

СТЕПЕНЬ ИНГИБИРОВАНИЯ СТИМУЛИРОВАННОЙ СУЛЬФАТОМ БАРИЯ ЛЮМИНОЛЗАВИСИМОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ КРОВИ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, ТАРТРАЗИНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДАВНОСТИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ ДАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

¹Кафедра общей патологии медико-биологического факультета ГБОУ ВПО

«Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» МЗ РФ, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1; тел. 8 (495) 434-86-37. E-mail: svetlana_chau@mail.ru;

²отделение бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Россия, 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2;

тел. (499) 618-25-26. E-mail: bondarev-galina@yandex.ru;

³кафедра ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития» и

⁴кафедра патологической физиологии

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» МЗ РФ,

Россия, 103473, г. Москва, ул. Дегагасткая, 20/1. E-mail: kgurevich@mail.ru

Исследовали светосумму стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции (СЛХЛ) крови после предварительной инкубации проб крови с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), тартразином у здоровых доноров и больных с непереносимостью НПВП, тартразина с различными клиническими проявлениями. У пациентов с бронхиальными проявлениями непереносимости НПВП, тартразина степень подавления относительной светосуммы СЛХЛ крови возрастает при увеличении давности существования указанной непереносимости. У пациентов только с кожными проявлениями непереносимости НПВП (крапивница/отек Квинке) степень подавления СЛХЛ крови снижается при увеличении давности существования непереносимости данных соединений.

Ключевые слова: непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов, непереносимость тартразина, хемилюминесценция.

**S. V. CHAUSOVA¹, K. G. GUREVICH³, G. P. BONDAREVA²,
E. E. ARUTYUNOVA¹, I. Yu. MALYSHEV⁴**

THE DEGREE OF INHIBITION OF BARIUM SULPHATE INDUCED LUMINOL-DEPENDENT CHEMILUMINESCENCE OF BLOOD UNDER THE INFLUENCE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS, TARTRAZINE DEPENDING ON THE LIMITATIONS OF INTOLERANCE TO THESE AGENTS

¹Chair of the general pathology of medical and biologic faculty Russian national research medical university, Russia, 117997, Moscow, str. Ostrovityanova, 1; tel. 8 (495) 434-86-37. E-mail: svetlana_chau@mail.ru;

²branch «Bronchial asthma» institute of Immunology Moscow,

Russia, 115478, Moscow, Kashirskoe shosse 24/2; tel. (499) 618-25-26. E-mail: bondarev-galina@yandex.ru;

³chair UNESCO «Healthy way of life – pledge successful development» and

⁴chair of pathological physiology of medical faculty Moscow state medical and dental university,

Moscow state mediko-stomatologic university of A. I. Evdokimova,

Russia, 103473, Moscow, street Delegastkaja 20/1. E-mail: kgurevich@mail.ru

We investigated the intensity of barium sulfate stimulated luminol-dependent chemiluminescence (SLCHL) blood after pre-incubation of blood samples with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), food dye tartrazine in healthy donors and patients with intolerance to NSAIDs, tartrazine with different clinical manifestations. In patients with bronchial manifestations of intolerance to NSAIDs, tartrazine degree of suppression of SLCHL blood increases with the age of the intolerance. Only patients with skin manifestations of intolerance to NSAIDs (urticaria/angioedema) the degree of suppression of SLCHL blood degrades with the age of the intolerance of these agents.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory drugs intolerance, tartrazine intolerance, chemiluminescence.

Введение

В 1985 г. В. И. Пыцким и соавторами [6] был открыт феномен специфического угнетения аллергеном стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции (СЛХЛ) периферической крови сенсibilизированных людей. На основе этого феномена был разработан тест для выявления специфической сенсibilизации к пыльцевым, бытовым, лекарственным (пенициллин) и другим аллергенам. Выявлено угнетение СЛХЛ у пациентов с atopическими заболеваниями в пробах крови со специфическим аллергеном при отсутствии изменений на неспецифические агенты. Позже нами было установлено изменение СЛХЛ крови и при псевдоаллергии. Так, добавление нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) к пробам крови пациентов с непереносимостью данных препаратов также вызывало угнетение СЛХЛ крови, которое оказалось дозозависимым [13], в то время как у здоровых доноров показатели СЛХЛ крови под воздействием НПВП были достоверно выше по сравнению с таковыми данных больных. По результатам исследований был разработан безопасный и экономичный тест *in vitro* для диагностики непереносимости аспирина, анальгина, диклофенака [13]. Доказано, что подавление СЛХЛ цельной крови связано с изменением активности НАДФН-оксидазы ПМЛ при воздействии на кровь больных НПВП [8, 9]. Позднее при исследовании нами влияния пищевого красителя тартразина, выступающего в роли псевдоаллергена, на СЛХЛ крови пациентов с непереносимостью тартразина в сочетании с непереносимостью НПВП также было установлено дозозависимое ингибирование СЛХЛ крови под влиянием тартразина у данных пациентов [12]. Кроме того, было доказано, что при воздействии НПВП, тартразина на суспензию ПМЛ показатели СЛХЛ выделенных ПМЛ не имеют достоверных отличий ($p > 0,1$) у доноров и больных с непереносимостью данных псевдоаллергенов, что свидетельствует об отсутствии каких-либо особенностей в работе ферментов окислительного метаболизма ПМЛ, проявляющихся под воздействием НПВП, тартразина у больных с их непереносимостью, по сравнению с донорами [10, 14]. Исходя из этого мы предположили, что различия в показателях СЛХЛ цельной крови больных с непереносимостью НПВП, тартразина по сравнению с донорами при прединкубации проб крови с указанными псевдоаллергенами [13] связаны с влиянием на ферменты окислительного метаболизма находящихся в плазме крови биологически активных веществ (медиаторов), содержание и соотношение которых различны у доноров и больных с непереносимостью НПВП. Наше предположение хорошо соотносится с результатами экспериментальных и клинических исследований, доказывающих, что на фоне стимуляции аспири-

ном *in vitro* увеличивается высвобождение сульфидолейкотриенов лимфоцитами периферической крови у пациентов с непереносимостью аспирина по сравнению с толерантными к указанному препарату лицами [17]. Более того, при непереносимости ацетилсалициловой кислоты аспирин провоцирует синтез и высвобождение лимфоцитами периферической крови 15-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты *in vitro*, стимулирует высвобождение гистамина из тромбоцитов, базофилов, тучных клеток [18]. Последнее подтверждается тем фактом, что у больных реакция на НПВП нередко сопровождается увеличением гистамина в плазме крови и его выведения с мочой [5]. Наше предположение об участии биологически активных веществ в подавлении СЛХЛ цельной крови под влиянием НПВП у больных с непереносимостью данных препаратов подтверждают также ранее полученные В. И. Пыцким и соавт. [23] данные об участии гистаминового механизма в подавлении СЛХЛ крови больных с непереносимостью аспирина и/или анальгина при прединкубации проб крови с салицилатом натрия или анальгином. По-видимому, медиаторы, воздействуя на ПМЛ, способны изменять активность ферментов окислительного метаболизма ПМЛ и, следовательно, модифицировать СЛХЛ крови. В частности, при изучении влияния гистамина, используемого в различных концентрациях, на окислительный метаболизм ПМЛ было выявлено, что гистамин дозозависимо изменяет активность НАДФН-оксидазной и миелопероксидазной ферментных систем ПМЛ [3].

Вместе с тем остается неизвестным, как влияет давность возникновения непереносимости НПВП, тартразина на степень угнетения СЛХЛ крови под влиянием данных псевдоаллергенов у пациентов с их непереносимостью с различными клиническими проявлениями. Для выяснения этого вопроса было проведено настоящее исследование.

Материалы и методы

Исследование проведено с участием 58 человек с непереносимостью НПВП в возрасте от 20 до 62 лет (38 женщин, 15 мужчин), из них 33 человека страдали аспириновой астмой, и повышенная чувствительность к НПВП у данных пациентов проявлялась клинически в виде бронхоспазма/ринита; 20 человек страдали хронической псевдоаллергической крапивницей/отеком Квинке, обостряющейся после приема НПВП. У всех пациентов с непереносимостью НПВП в анамнезе отмечалась непереносимость 2 или более НПВП разных химических групп. У 6 пациентов непереносимость НПВП сочеталась с непереносимостью тартразина, из них у 3 пациентов непереносимость тартразина проявлялась реакциями со стороны органов дыхания (бронхоспазм), у 3 – только со стороны кожных покровов (крапивница/отек Квинке).

Показания к включению пациентов в исследование: приступы экспираторного диспноэ, ринит, крапивница, отек Квинке при приеме НПВП, при употреблении пищевых продуктов, напитков, лекарственных препаратов, окрашенных тартразином.

Противопоказания к включению пациентов в исследование: прием антигистаминных, антисеротониновых, антилейкотриеновых препаратов, интала, НПВП, продуктов и напитков, окрашенных тартразином, за 1 неделю до исследования. Контрольная группа здоровых доноров состояла из 45 человек, не принимавших антигистаминные препараты, НПВП, а также продукты и напитки, окрашенные тартразином, в ближайшие 2 недели до эксперимента.

Для исследования использовали гепаринизированную венозную кровь объемом 1,0 мл (концентрация гепарина – 50 ЕД/мл). Все пациенты и доноры перед началом исследования подписали добровольное информированное согласие на проведение исследования. Клиническое исследование одобрено Межвузовским комитетом по этике, протокол от 17.05.2012 г. № 05-12. Непосредственно перед проведением исследования во взятых образцах цельной крови производили подсчет лейкоцитарной формулы с определением количества и жизнеспособности ПМЛ. Из образцов крови отбирали объемы, содержащие 1×10^6 лейкоцитов, и доводили их до 0,69 мл средой Хенкса. К полученным образцам добавляли 0,01 мл раствора салицилата натрия, метамизола натрия, диклофенака натрия или тартразина в конечных концентрациях 3 мМ, 6 мкМ, 6 мкМ, 4 мкМ соответственно. На указанных концентрациях наблюдались наибольшие различия показателей СЛХЛ крови у пациентов с непереносимостью данных препаратов по сравнению со здоровыми донорами [12, 13]. Салицилат натрия (порошок, Екатеринбургская фарм. фабрика, Россия), метамизол натрия (порошок, «Медокеми Лтд», Кипр) и тартразин (порошок, «Walker Flavors», Индия) растворяли в физиологическом растворе, диклофенак натрия (порошок, «Фарм-стандарт», Россия) – в воде для инъекций. В контрольные пробы вместо используемых препаратов добавляли физиологический раствор или воду для инъекций в том же объеме. Каждую пробу инкубировали в течение 45 мин при 37° С при постоянном перемешивании. Жизнеспособность ПМЛ, определяемая окрашиванием трипановым синим, за время инкубации существенно не изменялась. После инкубации проводили измерение интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) проб на 36-кюветном биохемилюминесцентном анализаторе БЛМ 3606-01 (г. Красноярск), сигнал от которого поступал на персональный компьютер и анализировался с помощью программы «BLM-Obrab». В качестве активатора

свечения использовали люминол (регистрирует суммарную продукцию активных форм кислорода) [1]. В кювету хемилюминометра вносили 0,7 мл пробы после инкубации и 0,15 мл активатора (2 мМ). Далее измеряли уровень спонтанной ХЛ. После регистрации спонтанной ХЛ добавляли 0,15 мл стимулятора свечения – сульфата бария (2 мг/мл) и регистрировали уровень стимулированной ХЛ. Измерение ХЛ крови проводили в режиме постоянного перемешивания при температуре 37° С. С помощью компьютерной программы «BLM-Obrab» определяли площадь под кривой ХЛ, отражающую светосумму ХЛ. При оценке влияния НПВП на ХЛ ПМЛ рассчитывали относительную светосумму свечения или индекс соотношения площадей (ИП) как отношение светосумм свечения опытной и контрольной проб.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программ «STATISTICA», версия 7.0, и «Excel 2007». Все результаты в данной работе представляли в виде $M \pm m$ (M – среднее арифметическое для анализируемой группы показателей, m – ошибка среднего). Соответствие закона распределения нормальному устанавливали с помощью λ -критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическую достоверность отличия измеряемых величин определяли, используя критерий Манна-Уитни. Различия считали достоверно значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования представлены в таблицах 1, 2.

Как видно из данных таблицы 1, у пациентов с бронхиальными проявлениями непереносимости НПВП, тартразина прослеживается тенденция к уменьшению относительной светосуммы СЛХЛ крови под влиянием НПВП, тартразина при увеличении давности существования их непереносимости. Так, у пациентов с непереносимостью аспирина, проявляющейся реакциями со стороны органов дыхания, с давностью возникновения заболевания до 2 лет, прединкубация образцов крови с салицилатом натрия сопровождалась умеренным ингибированием СЛХЛ крови, и ИП был равен $0,83 \pm 0,02$, в то время как у пациентов с длительно существующей непереносимостью аспирина (более 10 лет) наблюдалось выраженное ингибирование СЛХЛ и ИП составлял $0,42 \pm 0,03$.

У пациентов с кожными проявлениями непереносимости НПВП, тартразина, напротив, самые низкие показатели ИП при прединкубации образцов крови с НПВП, тартразином отмечались при давности возникновения непереносимости данных препаратов до 2 лет, самые высокие – у пациентов, страдающих заболеванием более 10 лет. Так, у пациентов с кожными проявлениями непереносимости аспирина при давности возникновения

Зависимость относительной светосуммы СЛХЛ (ИП) от давности появления непереносимости НПВП, тартразина у пациентов с реакциями на данные препараты со стороны органов дыхания (бронхоспазм, ринит)

| Тестируемые агенты | Относительная светосумма СЛХЛ, отн. ед. | | | | |
|--------------------|--|------------|------------|--------------|-----------|
| | Больные с непереносимостью НПВП, тартразина | | | | Доноры |
| | Продолжительность непереносимости НПВП, тартразина | | | | |
| | До 2 лет | 3–5 лет | 6–10 лет | Более 10 лет | |
| Салицилат натрия | 0,83±0,02* | 0,72±0,03* | 0,66±0,04* | 0,42±0,03* | 1,01±0,09 |
| Метамизол натрия | 0,83±0,04* | 0,76±0,02* | 0,64±0,03* | 0,44±0,04* | 1,17±0,08 |
| Диклофенак натрия | 1,03±0,05* | 0,93±0,04* | 0,87±0,06* | 0,78±0,04* | 1,78±0,17 |
| Тартразин | 0,82±0,03* | 0,75±0,04* | 0,65±0,04* | 0,42±0,02* | 1,06±0,05 |

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно аналогичной точки здоровых доноров.

заболевания до 2 лет прединкубация образцов крови с салицилатом натрия сопровождалась выраженным ингибированием СЛХЛ крови и ИП был равен $0,52 \pm 0,06$, в то время как у пациентов с длительно существующей непереносимостью аспирина (более 10 лет) наблюдалось умеренное ингибирование СЛХЛ крови и ИП составлял $0,87 \pm 0,03$.

У пациентов с непереносимостью тартразина отмечалась аналогичная тенденция в изменении СЛХЛ крови под влиянием тартразина в зависимости от времени, прошедшего с момента возникновения непереносимости этого красителя, у разных клинических групп.

Таким образом, степень подавления СЛХЛ крови под влиянием НПВП, тартразина у пациентов с их непереносимостью зависит от времени, прошедшего с момента возникновения данной непереносимости. У пациентов с бронхиальными проявлениями непереносимости НПВП, тартразина степень подавления относительной светосуммы СЛХЛ крови возрастает при увеличении длительности существования указанной непереносимос-

ти. У пациентов только с кожными проявлениями непереносимости НПВП (крапивница/отек Квинке) степень подавления СЛХЛ крови снижается при увеличении давности возникновения непереносимости данных препаратов.

Мы можем предположить следующее объяснение полученным результатам.

Установлено, что ведущим патогенетическим звеном псевдоаллергической крапивницы, в том числе крапивницы в связи с повышенной чувствительностью к НПВП, тартразину, является нарушение функции гепатобилиарной системы в изолированном виде или в сочетании с заболеваниями желудочно-кишечного тракта [5, 15]. Вместе с тем у пациентов с псевдоаллергической крапивницей нередко выявляется повышенная чувствительность базофилов, тучных клеток и ряда других клеток к различным ирритантам, в том числе НПВП, тартразину, что сопровождается высвобождением из них медиаторов [5, 15]. Кроме того, у пациентов с хронической крапивницей и непереносимостью НПВП, также как и у

Таблица 2

Зависимость относительной светосуммы СЛХЛ (ИП) от давности появления непереносимости НПВП, тартразина у пациентов с реакциями на данные препараты со стороны кожных покровов (крапивница/отек Квинке)

| Тестируемые агенты | Относительная светосумма СЛХЛ, отн. ед. | | | | |
|--------------------|--|------------|------------|--------------|-----------|
| | Больные с непереносимостью НПВП, тартразина | | | | Доноры |
| | Продолжительность непереносимости НПВП, тартразина | | | | |
| | До 2 лет | 3–5 лет | 6–10 лет | Более 10 лет | |
| Салицилат натрия | 0,52±0,06* | 0,71±0,06* | 0,81±0,05* | 0,87±0,03* | 1,01±0,09 |
| Метамизол натрия | 0,63±0,06* | 0,73±0,05* | 0,79±0,05* | 0,94±0,06* | 1,17±0,08 |
| Диклофенак натрия | 0,84±0,07* | 0,99±0,06* | 1,23±0,07* | 1,34±0,06* | 1,78±0,17 |
| Тартразин | 0,45±0,04* | 0,61±0,05* | 0,69±0,04* | 0,84±0,07* | 1,06±0,05 |

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно аналогичной точки здоровых доноров.

пациентов с аспириновой астмой, базальный уровень ЛТЕ4 повышен, при этом уровень последнего значительно увеличивается в ответ на прием аспирина [20, 21]. Нарушение функции гепатобилиарной системы сопровождается нарушением инактивации медиаторов: снижением связывания гистамина белками плазмы крови у таких больных, а также уменьшением синтеза гепатоцитами ферментов, инактивирующих медиаторы, в частности, гистамин, другие биогенные амины, лейкотриены. Сложение этих нарушений обычно приводит к развитию крапивницы при приеме НПВП, тартразина у таких больных.

Мы склонны полагать, что снижение ингибирования СЛХЛ крови под влиянием НПВП, тартразина при увеличении давности существования их непереносимости у пациентов с псевдоаллергической крапивницей, возможно, связано с нормализацией функции гепатобилиарной системы с течением времени и, следовательно, увеличением мощности инактивирующих медиаторы механизмов. В частности, увеличением в плазме крови белков и гликопротеинов, связывающих медиаторы (в первую очередь гистамин), в результате чего снижается влияние последних на окислительный метаболизм ПМЛ.

Для пациентов с бронхиальными проявлениями непереносимости НПВП, тартразина мы можем предложить следующее объяснение эффекту возрастания ингибирования СЛХЛ крови под влиянием НПВП, тартразина при увеличении давности развития непереносимости НПВП, тартразина. У пациентов с аспириновой астмой в слизистой оболочке дыхательных путей обнаруживается большое количество тучных клеток [19, 22]. Дегрануляция тучных клеток обеспечивает повышение в сыворотке крови базальных уровней их медиаторов, в частности, триптазы, стабильных метаболитов простагландина D₂, гистамина [16]. Значительное увеличение количества тучных клеток связано с активной выработкой эпителиальными клетками назальных полипов фактора стволовых клеток (SCF), отвечающего за дифференцировку, хемотаксис, выживание и активацию тучных клеток [19]. Вместе с тем у больных с аспириновой астмой также отмечается повышенная чувствительность тучных клеток, базофилов, тромбоцитов и ряда других клеток к действию различных раздражителей, включая НПВП, тартразин [4, 7], что сопровождается дегрануляцией клеток с выбросом цитотоксических и провоспалительных медиаторов. Последнее сопровождается изменением хемиллюминесценции крови. Кроме того, нами были установлены снижение фагоцитарной активности ПМЛ периферической крови данных больных, а также снижение способности ПМЛ к праймингу под воздействием бактериальных антигенов [11].

Доказано, что одним из механизмов упомянутых нарушений функциональной активности ПМЛ является подавление активности НАДФН-оксидазы ПМЛ [11]. Мы предполагаем, что подавление активности НАДФН-оксидазы ПМЛ может быть обусловлено наследственным дефектом работы данной ферментной системы. Однако нельзя исключать также угнетающее влияние глюкокортикоидных гормонов (ГКС), применяемых для лечения аспириновой астмы, на ферменты окислительного метаболизма ПМЛ [2]. Таким образом, у данных пациентов в опытных пробах крови повышен уровень медиаторов, как базальный, так и стимулированный (при воздействии НПВП, тартразина). Медиаторы угнетают активность ферментов окислительного метаболизма ПМЛ у данных больных, что в условиях нарастающего снижения активности НАДФН-оксидазы ПМЛ в результате частых обострений хронического бронхита и астмы (снижается функциональная активность ПМЛ), а также под влиянием регулярной терапии ГКС будет сопровождаться более выраженным подавлением светосуммы СЛХЛ крови под влиянием НПВП, тартразина по мере увеличения времени, прошедшего от начала заболевания. Однако мы не можем также исключать возможного изменения экспрессии рецепторов для медиаторов на ПМЛ у больных с аспириновой астмой.

Таким образом, степень подавления СЛХЛ крови под влиянием НПВП, тартразина у пациентов с их непереносимостью зависит от времени, прошедшего с момента возникновения данной непереносимости. У пациентов с бронхиальными проявлениями непереносимости НПВП, тартразина степень подавления относительной светосуммы СЛХЛ крови возрастает при увеличении длительности существования указанной непереносимости. У пациентов только с кожными проявлениями непереносимости НПВП, тартразина (крапивница/отек Квинке) степень подавления СЛХЛ крови снижается при увеличении давности возникновения непереносимости данных препаратов. С нашей точки зрения, этот феномен может использоваться для диагностики давности заболевания в тех случаях, когда данные анамнеза противоречивы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Владимиров Ю. А., Проскура Е. В. Свободные радикалы и клеточная хемиллюминесценция // Успехи биологической химии. – 2009. – Т. 49. – С. 341–388.
2. Владимиров Ю. А., Шерстнев М. П. Хемиллюминесценция клеток животных. Итоги науки и техники, сер. «Биофизика». – М.: ВИНТИ, 1989. – Т. 24. – 176 с.
3. Искусных А. Ю., Башарина О. В., Артюхов В. Г., Алабовский В. В. Влияние гистамина на функциональные свойства нейтрофилов и интенсивность процесса пероксидного

окисления нейтрофилов в крови доноров // Журнал «Вестник ВГУ». Серия: «Химия. Биология. Фармация. – 2008. – № 1. – С. 93–96.

4. Княжевская Н. П. Аспириновая бронхиальная астма и антагонисты лейкотриенов // Русский медицинский журнал. – 2000. – № 12. – С. 505–509

5. Пыцкий В. И. и др. Аллергические заболевания. – М.: издательство «Триада-Х», 1999. – 3-е изд., перераб. и доп. – 470 с.

6. Пыцкий В. И., Сюсюкин Ю. П., Филатов О. Ю., Шерстнев М. П. Способ выявления сенсibilизации организма при аллергических заболеваниях. Авторское свидетельство № 1436643. Приоритет 13.12.85. Зарегистрир. 8.07.88.

7. Пыцкий В. И. Механизмы возникновения и развития бронхиальных астм и основные принципы их лечения. – М.: «Фармарус Принт Медиа», 2008. – 56 с.

8. Чаусова С. В., Балякин Ю. В., Пыцкий В. И., Арутюнова Е. Э., Усанова Е. А. Вклад миелопероксидазной и НАДФН-оксидазной ферментных систем в изменение стимулированной люминолзависимой хемилюминесценции лейкоцитов крови больных с непереносимостью анальгина и/или аспирина под действием анальгина и салицилата натрия // В сборнике материалов научно-практической конференции «Медико-биологические науки для теоретической и клинической медицины», Москва, 28 ноября 2008 г. – С. 99.

9. Чаусова С. В., Бондарева Г. П., Усанова Е. А., Евстратова В. С., Малышев И. Ю. Влияние диклофенака натрия на оксидантные функции полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови здоровых доноров и больных с повышенной чувствительностью к диклофенаку // Медицинский вестник Башкортостана. – 2014. – Т. 9. № 1. – С. 73–76.

10. Чаусова С. В., Гуревич К. Г., Усанова Е. А., Арутюнова Е. Э., Балякин Ю. В., Малышев И. Ю. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов на хемилюминесценцию полиморфно-ядерных лейкоцитов у пациентов с непереносимостью данных препаратов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2014. – Т. 77. № 5. – С. 28–31.

11. Чаусова С. В., Бондарева Г. П., Усанова Е. А., Синельникова А. Н., Дмитриева Е. А., Малышева Е. В., Гуревич К. Г. Изменение функциональной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови у больных с астматической триадой // Медицина критических состояний. – 2014. – № 2. – С. 30–35.

12. Чаусова С. В., Бондарева Г. П., Гуревич К. Г., Усанова Е. А., Арутюнова Е. Э., Малышев И. Ю. Возможность применения метода стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции для диагностики непереносимости пищевого красителя тартразина // Кубанский научный медицинский вестник. – 2014. – № 4. – С. 136–140.

13. Чаусова С. В., Гуревич К. Г., Бондарева Г. П., Филатов О. Ю., Малышев И. Ю. Возможность диагностики непереносимости нестероидных противовоспалительных препаратов по изменению хемилюминесцентного свечения полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – № 4. – С. 121–132.

14. Чаусова С. В., Гуревич К. Г., Бондарева Г. П., Арутюнова Е. Э., Малышев И. Ю. Влияние пищевого красителя тартразина на хемилюминесценцию полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови у пациентов с непереносимостью тартразина // Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». – 2014. – № 2. – С. 73–78.

15. Хаумов Р. М. и др. Клиническая аллергология: Рук-во для практических врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 624 с.

16. Bochenek G., Nizankowska E., Gielicz A., Swierczynska M., Szczeklik A. Plasma 9alpha,11beta-PGF2, a PGD2 metabolite, as a sensitive marker of mast cell activation by allergen in bronchial asthma // Thorax. – 2004. – № 59. – P. 459–464.

17. Kim M. S., Cho Y. J. Flow cytometry-assisted basophil activation test as a safe diagnostic tool for aspirin/NSAID hypersensitivity. – 2012. – V. 4. № 3. – P. 137–142.

18. Kowalski M. L., Makowska J. S. Аспирин-зависимые заболевания органов дыхания. Современные подходы к диагностике и лечению. Allergy clin. immunol. int. // J. world allergy org. rus. ed. – 2007. – V. 2. № 1. – P. 12–22.

19. Kowalski M. L., Lewandowska-Polak A., Wozniak J., Ptasińska A., Jankowski A., Wagrowska-Danilewicz M., Danilewicz M., Pawliczak R. Association of stem cell factor expression in nasal polyp epithelial cells with aspirin sensitivity and asthma // Allergy. – 2005. – № 60. – P. 631–637.

20. Mastalerz L., Setkowicz M., Sanak M., Szczeklik A. Hypersensitivity to aspirin: common eicosanoid alterations in urticaria and asthma // J. allergy. clin. immunol. – 2004. – № 113. – P. 771–775.

21. Mastalerz L., Setkowicz M., Szczeklik A. Mechanism of chronic urticaria exacerbation by aspirin // Cur. allergy. asthma rep. – 2005. – № 5. – P. 277–283.

22. Nasser S., Christie P. E., Pfister R., Sousa A. R., Walls A., Schmitz-Schumann M., Lee T. H. Effect of endobronchial aspirin challenge on inflammatory cells in bronchial biopsy samples from aspirin-sensitive asthmatic subjects // Thorax. – 1996. – № 51. – P. 64–70.

23. Pytsky V. I., Filatov O. Ju., Chaусова S. V. Role of histamine in inhibition of stimulated luminol-depended chemiluminescence of blood leucocytes induced by salicylate sodium or metamizole sodium (analgin) in aspirin or/and analgin sensitive patients // Eur. j. of clin. che. & clin. biochem. – 1997. – V. 35. № 9. – P. 94–95.

Поступила 07.05.2015