

Метод диагностики аллергии на пищевые красители по увеличению пероксидазной активности в слюне

Н.С. Аляхнович, В.В. Янченко, Д.К. Новиков

Витебский государственный медицинский университет

The method of food dye allergy diagnosing by increasing saliva peroxidase activity

N.S. Aliakhnovich, U.V. Yanchanka, D.K. Novicau

Vitebsk State Medical University

Аннотация

Цель. Разработка и апробация метода диагностики гиперчувствительности к пищевым красителям по увеличению пероксидазной активности в слюне после проведения пероральной провокационной пробы.

Материалы и методы. Пероральная провокационная проба с 2 мг пищевого красителя проведена 51 участнику исследуемой группы и 17 участникам контрольной группы. Слюна собиралась в микропробирки натощак и через 40 минут после провокационной пробы. Учет результатов проводился по приросту пероксидазной активности в слюне в 2-х, 4-х и 8-кратных разведениях с помощью субстрат-хромогенной смеси (тетраметилбензидина и перекиси водорода) по интенсивности окраски на фотометре в процентах от исходной пробы натощак.

Результаты. Обнаружена высокая частота реакции (увеличение пероксидазной активности слюны) на пищевые красители - тартразин и диоксид титан - у лиц с аллергопатологией (49%), причем она превышала ($p=0,004$) таковую у лиц в контрольной группе (5,9%). В 87,5% положительных случаях пробы у пациентов, указавших на пищевую непереносимость в анамнезе. У лиц с наличием аллергических реакций на пищевые красители в анамнезе прирост пероксидазной активности слюны наблюдался в 44% случаев. При проведении контрольной пробы без применения какого-либо аллергена или плацебо, прироста пероксидазной активности слюны не наблюдалось.

Выводы. Обнаружена высокая частота аллергии к пищевым красителям у лиц с аллергопатологией, причем она превышала таковую у лиц в контрольной группе. У лиц с наличием аллергических реакций на пищевые красители в прошлом прирост пероксидазной активности слюны был выше, чем у лиц без отягощенного аллергоанамнеза. Предложен метод выявления аллергии к пищевым красителям по измерению прироста пероксидазной активности в слюне до и после провокационной пробы. Диагностическая точность метода составила 61(47-65)%, чувствительность 44(33-47)% и специфичность 94(74-93)% ($p=0,006$).

Summary

The aim. To develop and test the method of food dye allergy diagnosing by increasing saliva peroxidase activity after the challenge test.

Materials and methods. The oral provocation test with a minimum amount of food dye was held to 51 participants of the study group and 17 controls. Saliva was collected in Eppendorf tubes before and 40 minutes after the provocation test. The measuring of the peroxidase activity increasing in the 2-, 4- and 8-fold saliva dilutions with the substrate-chromogen mixture (tetramethylbenzidine and hydrogen peroxide) was made by the photometer as the percentage of the original sample.

Results. A high frequency response (increasing of the saliva peroxidase activity) to the food dyes – tartrazine and titanium dioxide – was observed in the allergic individuals (46.5%), and it was higher ($p=0,004$) than those in the control group (5,9%). In 87,5% of the positive samples were in patients who reported a food intolerance history. In individuals with the presence of allergic reactions to food dyes saliva peroxidase activity increasing was observed in 44% cases. There was not saliva peroxidase activity increasing in the control samples without any allergen or a placebo.

Conclusions. A high frequency of food dyes titanium dioxide and tartrazine sensitization in the allergic patients was observed and it exceeded that of the controls. In individuals with the presence of allergic reactions to food dyes saliva peroxidase activity increasing was higher than in those without burdened allergeoanamnesis. The method for the diagnosing food dye allergy by the growth of the saliva peroxidase activity before and after challenge was developed. The diagnostic accuracy of the method was 61(47-65)%, the sensitivity of 44(33-47) and the specificity 94(74-93)% ($p = 0,006$).

Ключевые слова

Диагностика, метод, пероксидазная активность слюны, пищевые красители, провокационная проба, тартразин, диоксид титана

В настоящее время отмечается увеличение случаев пищевой аллергии как среди взрослого населения, так и у детей [1,2]. С увеличением применения пищевых добавок, в частности пищевых красителей (ПК), возрастает значимость проблемы их непереносимости, а также ее диагностики [2, 3, 4].

Стандартом диагностики пищевой аллергии, в том числе и на ПК, являются пероральные провокационные тесты (ППТ) [5]. Сравнение результатов часто затруднено и не всегда сопоставимо в различных исследованиях в связи со сложностью стандартизации тестирования, использования разных нагрузочных доз аллергена и способов контроля.

Применение возрастающих доз аллергена в провокационном тестировании повышает выявляемость пищевой непереносимости, но также может способствовать развитию тяжелых аллергических реакций (анафилактический шок, приступ удушья и другие) [6] и увеличивает вероятность развития неспецифических дозозависимых реакций непереносимости (псевдоаллергии) [7, 8, 9, 10].

Существует потребность в разработке тестов для выявления аллергии на ПК до явных клинических признаков, опосредованной IgE-независимыми механизмами, а также методик учета результатов ППТ без применения высоких доз аллергенов.

Известно, что в острый период аллергических заболеваний, таких как бронхиальная астма, аллергический ринит, атопический дерматит и др. в очаге воспаления наряду с эозинофилами, тучными клетками и Т-лимфоцитами присутствуют нейтрофилы [10]. После контакта с аллергеном эти клетки активируются и секретуют специфические для них белки: эластазу, миелопероксидазу (МПО) и др. [10]. Данные белки определяются в разных биологических жидкостях (сыворотка крови, мокрота, лаважная жидкость) [12]. МПО является специфическим и доступным для клинического исследования маркером нейтрофилов [11]. Наибольшее ее содержание обнаружено в азурофильных секреторных гранулах нейтрофилов. Секреция МПО может запускаться хемоаттрактантами или же при взаи-

Keywords

Diagnosis, method, saliva peroxidase activity, food dyes, challenge test, tartrazine, titanium dioxide

модействии IgE-антител иммуноглобулинов, связанных FcεR1-рецепторами, с соответствующими аллергенами [12]. На поверхности всех лейкоцитов имеются Fc-рецепторы, которые связывают Fc-фрагменты иммуноглобулинов различных классов (IgG, IgE, IgA), в том числе обладающие специфичностью антитела. Нейтрофилы больных аллергией-атопией имеют три типа рецепторов, связывающих IgE: FcεR1; FcεRII/CD23 и белок галектин-3. С помощью связанных IgE они могут специфично взаимодействовать с аллергенами [13]. При этом концентрация антител в крови снижается и они могут не выявляться в сыворотке крови [11, 15]. Установлено, что лейкоциты (нейтрофилы) больных ллергией после инкубации с аллергенами *in vitro* выделяют МПО [16]. Метод выброса МПО после инкубации лейкоцитов крови с аллергенами *in vitro* используется для диагностики аллергии, в том числе к пищевым добавкам [17]. Слюна человека содержит пероксидазные ферменты как компонент местного врожденного противомикробного иммунитета ротовой полости. Сложная пероксидазная система ротовой жидкости состоит из гликопротеиновых пероксидазных ферментов, слюнной пероксидазы, вырабатываемой большими слюнными железами, идентичной по строению лактопероксидазе (ЛПО) молока и МПО из полиморфноядерных лейкоцитов, поступающих в слюну из десневых бороздок, а также перекиси водорода (H₂O₂) [18]. Средняя концентрация пероксидаз в слюне составляет 5 мкг/мл, причем концентрация МПО (3,6 мкг/мл) примерно в два раза больше, чем концентрация ЛПО (1,9 мкг/мл) [19]. В других источниках указывается меньшая концентрация лейкоцитарной пероксидазы (0,51 мкг/мл), чем пероксидаз местного происхождения (ЛПО и ее разновидности тиоционат-чувствительной пероксидазы) (1,25 мкг/мл), причем авторы отмечают резкое увеличение уровня МПО у пациентов с радиационно-индуцированной ксеростомией [20]. Прирост суммарной пероксидазной активности слюны после перорального приема аллергена свидетельствует о дегрануляции сенсibilизированных нейтрофилов в полости рта (возможно и по ходу желудочно-кишечного тракта), что можно

применить для диагностики аллергии или гиперчувствительности (специфической и неспецифической – псевдоаллергии) на ПК до явных признаков болезни (профилактически) или при ее наличии.

Принцип метода заключается в том, что после перорального приема аллергена и взаимодействия с ним сенсibilизированных гранулоцитов в слюне определяется прирост пероксидазной активности, что позволяет диагностировать наличие или отсутствие гиперчувствительности к исследуемым аллергенам и оценить степень сенсibilизации на фотометре с помощью субстрат-хромогенной смеси (ортофенилендиамина или тетраметилбензидина и перекиси водорода) по интенсивности ее окраски.

Целью нашей работы было разработка и апробация метода диагностики гиперчувствительности к пищевым красителям по увеличению пероксидазной активности в слюне после проведения с ними пероральной провокационной пробы.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе аллергологического отделения УЗ «Витебская областная клиническая больница» и кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» в 2012-2015 годах.

После получения согласия и заполнения опросника по пищевой аллергии в исследование включали пациентов с верифицированным диагнозом (по жалобам, анамнезу, кожным пробам с бытовыми/пыльцевыми аллергенами, спирометрии, данным объективного обследования) аллергического заболевания (бронхиальная астма/аллергический ринит) и наличием пищевой непереносимости в анамнезе и/или с подозрением на аллергию к ПК.

Исследуемую группу составили 51 человек, 44 женщины (86%), 7 мужчин (14%), средний возраст 38 лет (доверительный интервал (ДИ) 34-41), 42 (82%) из них указали на наличие непереносимости к какому-либо пищевому продукту, 32 человека (63%) подозревали ПК в качестве виновного агента аллергических реакций.

Контрольная группа состояла из 17 здоровых волонтеров, 12 женщин (71%), 5 мужчин (29%), средний возраст 24 года (ДИ 20-28) по клинико-анамнестическим критериям: отрицательные ответы на вопросы о пищевой непереносимости и аллергии к ПК в анкете, отрицание наследствен-

ной отягощенности по аллергии и отсутствие установленной пищевой аллергии /поллиноза/ непереносимости аспирина.

Описание метода с указанием этапов

1. Подготовка аллергенов

Аллергены – красители пищевые 0,002 г в капсулах для перорального применения или чистый порошок или смесь красителя с 2 г пшеничной муки, обработанная при температуре приготовления пищи.

2. Провокационный тест

1.1. Забор слюны пациента

1.1.1. Пациент за 12 часов до тестирования не принимает алкоголь, продукты с кофеином, противоаллергические лекарственные средства (антигистаминные, глюкокортикостероиды), исключались продукты с пищевыми красителями.

2.1.2. Пациент дважды ополаскивал рот физиологическим 0,9% раствором хлорида натрия в объеме 100 мл в течение 10 мин. Раствор выплевывал.

2.1.4. Через 10 мин слюну в объеме 1 мл собирали в микропробирки, закрывали крышкой (исходная проба №1).

3. Провокация аллергенами выброса пероксидазы

3.1. Пероральная проба проводилась натощак до приема пищи. Пациент накануне был информирован о проведении провокационной пробы, однако ему не было известно, с чем - с красителем или плацебо. Врач, проводивший пробу, не мог влиять на результат исследования, так как исследование зашифрованных образцов проводилось в лаборатории. Пациенты 1-й гр. принимали перорально 2 мг пищевого красителя в желатиновой капсуле, запивали водой, а 2-й гр. - принимали смесь красителя с 2 г пшеничной муки перорально.

3.2. Через 40 мин слюну в объеме 1 мл собирали в микропробирки, закрывали крышкой (проба №2).

4. Ход реакции

4.1. Приготовление разведений слюны:

- в шесть лунок планшета для ИФА вносили по 100 мкл дистиллированной воды;
- в первую лунку добавляли 100 мкл слюны, собранной до проведения провокационного теста (проба №1), перемешивали, получали разведение слюны 1:2;
- во вторую лунку вносили 100 мкл разведенной (1:2) слюны из первой лунки, перемешивали – получали разведение слюны 1:4;

- в третью лунку вносили 100 мкл разведенной (1:4) слюны из второй лунки, перемешивали – получали разведение 1:8, 100 мкл из этой лунки выливали для получения равного объема раствора во всех лунках;
 - процедуру повторяли в такой же последовательности с 4-6 лунками для слюны, полученной после ППТ (проба №2).
5. *Определение пероксидазной активности*
- во все лунки планшета для ИФА к разведенной слюне добавляли по 100 мкл хромоген-субстратной смеси;
 - инкубировали при комнатной температуре в течение 10 мин до появления окрашивания синего цвета;
 - реакцию останавливали внесением 50 мкл 4% серной кислоты, цвет раствора изменялся на желтый.

6. *Учет результатов*

Оценку реакции проводили во всех разведениях слюны через 10 минут на фотометре при длине волны 450 нм в процентах от исходной (пробы №1).

110 ППТ выполнены всем участникам исследования. Проведено 36 – с тартразином (Т) с пшеничной мукой (Т+ПшМ) (2 мг+2 г), 25 – с Т в желатиновой капсуле (2 мг), 5 – с диоксидом титана (TiO₂) в желатиновой капсуле (2 мг), 16 – с TiO₂ в порошке (2 мг) и в качестве контроля 25 - с пшеничной мукой (ПшМ), 4 – без приема аллергена или плацебо (табл. 3). В соответствии с технологией приготовления в состав желатиновой капсулы белого цвета входило 200 мкг TiO₂.

Положительным результатом реакции считалась оптическая плотность опытной пробы (№2) после провокационного теста, превышающая

пробу №1 не менее, чем на 0,600 единиц, хотя бы в одном из приготовленных разведений. При оптической плотности пробы менее 0,600 единиц, отсутствии прироста пероксидазной активности или уменьшения оптической плотности опытной пробы результат считался отрицательным и приравнивался нулю.

Для интерпретации результатов теста использовали ROC кривую (Receiver Operating Characteristic Curve) для расчета оптимального порога отсечения (optimal cut-off value) (MedCalc – version 15.6.1), JavaStat (Chi-Square Tests Pearson) для расчета чувствительности и специфичности теста.

Статистическая обработка и представление данных. Полученные данные не имели характер нормального распределения. Для статистического анализа применяли непараметрический метод: критерии Манна-Уитни и Волд-Вольфовица. Значение показателей приводим в виде среднее арифметическое и доверительный интервал М [-ДИ; +ДИ]; медиана и величины интерквартильного размаха Me (25%;75%). Различия считали достоверными при вероятности p<0,05.

Результаты исследования

По результатам эксперимента оптимальный порог прироста пероксидазной активности в процентах в разведении слюны в 8 раз был равен 16,6 % при оптимальных чувствительности Se 42% специфичности Sp 100% AUC 0,712 p=0,0001 (Рис. 1).

Высокие диагностическая точность (Ac) и специфичность теста (Sp) отражают его способность теста правильно отличать пациентов от здоровых и подтверждать наличие гиперчувствительности к тестируемому ПК (Табл. 1).

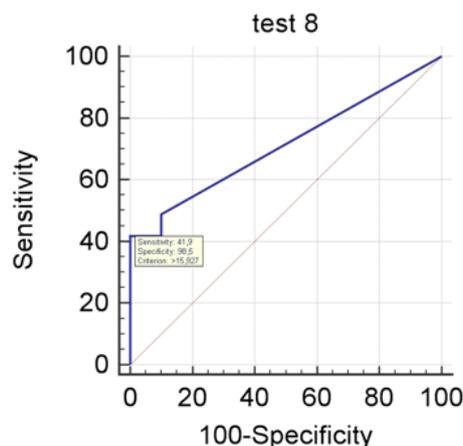


Рис. 1. ROC-кривая для определения оптимального порога прироста пероксидазной активности слюны

С целью повышения чувствительности теста порог положительной реакции был увеличен до 30%. Контроль положительной реакции: оптическая плотность пробы №2 после ППТ превышает оптическую плотность исходной пробы №1 не менее, чем на 30% хотя бы в одном из разведений слюны.

Результаты провокационных проб в исследуемой и контрольной группах, а также разделение на умеренные, выраженные и резко выраженные положительные пробы с учетом отягощенного анамнеза представлены в таблице 2.

Обнаружено, что у 25 из 51 человек исследуемой группы (49%) присутствует сенсibilизация к Т или TiO₂ в отличие от 1 человека из 17 (5,9%) в контрольной группе (Табл. 2). В исследуемой группе после проведения ППТ с

одним из ПК обнаружен достоверно больший (Mann-Whitney U Test, p=0,004) прирост пероксидазной активности слюны, чем в контрольной группе (Табл. 2, Рис. 2).

Из 32 обследованных, указавших на непереносимость ПК, достоверный прирост пероксидазной активности слюны после ППТ с одним из ПК наблюдался у 14 лиц (44%), что значительно чаще (табл. 1), чем у лиц, отрицавших аллергические реакции на пищевые красители в прошлом. Следует учесть, что пробы проводились лишь с двумя из возможных ПК.

Обнаружено достоверно большее увеличение пероксидазной активности слюны после ППТ с Т+ПшМ в 4-х и 8-кратном разведениях слюны (Wald-Wolfowitz Runs Test p=0,03, p=0,04 соответственно) и после Т в 2-кратном разведении

Таблица 1. Расчет диагностических коэффициентов для метода диагностики аллергии по повышению пероксидазной активности в слюне у пациентов с непереносимостью пищевых красителей в анамнезе

Группы пациентов					Se,(95% до-	Sp,(95% до-	Ac,(95% до-
	TP	FN	TN	FP	верительный интервал)	верительный интервал)	верительный интервал)
Пациенты с аллергией на ПК (n=32) и контрольная группа (n=17)	14	18	16	1	44(33-47)%	94(74-99)%	61(47-65)%

Примечание: TP – истинно положительные результаты, FN – ложноотрицательные результаты, TN – истинно отрицательные результаты, FP – ложно положительные результаты; отличия между результатами обследования опытной и контрольной группами p=0,006 Chi-Square Tests Pearson.

Таблица 2. Прирост пероксидазной активности в слюне после провокационной пробы с пищевым красителем в исследуемой и контрольной группах

Провокационная проба с пищевым красителем	Исследуемая группа n=51	Контрольная группа n=17
Положительная проба (прирост пероксидазной активности > 30 %) (кол-во / % от выполненных)	25/49	1/5,9
Умеренно 30-50% (кол-во / % от положительных)	12/48	1 (100%)
Выражено > 50% (кол-во / % от положительных)	5/20	-
Резко выражено >100% (кол-во / % от положительных)	7/28	-
Прирост пероксидазной активности в разведениях слюны (%)		
М [-ДИ; +ДИ]		
В 2 раза	14,8 [7,1; 22,5]	5,0 [0,1; 9,9]
В 4 раза	19,3 [6,0; 32,6]	3,9 [0,1; 7,7]
В 8 раз	32,4 [19,4; 45,4]*	1,8 [-0,8; 4,4]

* - p=0,004 по критерию Манна-Уитни; * - p=0,009 по критерию Т-тест Стьюдента

слюны (Mann-Whitney U Test, $p=0,018$) у лиц, указавших на непереносимость какого-либо из ПК в анамнезе.

Включение Т в состав ПшМ не увеличило прирост пероксидазной активности слюны, по сравнению применением чистого Т в желатиновой капсуле (в разведении слюны в 8 раз средний прирост пероксидазной активности для Т+ПшМ 18,9 [2,7; 35,1], для Т+ЖК - 36,9 [18,2; 55,7]), однако увеличивало выявляемость гиперчувствительности к ПК в целом (Табл. 3), так как большинство обследованных реагировали либо на чистый Т, либо на Т в составе ПшМ.

Обе пробы (Т + ЖК или Т + ПшМ) были положительными одновременно лишь у 2 человек. Причем никто из лиц с положительными пробами на ПшМ+Т не реагировал на чистую ПшМ. Так как провокационная проба на чистый ПК и на ПК с белком различалась у большинства обследованных больных. Возможно, с мукой он образует новую аллергенную детерминанту. В следствие чего пациенты могут по разному реагировать на ПК в составе кондитерских изделий с мукой и на окрашенные напитки.

21 проба из 24 положительных наблюдались у пациентов, указавших на пищевую непереносимость.

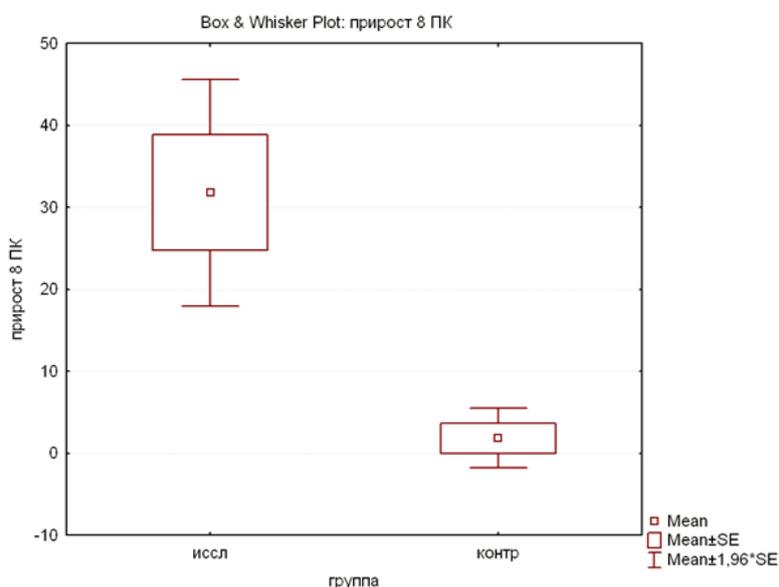


Рис. 2. Различие между приростом пероксидазной активности слюны после провокационной пробы в контрольной и исследуемой группах

Таблица 3. Количество положительных реакций после проведения провокационной пробы с различными красителями в исследуемой и контрольной группах

Провокационные пробы	Тартразин + TiO ₂ n=28	Тартразин+ ПшМ n=36	Титана диоксид n=21	ПшМ n=25	Конт- роль n=4
Больные аллергией (n=51, 88 проб)	n=24	n=28	n=15	n=21	
Полож. проба (к-во/% от выполн.)	14/58	9/32	7/47	3/14	
Умеренно 30-50% (к-во/% от полож.)	5/36	4/44	4/57	1/33	
Выраженно 50-100% (к-во/% от полож.)	5/36	4/44	-	1/33	
Резко выраженная > 100 % (к-во/% от полож.)	4/28	1/12	3/43	1/33	
Контрольная группа n=17 (26 проб) проб/полож (% от положительных)	n=4/0	n=8/1 (13%)	n=6/0	n=4/0	n=4/0

носимость в анамнезе (49%). После проведения контрольной пробы с плацебо без применения какого-либо аллергена, прироста пероксидазной активности слюны не наблюдалось.

При проведении ППТ не отмечалось местных или общих побочных реакций (анафилаксии, приступов удушья, ринореи и т.д.). Достоверных изменений спирометрических показателей функции внешнего дыхания отмечено не было.

Разработанный метод обладает 61% диагностической точностью, 44% чувствительностью и 94% специфичностью ($p=0,006$). Он может применяться для диагностики аллергии на пищевые красители до явных признаков болезни (профилактически) или при ее наличии является доступным для клинической лаборатории, простым в исполнении, может использоваться, как для разовых, так и для массовых скрининговых исследований, с уменьшением времени проведения анализа (1,5-2,0 часа), чем классические методы *in vivo* и *in vitro*, характеризуется достаточно высокой достоверно-

стью и простотой постановки. Результаты должны оцениваться в комплексе с данными других клинических и лабораторных исследований.

Выводы

1. Обнаружена высокая частота реакций на пищевые красители у лиц с аллергопатологией, причем она превышала таковую у лиц в контрольной группе.
2. У больных с наличием аллергических реакций на пищевые красители в анамнезе прирост пероксидазной активности слюны после провокационного теста был выше, чем у лиц безотягощенного алергоанамнеза.
3. Предложен безопасный высокочувствительный метод выявления аллергии к пищевым красителям на примере тартразина и диоксида титана в алергенспецифическом тесте – измерение прироста пероксидазной активности в слюне до и после провокационной пробы с минимальным количеством аллергена.

Литература

1. Nwary BI, Hickstein L, Panesar SS et al. The epidemiology of food allergy in Europe: systematic review and meta-analysis. *Food allergy and anaphylaxis guidelines*. 2014; 5-22.
2. Worm M. Reaction to food and drug additives. *Global atlas of allergy*. 2014; 232-233.
3. Lucas C.D. The role of natural color additives in food allergy. *Adv. Food. Nutr. Res.* 2001;43: 195-216.
4. Титова Н.Д. Пищевые добавки как алиментарные алергены. *Имунопатология, алергология, инфектология*. 2008;2: 41-46.
5. Metcalfe D.D. *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives* Blackwell Pub. 2008: 310-370.
6. Cantani, A. *Pediatric Allergy, Asthma and Immunology*. Springer. 2008: 706-708.
7. Watson R et al. European agency rejects links between hyperactivity and food additives. *BMJ*. 2008; 336(7646): 687.
8. Титова Н.Д. Аллергические и неаллергические реакции на добавки в пище и лекарствах. *Алергология и иммунология*. 2010; 3;11: 250-259.
9. Лусс Л.В. Роль пищевых добавок в формировании истинной и ложной пищевой аллергии (Часть 3). *Росс. Алергол. журнал*. 2009;4: 34-45.
10. Новиков Д.К., Новиков П.Д. *Клиническая иммунопатология*. М.: Медицинская литература; 2009, 448 с.
11. Zhu A. et al. Sputum myeloperoxidase in chronic obstructive pulmonary disease. *European Journal of Medical Research*. 2014;1: 12-19.
12. Leavey PJ, Sellins KS, Thurman G et al. In vivo treatment with granulocyte colony-stimulating factor results in divergent effects on neutrophil functions measured in vitro. *Blood*. 1998; 11: 4366-4374.
13. Новиков Д.К., Новиков П.Д., Карпук И.Ю. и др. Новые методы диагностики и иммунотерапии аллергии. *Алергология и иммунология* 2015; Т.16, №4: 335-339.
14. Tapper H., Grinstein S. Fc-receptors-triggered insertion of secretory granules into the plasma membrane of human neutrophils. *J. Immunol.* 1997; 1: 409-418.
15. Monteseirin J, Bonilla I, Camacho MJ et. al. *Clin. Exp. Allergy*. 2001; 31: 889-892.
16. Новиков П.Д., Новиков Д.К. Диагностика аллергии в реакции выброса миелопероксидазы под влиянием алергена. *Имунопатол., алергол., инфектол.* 2002; 3: 63-69.
17. Титова Н.Д. Применение реакции выброса миелопероксидазы гранулоцитами для диагностики аллергии к пищевым добавкам. *Клин. лаб. дианостика*. 2011;2: 42-45.
18. Welk A, Meller Ch, Schubert R. et al. Effect of lactoperoxidase on the antimicrobial effectiveness of the thiocyanate hydrogen peroxide combination in a quantitative suspension test. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 134.
19. Thomas EL et al. Leukocyte myeloperoxidase and salivary lactoperoxidase: identification and quantitation in human mixed saliva. *J Dent Res*. 1994; 73: 544-555.
20. Cowman R. A., Baron S. S., Obenauf S. D. et al. Evidence for Thiocyanate-Sensitive Peroxidase Activity in Human Saliva. *J Of Clinical Microbiology*. 1983: 1177-1182.

Сведения об авторах:

Аляхнович Наталья Сергеевна, ассистент кафедры клинической иммунологии и алергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ», 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27.
Янченко Владимир Вилиянинович, к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и алергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ»
Новиков Дмитрий Кузьмич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и алергологии с курсом ФПК и ПК УО «ВГМУ»

Поступила 14.09.2015 г.