, Vol. 95, no. 3, pp. 350-357.
9. Akdis M., Akdis C.A. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J. Allergology Clin. Immunol.*, 2007, Vol. 119, Iss. 4, pp. 780-789.
10. Arisawa T., Tahara T., Shibata T., Nagasaka M., Nakamura M., Kamiya Y., Fujita H., Nakamura M., Yoshioka D., Arima Y., Okubo M., Hirata I., Nakano H. The influence of polymorphisms of interleukin-17A and interleukin-17F genes on the susceptibility to ulcerative colitis. *J. Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 28, pp. 44-49.
11. Andersson T.N., Ekman G. J., Gronlund H., Buentke E., Eriksson T.L.J., Scheynius A., van Hage-Hamsten M., Gafvelin G. A novel adjuvant-allergen complex, CBP – r Fel d 1, induces up-regulation of CD86 expression and enhances cytokine release by human dendritic cells *in vitro*. *Immunology*, 2004, Vol. 113, no. 2, pp. 253-259.
12. Arshad S.H. Primary prevention of asthma and allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, Vol. 116, pp. 3-14.
13. Brożek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E., Bonini S., Canonica G.W., Casale T.B., Schünemann H.J. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 126, no. 3, pp. 466-476.
14. Canonica W., Baena-Cagna C.E., Bousquet J., Bousquet P.J., Lockey R.F., Malling H.-J., Passalacqua G., Potter P., Valovirta E. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. *Allergy*, 2007, Vol. 62, pp. 317-324.
15. Chen J., Deng Y., Zhao J., Zhengxiu L., Wansheng P., Juan Y., Luo R., Lijia W., Zhou F., Xiqiang Y., Enmei L. The polymorphism of IL-17 G-152A was associated with childhood asthma and bacterial colonization of the hypopharynx in bronchiolitis. *J. Clin. Immunol.*, 2010, Vol. 30, pp. 539-545.
16. Ciprandi G., Marseglia G.L., Tosca M.A. Allergen-specific immunotherapy: an update on immunological mechanisms of action. *Monaldi Arch. Chest. Dis.*, 2006, Vol. 65, no. 1, pp. 34-37.
17. Ciprandi G., Fenoglio D., de Amici M., Quaglini S., Negrini S., Filaci G. Serum IL-17 levels in patients with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 122, no. 3, pp. 650-651.e2.
18. Chen J.H., Qin L., Shi Y.Y., Feng J.T., Zheng Y.L., Wan Y.F., Hu C.P. IL-17 protein levels in both induced sputum and plasma are increased in stable but not acute asthma individuals with obesity. *Respir. Med.*, 2016, Vol. 121, pp. 48-58.

19. Du J., Han J.C., Zhang Y.J., Qi G.B., Li H.B., Zhang Y.J., Cai S. Single-nucleotide polymorphisms of IL-17 gene are associated with asthma susceptibility in an Asian population. *Med. Sci. Monit.*, 2016, Vol. 22, pp. 780-787.
20. Doe C., Bafadhel M., Siddiqui S., Desai D., Mistry V., Rugman P., Anderson I.K. Expression of the T helper 17-associated cytokines IL-17A and IL-17F in asthma and COPD. *Chest*, 2010, Vol. 138, no. 5, pp. 1140-1147.
21. Elfasakhany F.M., Eldamarawi M.A., Khalil A.E. Association between interleukin-17 gene polymorphism and rheumatoid arthritis among Egyptians. *Meta Gene*, 2018, Vol. 16, pp. 226-229.
22. Fujisawa T., Nagao M., Hiraguchi Y., Hosoki K., Tokuda R., Usui S., Masuda S., Shinoda M., Hashiguchi A., Yamaguchi M. Biomarkers for allergen immunotherapy in cedar pollenosis. *Allergology Int.*, 2009, Vol. 58, no. 2, pp. 163-170.
23. Grzela K., Grzela T., Lazarczyk M., Korczak-Kowalska G., Wierzbicki P., Zawadzka-Krajewska A., Jozwiak J., Skopiński P. Influence of allergen-specific immunotherapy on IL-4-dependent IL-12 production by monocytes. *Int. J. Mol. Med.*, 2002, Vol. 10, pp. 481-484.
24. Irsaliev F., Razikova I., Kamalov Z., Dustbabayeva N., Nizamov K. Rationale for sublingual allergen-specific immunotherapy in immunocompromised patients. *Int. J. Pharmaceutical Res.*, 2020, Vol. 12, Iss. 2, pp. 230-236.
25. Jacobi H., Poulsen L.K., Reimert C.M. IL-8 and the activation of eosinophils and neutrophils following nasal allergen challenge. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1998, Vol. 116, pp. 53-59.
26. Jutel M., Akdis M., Blaser K., Akdis C.A. Mechanisms of allergen specific immunotherapy – T-cell tolerance and more. *Allergy*, 2006, Vol. 61, no. 7, pp. 796-807.
27. Khaitova N.M., Ziyadullaev S.K., Mukhamedov R.S. Investigation of association between bronchial asthma and gene FcεRIβ 109 C/T polymorphism in Uzbek population. *Med. Health Sci. J.*, 2011, Vol. 8, no. 4, pp. 55-58.
28. Kohyama K., Abe S., Kodaira K., Yukawa T., Hozawa S., Sagara H., Kurosawa M. IL-13 and IL-17A gene polymorphisms in Japanese patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2011, Vol. 107, no. 6, pp. 510-516.
29. Li Z., Liu Y., Cao D., Jiang M., Luo F. IL-17A and IL-17F polymorphisms and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Genet. Mol. Res.*, 2015, Vol. 14, pp. 7008-7017.
30. Moverare R. Allergen-specific increase in interleukin (IL)-4 and IL-5 secretion from peripheral blood mononuclear cells during birch-pollen immunotherapy. *Allergy*, 2007, Vol. 53, Iss. 3, pp. 275-281.
31. Narbutt J., Wojtczak M., Zalinska A. The A/A genotype of an interleukin-17A polymorphism predisposes to increased severity of atopic dermatitis and coexistence with asthma. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2015, Vol. 40, pp. 11-16.
32. Onishi R.M., Gaffen S.L. Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*, 2009, Vol. 129, no. 3, pp. 311-321.
33. Park H.S. Clinical and immunologic changes after allergen immunotherapy with Hop Japanese pollen. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2001, Vol. 86, no. 4, pp. 444-448.
34. Silny W. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of children and youngsters suffering from atopic dermatitis. Part III. Serum concentrations of selected immunologic parameters. *Wiadomoscilekarskie*, 2005, Vol. 58, no. 5-6, pp. 287-294.
35. Veldhoen M., Hocking R.J., Atkins C.J., Locksley R.M., Stockinger B. TGF beta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports *de novo* differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*, 2006, Vol. 24, pp. 179-189.
36. Wang J.Y., Lin C.G., Bey M.S., Wang L., Lin F.Y.-F., Huang L., Wu L.S.-H. Discovery of genetic difference between asthmatic children with high IgE level and normal IgE level by whole genome linkage disequilibrium mapping using 763 autosomal STR markers. *J. Human Genetics*, 2005, Vol. 50, pp. 249-258.
37. Zhai C., Li S., Feng W., Shi W., Wang J., Wang Q., Li M. Association of interleukin-17a rs2275913 gene polymorphism and asthma risk: a meta-analysis. *Archivesofmedicalscience: AMS*, 2018, Vol. 14, no. 6, pp. 1204-1211.
38. Zhu M., Wang T., Chen R., Wang C., Liu S., Ji Y. Association between interleukin 17a gene polymorphisms and asthma risk: a meta-analysis. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2016, Vol. 34, no. 2, pp. 115-123.

Авторы:

Ирсалиева Ф.Х. — д.м.н., аллерголог-иммунолог, доцент кафедры аллергологии и иммунологии, Ташкентская медицинская академия Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Дустбабаева Н.Д. — ассистент курса клинической аллергологии, аллерголог-иммунолог, Ташкентский институт усовершенствования врачей, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Authors:

Irsaliev F.Kh., PhD, MD (Medicine), Allergist-Immunologist, Associate Professor, Department of Allergology and Immunology, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Dustbabaeva N.D., Assistant Course in Clinical Allergology, Allergist-Immunologist, Tashkent Institute for Advanced Training of Doctors, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Камалов З.С. — д.м.н., профессор, аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией иммунорегуляции Института иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Зиядуллаев Ш.Х. — д.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией, Институт иммунологии и геномики человека Академии наук Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Нурматова Н.Ф. — д.м.н., аллерголог-иммунолог, доцент кафедры детских болезней № 1, Ташкентская медицинская академия Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Ахмедов Ж.Х. — к.м.н., стоматолог, ООО «Гранат Стом», п. Назарбек, Республика Узбекистан

Kamalov Z.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Allergist-Immunologist, Head, Laboratory of Immunoregulation, Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Ziyadullaev Sh.Kh., PhD, MD (Medicine), Allergist-Immunologist, Head of the Laboratory, Institute of Immunology and Human Genomics, Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Nurmatova N.F., PhD, MD (Medicine), Pediatrician-Allergist, Associate Professor, Department of Childrens Diseases No. 1, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Akhmedov Zh.Kh., Dentist, LLC "Granat Stom", Nazarbek village, Republic of Uzbekistan

Поступила 04.08.2020
Принята к печати 03.09.2020

Received 04.08.2020
Accepted 03.09.2020