

РОЛЬ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В РАЗВИТИИ ФЕНОМЕНА ИНГИБИРОВАНИЯ СТИМУЛИРОВАННОЙ СУЛЬФАТОМ БАРИЯ ЛЮМИНОЛЗАВИСИМОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ КРОВИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ТАРТРАЗИНА У ПАЦИЕНТОВ С ЕГО НЕПЕРЕНОСИМОСТЬЮ

© Чаусова С.В.¹, Гуревич К.Г.⁴, Бондарева Г.П.², Калиш С.В.⁵, Малышев И.Ю.³

¹ Кафедра общей патологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва; ² Отделение «Бронхиальная астма» Института иммунологии, Москва; ³ кафедра патологической физиологии, ⁴ кафедра ЮНЕСКО «Здоровый образ жизни – залог успешного развития», ⁵ лаборатория «Клеточных биотехнологий» Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Москва

E-mail: svetlana_chau@mail.ru

Определяли участие биологически активных веществ (клеточных медиаторов, цитокинов) в развитии вызываемого тартразином феномена ингибирования стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции (СЛХЛ) крови у пациентов с непереносимостью данного красителя с помощью хемилюминесцентного метода и метода иммуноферментного анализа. Выявлено, что основной вклад в развитие указанного феномена вносят медиаторные механизмы. Существенный вклад в развитие феномена вносят H1- и H2-гистаминовые, 5-HT2-серотониновые и цис-лейкотриеновые рецепторы. Провоспалительные цитокины ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНО-α и ИФН-γ не принимают участия в реализации феномена ингибирования СЛХЛ крови под влиянием тартразина у пациентов с его непереносимостью. Противовоспалительный цитокин ИЛ-4 вносит незначительный вклад в развитие указанного феномена.

Ключевые слова: непереносимость тартразина, хемилюминесценция, блокаторы рецепторов, интал, цитокины, медиаторы.

THE ROLE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN THE DEVELOPMENT OF INHIBITION OF BLOOD STIMULATED BY BARIUM SULFATE LUMINOL-DEPENDENT CHEMILUMINESCENCE UNDER THE INFLUENCE OF TARTRAZINE IN PATIENTS WITH ITS INTOLERANCE

Chausova S.V.¹, Gurevich K.G.⁴, Bondareva G.P.², Kalish S.V.⁵, Malyshev I.Yu.³

¹ Department of General Pathology of N.N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ² Department of Bronchial Asthma of Institute of Immunology, Moscow; ³ Department of Pathological Physiology, ⁴ Department of UNESCO «Healthy lifestyle – the key to successful development», ⁵ Cell Biotechnology Laboratory of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow

We determined the participation of biologically active substances (cellular mediators, cytokines) in the development of blood inhibition induced by barium sulfate luminol-dependent chemiluminescence (SLCHL) caused by Tartrazine in patients with intolerance of this colorant using a chemiluminescent method and the method of enzyme-linked immunosorbent assay. It is revealed that the main contribution to the development of the phenomenon is made by mediator mechanisms. A significant role to the development of this phenomenon is played by H1 - and H2 – histamine receptors, 5-HT2 serotonin receptors, and Cys-leukotriene receptors. Proinflammatory cytokines IL-1β, IL-8, TNF-α, and IFN-γ do not participate in the realization of the phenomenon of inhibition SLCHL blood under the influence of Tartrazine in patients with intolerance. The anti-inflammatory cytokine IL-4 makes a minor contribution to the development of that phenomenon.

Keywords: intolerance to Tartrazine, chemiluminescence, receptor blockers, Intal, mediators, cytokines.

Пищевой краситель желтого цвета тартразин (E102) широко используется в России в пищевой и фармакологической промышленности. Однако при употреблении пищевых продуктов, напитков, лекарственных препаратов, окрашенных тартразином, нередко возникают побочные эффекты, такие как бронхоспазм, крапивница, отек Квинке, ринит, дерматит, мигрень, нарушение зрения и другие негативные реакции. В одних случаях, являясь гаптеном, тартразин образует комплексы с белком, например, с сывороточным альбумином, и становится полноценным антигеном, на который в организме вырабатываются антитела. В этом случае развиваются истинные аллергические

реакции на тартразин. В других случаях тартразин может выступать в качестве псевдоаллергена и индуцировать развитие псевдоаллергических реакций, как в результате прямого действия красителя на чувствительные клетки-мишени аллергии с последующей неспецифической либерацией медиаторов, так и в результате нарушения метаболизма арахидоновой кислоты за счет угнетения циклооксигеназы и сдвига баланса в сторону преимущественного образования лейкотриенов, которые оказывают выраженное биологическое влияние на различные ткани и системы [7]. Не исключено, что у одного пациента могут развиваться реакции на пищевой краситель, обуслов-

ленные участием как специфических иммунных реакций, так и псевдоаллергических.

В литературе показано, что наиболее часто побочные реакции на тартразин возникают у людей с повышенной чувствительностью к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) [13].

Основными методами иммунодиагностики гиперчувствительности к тартразину служат тесты выявления в крови свободных IgE- и реже IgG-антител и аллергенспецифический тест по реакции выброса миелопероксидазы гранулоцитами [11, 15]. Однако вышеупомянутые лабораторные методики позволяют диагностировать наличие истинной аллергической реакции на тартразин и не позволяют диагностировать непереносимость тартразина при псевдоаллергии.

С нашей точки зрения, новые возможности для диагностики непереносимости пищевых красителей, в частности, тартразина открывает применение метода стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции крови. Данное предположение основано на том, что ранее нами было установлено дозозависимое угнетение стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилюминесценции (СЛХЛ) периферической крови под влиянием тартразина у больных с непереносимостью данного красителя, выступающего в роли псевдоаллергена [16]. По результатам исследований был разработан безопасный и экономичный тест *in vitro* для диагностики непереносимости данного красителя. [16]. Также нами было доказано, что отсутствуют какие-либо особенности в работе ферментов окислительного метаболизма полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПМЛ), проявляющиеся под влиянием тартразина у больных с его непереносимостью [16]. Из этого может следовать, что различия в показателях СЛХЛ цельной крови данных больных по сравнению с донорами при прединкубации крови с тартразином связаны с влиянием на ферменты окислительного метаболизма ПМЛ находящихся в плазме крови биологически активных веществ (медиаторов, цитокинов). Для выяснения данного вопроса было проведено настоящее исследование.

Цель: определить вклад биологически активных веществ (клеточных медиаторов, цитокинов) в развитие феномена ингибирования СЛХЛ крови под влиянием тартразина у больных с непереносимостью данного красителя.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования были 15 человек с непереносимостью тартразина в сочетании с не-

переносимостью НПВП в возрасте от 19 до 65 лет. Повышенная чувствительность к тартразину подтверждалась данными анамнеза и проявлялась клинически в виде бронхоспазма/ринита и/или крапивницы/отека Квинке. В крови всех обследованных пациентов специфических IgE к тартразину не было выявлено.

Показания к включению пациентов в исследование: приступы экспираторного диспноэ, ринит, крапивница, отек Квинке при употреблении продуктовых изделий, напитков, окрашенных тартразином в желтый цвет. Противопоказания к включению пациентов в исследование: прием антигистаминных, антисеротониновых, антилейкотриеновых препаратов, интала, системных глюкокортикостероидов, НПВП, а также окрашенных тартразином продуктовых изделий, напитков, лекарственных препаратов за 2 недели и менее до исследования.

Группа здоровых доноров, не контактировавших с НПВП, а также с пищевыми изделиями и лекарственными формами, содержащими тартразин, в ближайшие 2 недели до эксперимента, состояла из 20 человек. Все включенные в работу лица дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Клиническое исследование одобрено Межвузовским Комитетом по этике, протокол № 05-12 от 17.05.2012 г.

Для исследования использовали гепаринизированную венозную кровь объемом 10 мл (концентрация гепарина 50 ЕД/мл).

Для определения участия медиаторов в развитии вызываемого тартразином феномена ингибирования СЛХЛ крови использовали хемилюминесцентный метод. Непосредственно перед проведением исследования во взятых образцах цельной крови производили подсчет лейкоцитарной формулы с определением количества и жизнеспособности ПМЛ. Из образцов цельной крови отбирали объемы, содержащие 1×10^6 лейкоцитов, и доводили их до 0,68 мл средой Хенкса (в опытах с клематином, ранитидином и инталом); до 0,687 мл (в опытах с кетансерином и зафирлукастом). Затем в пробы вносили 0,01 мл растворов клематина, ранитидина, интала; 0,003 мл растворов кетансерина, зафирлукаста в конечных концентрациях, эквивалентных 1 средней терапевтической дозе (ЭСТД), после чего инкубировали в течение 15 минут при 37°C при постоянном перемешивании. Далее в пробы добавляли 0,01 мл растворенного в физиологическом растворе тартразина (порошок, Baker Flavors, Индия) в конечной концентрации 4 мкМ, после чего повторно инкубировали еще 45 минут в тех же условиях. В качестве разводящей жидкости для клематина, ранитидина и интала использовали

физиологический раствор, для кетансерина и зафирлукаста – диметилсульфоксид. К контрольным пробам добавляли только растворы клемастина, ранитидина, интала, кетансерина и зафирлукаста, соответственно. Жизнеспособность ПМЛ, определяемая окрашиванием трипановым синим, за время инкубации существенно не изменялась. После инкубации проводили измерение интенсивности хемилюминесценции (ХЛ) проб на 36-кюветном биофлуориметрическом анализаторе БЛМ 3606-01 (г. Красноярск), сигнал от которого поступал на персональный компьютер и анализировался с помощью программы VLM-Obgab. В качестве активатора свечения использовали люминол (отражает суммарную секрецию активных форм кислорода (АФК) ПМЛ) [5]. 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°C.

С помощью компьютерной программы VLM-Obgab определяли площадь под кривой ХЛ ($S_{хл}$), отражающую светосумму ХЛ. Для оценки результатов определяли относительную светосумму свечения или индекс соотношения площадей (ИП), как отношение $S_{хл}$ опытной пробы (с тартразином в смеси с блокаторами рецепторов или инталом) к $S_{хл}$ контрольной пробы.

Для исследования участия цитокинового механизма в развитии вызываемого тартразином феномена ингибирования СЛХЛ крови использовали метод иммуноферментного анализа.

В образцы крови, содержащие 3×10^6 лейкоцитов, вносили 0,03 мл раствора тартразина в конечной концентрации 12 мкМ. Контрольные пробы содержали равный объем физиологического раствора. Полученные пробы тщательно ресуспендировали и инкубировали в течение 1 часа при 37°C. Жизнеспособность клеток, определяемая окрашиванием трипановым синим, за время инкубации существенно не изменялась. Далее пробы крови центрифугировали в течение 5 минут при 3000 об/мин. Полученную сыворотку использовали в качестве источника исследуемых цитокинов. Из эксперимента исключалась хилезная и гемолизирующая сыворотка.

Определение уровня цитокинов проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) («сэндвич»-вариант ИФА) с использованием наборов для определения цитокинов ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-4 (ЗАО «ВЕКТОР-БЕСТ», г. Новосибирск).

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 ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В первой серии опытов определяли участие клеточных медиаторов в развитии феномена ингибирования СЛХЛ крови под влиянием тартразина у пациентов с его непереносимостью. Исследовали воздействие блокатора H1-гистаминовых рецепторов – клемастина, блокатора H2-гистаминовых рецепторов – ранитидина, блокатора серотониновых 5-HT2 рецепторов – кетансерина, блокатора цис-лейкотриеновых рецепторов – зафирлукаста и стабилизатора мембран базофилов и тучных клеток – интала на СЛХЛ проб крови, инкубированных с тартразином, у больных с непереносимостью тартразина с различными клиническими проявлениями: с реакциями на тартразин со стороны органов дыхания (группа 1) и со стороны кожных покровов (группа 2) (рис. 1 а, б).

Из рисунка 1 (а, б) видно, что клемастин, зафирлукаст и интал в значительной степени отменяли ингибирующее действие тартразина на СЛХЛ крови больных с непереносимостью данного красителя обеих групп, в то время как действие ранитидина и кетансерина было выражено слабее. Следует отметить, что прединкубация проб крови пациентов 1 группы с кетансеринном и ранитидином в меньшей степени уменьшала ингибирующее действие тартразина на СЛХЛ крови, чем во 2 группе пациентов.

Таким образом, у пациентов с непереносимостью тартразина в развитие феномена ингибирования тартразином СЛХЛ крови существенный вклад вносит гистаминовый механизм, причем последний реализуется в большей степени через H1-гистаминовые рецепторы.

Серотониновые 5-HT2 рецепторы участвуют в развитии вышеупомянутого феномена у всех пациентов с непереносимостью тартразина, причем данные рецепторы экспрессируются в большей степени у пациентов с непереносимостью тартразина 2 группы.

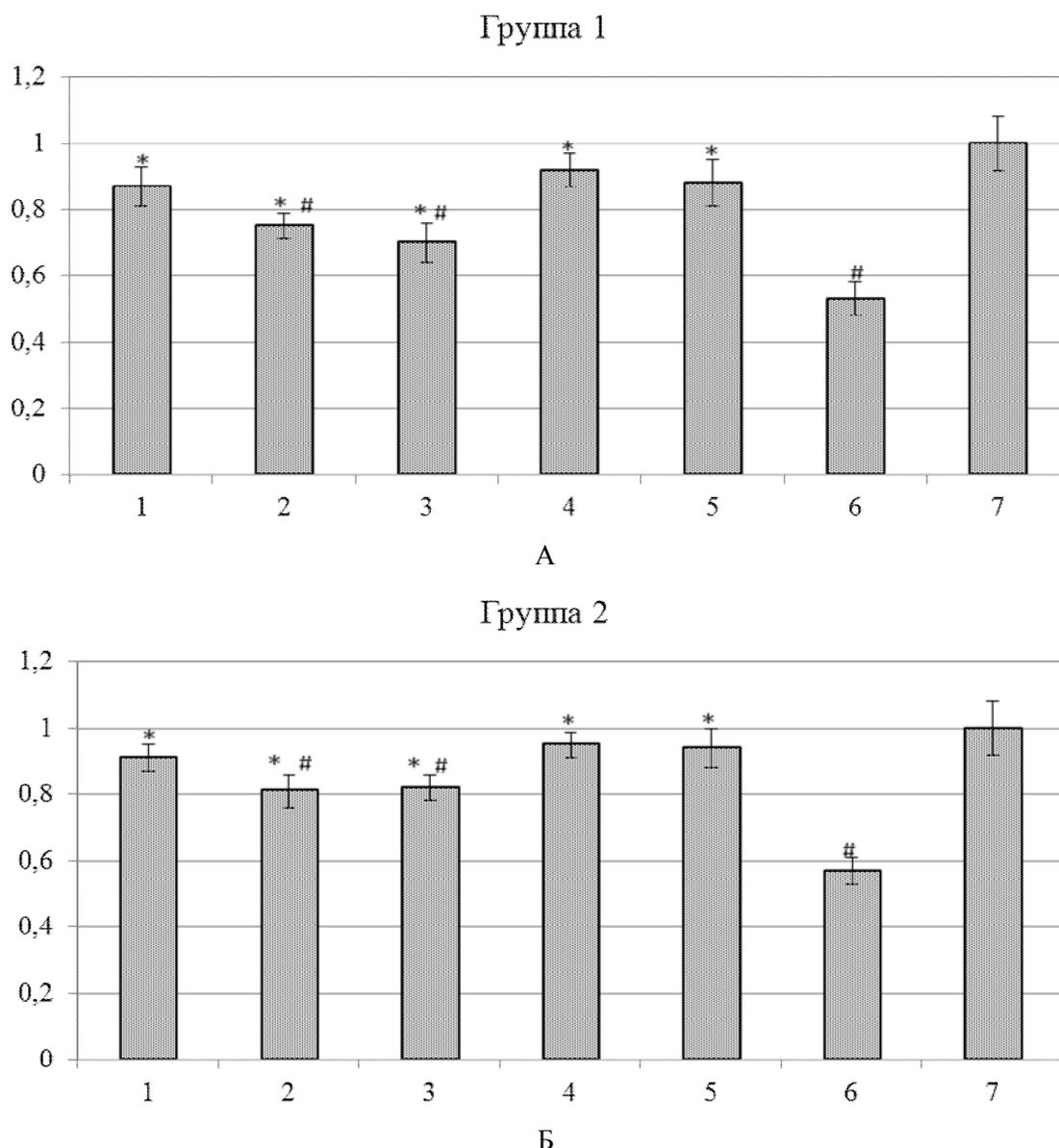


Рис. 1 (А, Б). Влияние клемастина, ранитидина, зафирлукаста, кетансерина и интала на изменение СЛХЛ крови под воздействием тартразина у пациентов с непереносимостью тартразина, имеющих реакции со стороны органов дыхания (группа 1) или со стороны кожных покровов (группа 2).

Примечание:

* – $p < 0,05$ относительно ИП больных с непереносимостью тартразина; # – $p < 0,05$ относительно ИП здоровых доноров.

1. Отношение СЛХЛ проб, инкубированных с клемастином (1ЭСТД) и тартразином (4 мкМ), к СЛХЛ проб, инкубированных с клемастином.

2. Отношение СЛХЛ проб, инкубированных с ранитидином (1ЭСТД) и тартразином (4 мкМ), к СЛХЛ проб, инкубированных с ранитидином.

3. Отношение СЛХЛ проб, инкубированных с кетансеринном (1ЭСТД) и тартразином (4 мкМ), к СЛХЛ проб, инкубированных с кетансеринном.

4. Отношение СЛХЛ проб, инкубированных с зафирлукастом (1ЭСТД) и тартразином (4 мкМ), к СЛХЛ проб, инкубированных с зафирлукастом.

5. Отношение СЛХЛ проб, инкубированных с инталом (1ЭСТД) и тартразином (4 мкМ), к СЛХЛ проб, инкубированных с инталом.

6. Отношение СЛХЛ проб, инкубированных с тартразином (4 мкМ), к СЛХЛ проб, инкубированных с физиологическим раствором, у пациентов с непереносимостью тартразина 1 или 2 группы.

7. Отношение СЛХЛ проб, инкубированных с тартразином (4 мкМ), к СЛХЛ проб, инкубированных с физиологическим раствором, у здоровых доноров.

Уровень цитокинов в плазме крови после прединкубации проб крови с тартразином у здоровых доноров и пациентов с непереносимостью тартразина, имеющих реакции со стороны органов дыхания (группа 1) или со стороны кожных покровов (группа 2)

Тестируемые агенты	Концентрация цитокинов, пг/мл				
	ИЛ-1 β	ИЛ-4	ИЛ-8	ФНО- α	ИФН- γ
Здоровые доноры					
Физиологический раствор (контроль)	1,0 \pm 0,04	0,5 \pm 0,05	8,1 \pm 1,2	2,6 \pm 0,2	2,2 \pm 0,1
Тартразин	0,9 \pm 0,06	0,6 \pm 0,07	8,4 \pm 0,8	2,4 \pm 0,4	2,4 \pm 0,4
Пациенты с реакциями со стороны органов дыхания (группа 1)					
Физиологический раствор (контроль)	12,1 \pm 0,7	1,6 \pm 0,2	25,9 \pm 3,6	8,9 \pm 1,1	6,8 \pm 0,3
Тартразин	12,5 \pm 2,3	1,4 \pm 0,1	34,2 \pm 3,5	11,4 \pm 1,3	6,6 \pm 0,4
Пациенты с реакциями со стороны кожных покровов (группа 2)					
Физиологический раствор (контроль)	0,6 \pm 0,05	2,5 \pm 0,3	9,8 \pm 1,2	1,7 \pm 0,1	4,3 \pm 0,2
Тартразин	0,59 \pm 0,04	3,9 \pm 0,4*	8,8 \pm 0,7	2,2 \pm 0,2*	5,8 \pm 0,6*

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно контроля.

Цис-лейкотриеновые рецепторы (цисЛТ $1R$) в равной степени участвуют в развитии феномена ингибирования тартразином СЛХЛ крови у всех пациентов с непереносимостью тартразина.

Поскольку стабилизатор мембран базофилов и тучных клеток интал в значительной степени отменял развитие феномена ингибирования тартразином СЛХЛ крови у всех пациентов с непереносимостью тартразина, можно предположить, что медиаторы базофилов участвуют в патогенезе наблюдаемого феномена.

Таким образом, мы установили, что у пациентов с непереносимостью тартразина существенный вклад в развитие феномена ингибирования СЛХЛ крови, вызываемого тартразином, вносят Н1- и Н2-гистаминовые, 5-НТ2-серотониновые и цис-лейкотриеновые рецепторы. Кроме того, в развитие феномена подавления СЛХЛ крови под воздействием тартразина значительный вклад вносит механизм дегрануляции базофилов.

По-видимому, медиаторы, воздействуя на фагоцитирующие 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 [6]. Установлено также дозозависимое модулирующее влияние серотонина на окислительный метаболизм фагоцитов [2]. Показано, что в концентрациях, превышающих физиологические, серотонин оказывает ингибирующее влияние на окислительный метаболизм фагоцитов [2], что объясняется его способностью

индуцировать образование эндогенной цистионин- β -синтетазы, обеспечивающей торможение процессов генерации АФК [17].

Для того чтобы определить участие цитокиновых механизмов в реализации феномена ингибирования СЛХЛ крови под воздействием тартразина, мы определяли концентрации различных цитокинов в пробах плазмы, полученных после прединкубации образцов крови с тартразином (табл. 1).

Как видно из данных таблицы, у здоровых доноров концентрации цитокинов в плазме крови после прединкубации образцов крови с тартразином не имели достоверных отличий от таковых в контрольных пробах, не содержащих данный краситель. У пациентов 1 группы прединкубация образцов крови с тартразином сопровождалась тенденцией к увеличению концентрации ИЛ-8 и ФНО- α относительно контроля, однако повышение концентрации указанных цитокинов не было достоверным, в то время как прединкубация проб крови больных 2 группы с данным красителем сопровождалась достоверным увеличением уровней ИЛ-4, ФНО- α , ИФН- γ относительно контроля.

Полученные данные показывают, что прединкубация образцов крови с тартразином сопровождается тенденцией к увеличению уровня цитокинов в плазме крови обеих групп пациентов, особенно выраженной во 2 группе пациентов. Последнее, вероятно, связано с большей чувствительностью клеток (базофилов и др.) к действию ирритантов (псевдоаллергенов) у пациентов 2 группы.

Мы склонны полагать, что некоторое увеличение концентрации исследуемых цитокинов под

влиянием тартразина в крови пациентов с их непереносимостью связано с дегрануляцией базофилов под воздействием красителя, что сопровождается высвобождением из базофилов не только медиаторов, но и цитокинов. Известно, что базофилы продуцируют и выделяют ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-3, ИЛ-5, МIP-1 α , GM-KCФ, ФНО, RANTES, ИФН- γ [1]. Однако мы не можем исключить, что помимо базофилов и другие лейкоциты могут высвобождать цитокины под влиянием тартразина *in vitro*.

Известно также, что провоспалительные цитокины оказывают праймирующее влияние к продукции фагоцитами АФК, что сопровождается увеличением ХЛ при воздействии вторичных стимулов [3, 4, 8, 10, 12, 18, 19, 20, 21, 22]. Противовоспалительные цитокины, напротив, оказывают ингибирующее влияние на ХЛ фагоцитов [9, 10, 14]. У пациентов с непереносимостью тартразина обеих групп под влиянием данного красителя происходит незначительное увеличение уровня провоспалительных цитокинов, что может в некоторой степени предстимулировать фагоциты к увеличению выработки АФК при воздействии вторичных стимулов. Однако мы наблюдаем феномен ингибирования СЛХЛ крови под влиянием тартразина у пациентов с его непереносимостью, что свидетельствует о том, что провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α и ИФН- γ не принимают участия в реализации указанного феномена у данных больных.

Вместе с тем у пациентов 2 группы под влиянием тартразина происходит достоверное увеличение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-4, что может вносить вклад в развитие феномена ингибирования СЛХЛ крови, вызываемого тартразином. Однако, учитывая низкую концентрацию ИЛ-4 в крови данных пациентов, вклад ИЛ-4 в реализацию указанного феномена незначительный.

Таким образом, в результате проведенных исследований доказано, что основной вклад в развитие феномена ингибирования стимулированной сульфатом бария люминолзависимой хемилуминесценции крови под влиянием тартразина у пациентов с его непереносимостью вносят медиаторные механизмы, что подтверждается достоверным ($p < 0,05$) ослаблением или предотвращением развития указанного феномена под воздействием клемастина, ранитидина, кетансерина, зафирлукаста и интала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин И.И., Смирнов И.Е., Булгакова В.А., Горюнов А.В., Ларькова И.А. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2006. – № 1. – С. 26-35.
2. Бизунок Н.А. Биогенные амины – эндогенные модуляторы клеточной генерации активных форм кислорода // Белорусский медицинский журнал. – 2004. – № 4. – С. 34-36.
3. Биленко М.В., Хильченко А.В., Шмитько Н.А. Способность низких доз ФНО α преактивировать и активировать макрофаги, повышая их способность к продукции активных форм кислорода и окислению липопротеинов низкой плотности: защитный эффект антиоксидантов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – № 4. – С. 410-413.
4. Варюшина Е.А., Москаленко В.В., Симбирцев А.С., Лебедева Т.П., Бубнов А.Н. Ранозаживляющее и местное иммуностимулирующее действие ИЛ-1 β при применении у больных с хроническими ранами // Russian Journal of Immunology. – 2006. – Vol. 9, S. 3. – P. 153.
5. Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилуминесценция // Успехи биологической химии. – 2009. – Т. 49. – С. 341-388.
6. 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 // Вестник ВГУ, Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2008. – № 1. – С. 93-96.
7. Клиническая аллергология: Рук-во для практических врачей / под ред. акад. РАМН, проф. Р.М. Хаитова. – М. : МЕДпресс-информ, 2002. – 624 с.
8. Конусова В.Г., Романова Е.С., Чурилова И.В., Леонова Н.В., Дроздова Ю.И., Симбирцев А.С., Ищенко А.М., Жахов А.В., Кузнецов Н.И., Кабанова В.И. Изменение показателей оксидантного и цитокинового статуса больных хроническим вирусным гепатитом С и В при лечении препаратом рекомбинантного интерлейкина 1 β человека // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 20-28.
9. Моисеева Е.Г. Исследование действия интерлейкина-4 на функциональные свойства нейтрофилов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: медицина. – 2006. – № 3. – С. 65-67
10. Никанкина Л.В., Долгина Е.Н., Ганковская Л.В., Клебанов Г.И., Ковальчук Л.В. Модуляция кислородного метаболизма фагоцитов рекомбинантными цитокинами и комплексом природных цитокинов // Журн. микробиол. – 1999. – № 5. – С. 106-108.
11. Новиков П.Д., Новикова Н.Д. Выявление IgE- и IgG-антител к пищевому красителю тартразину в сыворотке крови больных // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2006. – № 1. – С. 36-41.
12. Потанин М.П., Печковский Д.В. Влияние цитокинов воспаления на фагоцитоз и бактерицидную активность нейтрофилов человека // Иммунология. – 1992. – № 3. – С. 34.

13. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания / под ред. В.И. Пыцкого. – М. : Издательство «Триада-Х», 1999. – 470 с.
14. Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В., Любицкий О.Б., Клебанов Г.И., Владимиров Ю.А. Определение антиоксидантной активности плазмы крови с помощью системы гемоглобин-пероксид водорода – люминол // Вопросы мед. химии. – 1998 – Т. 44, № 1. – С. 70-76
15. Титова Н.Д. Выявление аллергических реакций in vitro к пищевым красителям у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 3. – С. 38-43.
16. Чаусова С.В., Гуревич К.Г., Бондарева Г.П., Арутюнова Е.Э., Мальшев И.Ю. Влияние пищевого красителя тартразина на хемилюминесценцию полиморфоядерных лейкоцитов периферической крови у пациентов с непереносимостью тартразина // Курский науч.-практич. вестник «Человек и его здоровье». – 2014. – № 2. – С. 73-78.
17. Шур В.Ю., Самокруева М.А., Мажитова М.В., Тризно Н.Н., Файзиев Р.М., Петренко Л.В., Шур Ю.В. Серотонин: биологические свойства и перспективы клинического применения // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7. – С. 621-629.
18. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии // Иммунология. – 1997. – № 6. – С. 7-13.
19. Benbarek H., Deby-Dupont G., Deby C., Serteyn D. Direct stimulation of the oxidative activity of isolated equine neutrophils by TNF-alpha and IL-1beta // Vet Immunol Immunopathol. – 2008. – Vol. 121, № 1-2. – P. 101-106.
20. Brar D.W., Borden E.C., Proctor R.A. Recombinant interferon-gamma preserves human granulocyte bactericidal and chemo-luminescence activities // J.Infect.Dis. – 1993. – Vol. 168, N 1. – P. 128-34.
21. Kapp A., Kirchner H., Wokalek H., Schöpf E. Modulation of granulocyte oxidative response by recombinant interferon alpha 2 and gamma // Arch Dermatol. Res. – 1986. – Vol. 278, N 4. – P. 274-276.
22. Wittler R.R., Lieberman M.M., Paine D.D., Muehlbauer S.L., Lima J.E., Sachanandani D.M., Piney C.A. Chemiluminescent and flow cytometric analysis of gamma interferon preincubation on neonatal and adult rat polymorphonuclear leukocytes // Clin. Diagn. Lab. Immunol. – 1996. – Vol. 3, N 5. – P. 527-532.