

## Роль назального иммуноглобулина Е в диагностике atopических болезней

И.Н. Григорьева<sup>1,2</sup>, И.В. Манина<sup>1</sup>, Н.В. Голубцова<sup>3</sup>, А.Ю. Сергеев<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Институт Аллергологии и Клинической Иммунологии, Москва

<sup>2</sup> Центральная Районная Больница, Балашиха

<sup>3</sup> Российский Онкологический Научный Центр имени Н.Н. Блохина, Москва

<sup>4</sup> Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва

## Evaluation of nasal immunoglobulin E levels as a diagnostic tool in atopical diseases

I.N. Grigorieva<sup>1,2</sup>, I.V. Manina<sup>1</sup>, N.V. Golubtzova<sup>3</sup>, A.Yu. Sergeev<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup> Institute of Allergology and Clinical Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Central Regional Hospital, Balashikha, Russian Federation

<sup>3</sup> Russian Cancer Research Center, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> First Moscow Medical State University, Moscow, Russian Federation

### Аннотация

Аллергия встречается у миллионов людей и аллергический ринит (АР) изучен достаточно хорошо. Таким образом, проблема диагностики аллергии и не является проблемой в полном понимании этого слова. Однако остаются белые пятна. Одним из таких пятен является выявление назального иммуноглобулина Е. Так, существуют случаи, когда у пациента анамнестически и клинически существует связь с аллергеном, что не подтверждается стандартными методами тестирования. И возможно этого отрицательного результата можно было бы избежать, если вовремя провести тестирование назального специфического IgE. Существует также и плохо изученный пока феномен локального аллергического ринита, или энтопии, когда существуют симптомы аллергии, отсутствуют специфические IgE в крови, но их можно обнаружить в назальном секрете и в ткани нижней носовой раковины.

### Ключевые слова

Назальный иммуноглобулин Е, аллергический ринит, локальный аллергический ринит

### Summary

Millions of people are affected by allergy, and the pathogenesis of allergic rhinitis is a well-researched area. The issue of allergy diagnostics is therefore not an issue in the fullest sense of the word. However, there still is place for further research. The detection of nasal immunoglobulin E could be a topic of such. There have been cases when conventional testing methods (e.g. skin prick tests) yielded negative results for patients with prominent clinical symptoms of allergy. There is a likelihood that positive results could be obtained if specific nasal IgE screening test was applied. The poorly examined phenomenon of local allergic rhinitis (a.k.a. entopy), characterized by a presence of clinical symptoms of allergy and negative blood test results, could as well be diagnosed via the detection of specific IgE in nasal secretion and/or tissue of inferior turbinate.

### Keywords

Nasal immunoglobulin E, allergic rhinitis, local allergic rhinitis

Проблема аллергической заболеваний остается актуальной в настоящее время. Количество людей с симптомами аллергического ринита увеличивается во многих странах [1, 2, 3]. Однако и неаллергические формы ринита представляют со-

бой важную проблему в сфере здравоохранения, влияют на качество жизни детей и взрослых. До настоящего времени основное внимание ученые уделяли не им, а исследованию аллергического ринита, особенно у детей, и не в последнюю оче-

редь в связи с тем, что остается открытым вопрос о развитии в детском возрасте бронхиальной астмы. Роль неаллергических форм ринита в развитии бронхиальной астмы пока изучается.

Механизм аллергического ринита изучен достаточно хорошо. Аллергический ринит протекает по типу реакции гиперчувствительности I-ого типа в слизистой оболочке носа и способствует появлению чихания, ринореи, заложенности носа. Задействован IgE-зависимый механизм с участием Th2 и выбросом цитокинов и лейкотриенов под воздействием вдыхаемого аллергена [4]. Аллергический ринит может быть классифицирован как сезонный и круглогодичный, в зависимости от выраженности симптомов в течение года. Также аллергический ринит классифицируют по тяжести симптомов заболевания и сенсибилизации к разным аллергенам.

Хотя методы выявления аллергического ринита известны, важным аспектом в наблюдении пациентов является своевременная и полная диагностика заболевания.

#### Методы диагностики аллергического ринита: в каком случае нужно исследовать назальный IgE

К настоящему времени известно много способов лабораторной диагностики аллергического ринита. Безусловно, важен сбор анамнеза и оценка у человека с симптомами ринита аллергического статуса [5]. Среди лабораторных методов в клинические рекомендации РААКИ от 23 декабря 2013 года включены общий анализ крови и цитологическое исследование секрета из полости носа на наличие эозинофилии, кожные тесты с аллергенами, определение уровня общего и специфических IgE в сыворотке крови, провокационные назальные тесты с аллергенами.

Зарубежными авторами рекомендованы кожное тестирование на аллергены, исследование IgE антител в сыворотке крови, назальные провокационные тесты и исследование IgE в назальном секрете [6]. Показатели секрета слизистых оболочек могут изменяться при аллергических и других заболеваниях [7,8]. В частности, в слюне при аллергических заболеваниях выявляются IgE и IgA антитела ко многим аллергенам [9].

Диагноз аллергического ринита ставится в том случае, если клинические симптомы ринита сопутствуют объективной диагностике, ведь известно, что возможны ложноположительные результаты тестирования на аллергию.

Кожные тесты в настоящее время остаются наиболее чувствительным методом [10, 11, 12].

Также они являются экономически более выгодными, но есть противопоказания для их использования, например, наличие остро протекающего воспалительного процесса любой этиологии, кожные заболевания, беременность, возраст младше 2 лет и старше 65 [12].

Однако, в связи с тем, что довольно часто выявляются ложноположительные результаты кожных тестов у людей с отсутствием клинической симптоматики, некоторыми авторами вводится понятие бессимптомной (латентной) сенсибилизации. Ранее никакого объяснения данному феномену не было. Но при появлении тестирования на назальный IgE отмечены интересные результаты. Так, Fuiano сравнил уровень назального IgE у 192 детей с положительными кожными тестами, у 111 из них были клинические проявления аллергии, у 81 не было совсем [13]. Результат тестирования показал, что у 77,5% пациентов с клиническими симптомами аллергии выявлялся IgE назальный, в то время как у пациентов с отсутствием клинических симптомов этот показатель был равен 13,6%. Предполагается, что отсутствие специфических назальных IgE может объяснить и отсутствие симптомов у людей, чье кожное тестирование показало высокую сенсибилизацию к аллергенам.

В таком случае, возможно ли, что тестирование на назальный IgE несет большую диагностическую ценность, чем кожные скарификационные тесты?

Определение IgE в назальном секрете может быть необходимо для диагностики сложных случаев и при подозрении на сенсибилизацию к круглогодичным (бытовым и грибковым) аллергенам. При проведении кожных тестов у 56 детей с аллергеном *Alternaria* в воздухе, только в 37,5% случаев (у 20 детей) были получены положительные результаты тестирования на *Alternaria*. В то время как в назальном секрете IgE специфические были выявлены в 80,3% случаев (у 45 детей) [14].

Сходные результаты демонстрирует и Reisacher, отмечая, что назальный IgE может обладать большей диагностической ценностью, чем кожные тесты [15]. Автор проводил исследование на назальный IgE у 20 пациентов с использованием забора анализа с поверхности нижней носовой раковины методом щеточной биопсии и последующим проведением реакции иммунофлуоресценции. И в случае резко положительных кожных проб уровень назальных IgE общего и специфических был выше. В 8 случаях из 20 ре-

зультаты кожных проб были отрицательными, а локальный IgE был обнаружен.

Возможность измерить назальные специфические IgE к плесневым грибам, в отсутствие положительных кожных тестов и специфических IgE в крови пациентов, дают клиницистам дополнительные данные для диагностики, важность определения местной сенсibilизация нельзя недооценивать.

Однако, остается открытым вопрос о последующем изменении терапии, в зависимости от найденных диагностических уровней IgE. Ведь достаточно часто встречается полисенсibilизация к аллергенам, что затрудняет выбор наиболее значимого фактора для проведения специфической иммунотерапии.

### Неаллергический ринит

В то время как аллергический ринит охватывает от 10% до 30% популяции, сколько людей в мире сталкиваются с проблемой неаллергического ринита, определить очень тяжело. По исследованиям, представленным клиниками Аллергологии, 23% людей с симптомами ринита это люди с неаллергической формой, у 43% людей

выявлен аллергический ринит, а у 34% определена смешанная форма заболевания [16].

Более того, со временем пациенты могут переходить из одной категории в другую, по данным исследования, проведенного Rondón и соавторами, 24% людей с диагнозом неаллергического ринита во время повторного тестирования через 3 года показали положительные результаты [17].

Выявление причины неаллергического ринита зависит от тщательного сбора анамнеза, основное внимание необходимо уделить факторам, провоцирующим заболевание. Патогенез неаллергического ринита с подробной диагностической моделью описан в клинических рекомендациях под редакцией А.С. Лопатина.

Классификаций ринита существует много, в настоящем обзоре приведена классификация, отражающая причины ринита и разделение их по этим сходным признакам на группы или типы ринита (таблица 1). В эту классификацию включен вазомоторный ринит, хотя термин «вазомоторный ринит» в последние годы подвергается вполне обоснованной критике [18]. Связано это с тем, что нарушения вазомоторной иннервации могут присутствовать и при других формах ринита, за

**Таблица 1. Типы неаллергического ринита [19]**

| Тип неаллергического ринита                     | Причинные факторы   |
|---|---|
| Вазомоторный ринит                              | Раздражающие факторы внешней среды<br>Холод или смена температуры<br>Прием пищи   |
| Лекарственный ринит                             | НПВС (в том числе аспирин)<br>Альфа-миметики или альфа-блокаторы<br>Вазодилататоры<br>Гипотензивные и другие сердечно-сосудистые препараты<br>Оральные контрацептивы<br>Деконгестанты |
| Инфекционный ринит                              | Острая инфекция верхних дыхательных путей<br>Хронический риносинусит  |
| Неаллергический ринит с эозинофильным синдромом |   |
| Аутоиммунный ринит                              | Гранулематоз Вегенера<br>Саркоидоз<br>Рецидивирующий перихондрит<br>Злокачественная гранулема полости носа<br>Синдром Черджа-Стросса<br>Амилоидоз<br>Другие гранулематозные болезни   |
| Профессиональный ринит                          |   |
| Гормональный ринит                              | Беременность<br>Менструация<br>Гипертиреоз  |
| Ринит, обусловленный изменениями структуры      | Полипы<br>Искривление перегородки носа<br>Аденоидные вегетации<br>Опухоли<br>Назальная ликворея   |
| Атрофический ринит                              | Инфекционный<br>Вторичный   |

исключением атрофического. Тем не менее, в русскоязычной литературе термин «вазомоторный ринит» (по Л.Б.Дайняк, 1966), остается довольно распространенным.

Таким образом, рассмотрев довольно подробно причинно-значимые факторы неаллергического ринита, мы можем столкнуться с ситуацией, когда все объективные причины для развития одного у пациента отсутствуют. В этом случае ставится диагноз идиопатического ринита. В случае симптомов аллергии мы считаем возможным подозревать у пациента локальный аллергический ринит.

У пациента с симптомами ринита в диагностически сложных случаях и при подозрении на аллергическую этиологию заболевания мы можем воспользоваться дополнительным методом обследования – определением назального IgE. Схема, отражающая показания для обследования на назальный IgE, представлена на рис 1.

#### Исследование на назальный IgE и локальный аллергический ринит

Хотя распространенность идиопатического ринита в настоящее время неизвестна, по данным зарубежных авторов от 23% до 71% взрослых страдают такой формой заболевания [20]. Этот диагноз ставится в случае исключения других видов ринита [21].

Довольно часто это бывает и так, что у людей присутствуют симптомы аллергии, а первичное

и повторные диагностические тестирования показывают отрицательный результат.

В связи с этим авторы, занимающиеся исследованием назального IgE, предположили, что существует вариант аллергического ринита, проявляющегося только местно, на слизистой носа. Он получил название «локальный аллергический ринит» (ЛАР). Более того, были проведены клинические исследования и исследования *in vitro*, свидетельствующие о том, что IgE продуцируется в слизистой носа и не может являться результатом обычной миграции из крови [22, 23, 24, 25, 26, 27].

Концепция локального аллергического ринита была впервые сформулирована Brostoff и Huggins [28]. И локальная аллергия получила название энтопия [29]. Однако, в трудах аллергологов, занимающихся изучением ЛАР в нашей стране, есть данные о том, в России в лаборатории А.Д. Адо выделяли такую форму АР еще в 60-х гг. прошлого века и называли его изолированным АР [30].

Очевидным является то, что выявление локального аллергического ринита с подтвержденным обнаружением специфического назального IgE и положительным назальным провокационным тестом на аллерген возможно и у людей, которым ранее ставили диагноз идиопатического ринита [29, 31, 32]. Несмотря на это, стандартные методики тестирования назального IgE еще не внедрены в рутинную практику [18].

В настоящее время стандартизация метода диагностики на назальный IgE проводится груп-



Рис. 1. Диагностический алгоритм при обследовании на назальный IgE

пой ученых нашего института, в исследование включены пациенты с подтвержденным диагнозом аллергического ринита и проходящие специфическую иммунотерапию на базе института, а также пациенты, с клиническими симптомами аллергии, не подтвержденной стандартными методиками тестирования.

Как было показано в исследованиях Rondon и Powe, во время вдыхания аэроаллергенов, в слизистой носа пациентов с ЛАР может наблюдаться воспаление, схожее с таковым при аллергическом рините. Наблюдается повышение эозинофилов, тучных клеток, общего количества лимфоцитов, CD3+Т-клеток и эозинофильного катионного белка [31, 32, 33, 34]. Следует отметить, что в некоторых случаях повышение эозинофильного катионного белка в крови может быть дополнительным сигналом, как и при бронхиальной астме, для обследования на энтопию и уровень назального IgE.

В настоящее время говорить о распространенности локального аллергического ринита рано. Существует ряд вопросов, для ответа на которые необходимы многоцентровые эпидемиологические исследования. Возможно, что частота возникновения ЛАР в некоторых районах может быть выше, поскольку значимым фактором распространенности ЛАР является влияние аллергенов окружающей среды на слизистую носа. Довольно сложно пока оценить и влияние таких факторов внешней среды, как загрязнение воздуха, температура и влажность [35].

Важна также роль инфекционных факторов в развитии локального аллергического воспаления, что показал еще Claus Bachert. Этот механизм исследовался в патогенезе хронического полипозного риносинусита [36].

И другие исследования свидетельствуют о том, что выработка назального иммуноглобулина Е может меняться в ответ на действие хронической инфекции, в частности под действием экзотоксинов золотистого и коагулазоотрицательного стафилококков [37]. Хроническая ста-

филококковая инфекция может способствовать выработке локального назального IgE, локальному аллергическому воспалению и развитию полипов в слизистой носа. Более того, в настоящее время уже подтвержден факт, что в полипозной ткани происходит дифференцировка В-клеток в IgE-секретирующие клетки [38].

Нужно отметить, что определение степени сенсибилизации будет важным при диагностике и терапии заболеваний, этиопатогенез которых имеет двойственную природу, к примеру, инфекционно-аллергический синдром при кандидозе слизистых носоглотки.

Мы, в свою очередь, исследовали IgE назальный в группе пациентов, проходящих аллерген специфическую иммунотерапию, и отметили, что в период проведения лечения возможно усиление аллергического воспаления в слизистой носа и повышение назального IgE до 20МЕ/мл. Диагностически значимого изменения общего IgE в крови в этом случае не происходило. Через несколько месяцев терапии у некоторых пациентов это приводило к развитию полипозных изменений в слизистой носа. Эти данные позволили нам выделить пациентов, у которых наблюдается повышение назального IgE в процессе вакцинации, в группу риска.

### Заключение

Мировой исследовательский опыт изучения назального иммуноглобулина Е позволяет рассматривать его как один из дополнительных критериев дифференциальной диагностики ринитов. Несмотря на то, что рутинное исследование назального иммуноглобулина Е пока еще сопряжено с определенными сложностями, мы можем говорить о дополнительных возможностях его применения в клинической практике. Особенно это касается вопросов локального аллергического ринита и наблюдения пациентов с клиническими симптомами аллергического ринита, не подтвержденного другими методами диагностики.

### Литература

1. Von Mutius E., Weiland S.K., Fritzsche C., Duhme H., Keil U. Increasing prevalence of hay fever and atopy among children in Leipzig, East Germany. *Lancet*.1998; 351: 862–866.
2. Maziak W., Behrens T., Brasky T.M., Duhme H., Rzehak P. et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Munster, Germany. *Allergy*.2003; 58: 572–579.
3. Манина И.В. Рыжих А.М., Стась Л.И., Долгина Е.Н., Сластущенская И.Е. и др. Опыт аллерген специ-

фической иммунотерапии больных поллинозами и бронхиальной астмой в поликлинической практике. *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2012; 1: 85-92.

4. Pawankar R. Inflammatory mechanisms in allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007; 7: 1-4.

5. Титова Н.Д.. Аллергия, атопия, IgE антитела и концепция аллергенной сети *Имунопатология, аллергология, инфектология*. 2011; 4: 39-47.

6. Garas G., Jones N.. Is there a role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of *Alternaria*-induced rhinitis in children? *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2012; 40: 69-70.
7. Новиков Д.К., Сергеев Ю.В. Иммунодиагностика: неиспользуемые возможности и достоверность получаемой информации. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 1999; 1: 8-14.
8. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Факторы резистентности и иммунитет при грибковых инфекциях кожи и слизистых оболочек. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2004; 1: 6-14.
9. Новикова Н.Д., Новиков П.Д. Спектр антител к бытовым и эпидермальным аллергенам в слюне и сыворотке крови детей с бронхиальной астмой. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2003; 4: 46-51.
10. Dreborg S. Allergy diagnosis. В кн.: Mygind N.N., editors. *Allergic and non-allergic rhinitis. Clinical aspects*. Copenhagen: Munksgaard; 1993. 82-94.
11. Shyur SD, Jan RL, Webster JR, Chang P, Lu YJ., et al. Determination of multiple allergen-specific IgE by microfluidic immunoassay cartridge in clinical settings. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21: 623-33.
12. Михайленко А.А., Майоров Р.В., Нусинов Е.В. Аллергодиагностика *in vivo* и *in vitro*: что предпочтительнее при аллергических заболеваниях дыхательных путей. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2010; 4: 82-85.
13. Fuiano N., Fusilli S., Passalacqua G., Incorvaia C. Allergen-specific immunoglobulin E in the skin and nasal mucosa of symptomatic and asymptomatic children sensitized to aeroallergens. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2010; 20(5): 425-30.
14. Fuiano N., Fusilli S., Incorvaia C. A role for measurement of nasal IgE antibodies in diagnosis of *Alternaria*-induced rhinitis in children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012; 40: 71-74.
15. Reisacher W.R. Mucosal brush biopsy testing of the inferior turbinate to detect local, antigen-specific immunoglobulin E. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2012; 2(1): 69-74.
16. Settupane R.A., Charnock D.R. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol*. 2007; 19: 23-34.
17. Rondón C., Doña I., Torres M.J., Campo P., Blanca M. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009; 123: 1098-1102.
18. Вазомоторный ринит: патогенез, диагностика и принципы лечения. Клинические рекомендации под редакцией А.С. Лопатина. М., 2014, 25с.
19. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I., Blessing-Moore J., Cox L., et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol*. 2008; 122: S1-S84.
20. Bachert C., Van Cauwenberge P., Olbrecht J., Von Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and non allergic rhinitis in Belgium. *Allergy*. 2006; 61: 693-698.
21. Damm M. Idiopathic rhinitis. *Laryngorhinootologie*. 2006; 85: 361-367.
22. Cameron L., Gounni A.S., Frenkiel S., Lavigne F., Vercelli D., et al. S epsilon S mu and S epsilon S gamma switch circles in human nasal mucosa following *ex vivo* allergen challenge: evidence for direct as well as sequential class switch recombination. *J Immunol*. 2003; 171:3816-22.
23. Fiset P.O., Cameron L., Hamid Q. Local isotype switching to IgE in airway mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 116:233-6.
24. Powe D.G., Bonnin A.J., Jones N.S. "Entropy": local allergy paradigm. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40:987-97.
25. Smurthwaite L., Durham S.R. Local IgE synthesis in allergic rhinitis and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2002; 2:231-8.
26. Takhar P., Smurthwaite L., Coker H.A., Fear D.J., Banfield G.K., et al. Allergen drives class switching to IgE in the nasal mucosa in allergic rhinitis. *J Immunol*. 2005; 174: 5024-32.
27. Zurcher A.W., Derer T., Lang A.B., Stadler B.M. Culture and IgE synthesis of nasal B cells. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996; 111: 77-82.
28. Huggins K.G., Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet*. 1975; 2:148-50.
29. Powe D., Mason M., Jagger C., Jenkins D., Jones N. "Entropy": localised mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 1374-9.
30. Ненашева Н.М. Локальный аллергический ринит: миф или реальность? Эффективная фармакотерапия. 2013; 20: 8-16.
31. Rondón C., Romero J.J., López S., Antúnez C., Martín-Casañez E., et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119: 899-905.
32. Rondón C., Doña I., López S., Campo P., Romero J.J., et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy*. 2008; 63: 1352-1358.
33. Powe D.G., Huskisson, R.S., Carney, A.S., Jenkins, D., and Jones, N.S. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2001; 31: 864-872.
34. Powe D.G., Huskisson, R.S., Carney, A.S., Jenkins, D., McEuen, A.R., et al. Mucosal T-cell phenotypes in persistent atopic and non atopic rhinitis show an association with mast cells. *Allergy*. 2004; 59: 204-212.
35. Rondon C., Campo P., Togias A., Fokkens W.J, et al. Local allergic rhinitis: Concept, pathophysiology, and management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; 129(6): 1460-1467.
36. Bachert C., Zhang N., Patou J., van Zele T., Gevaert P. Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008; 8(1): 34-38.
37. Bernstein J.M., Allen C., Rich G., Dryja D., Bina P., et al. Further observations on the role of *Staphylococcus aureus* exotoxins and IgE in the pathogenesis of nasal polyposis. *The Laryngoscope*. 2011; 121(3): 647-655.
38. Gevaert P., Nouri-Aria K.T., Wu H., Harper C., Takhar P. et al. Local receptor revision and class switching to IgE in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*. 2013; 68(1): 55-63.

#### Сведения об авторах:

Григорьева Ирина Николаевна, врач-оториноларинголог. Институт Аллергологии и Клинической Иммунологии 123104 Москва, ул. М. Бронная, 20, стр. 1. Тел.: 8 (495) 695-5-695. i.n.grigorieva@gmail.com. Центральная Районная Больница 143900 Московская область, г. Балашиха, Шоссе Энтузиастов, д.41. Тел.: +7 (495) 521-41-41  
Манина Ирина Владимировна, врач-аллерголог-иммунолог. Институт Аллергологии и Клинической Иммунологии 123104, Москва, ул. М. Бронная, 20, стр. 1. Тел.: 8 (495) 695-5-695. ira-bio@yandex.ru  
Голубцова Наталья Валерьевна, старший научный сотрудник. Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина РАМН 115478 Москва, Каширское ш., 23. ngolubcova@mail.ru

Поступила 08.10.2014 г.