

УДК 616.831-02: 616.233-002-007.271-085.214.23

DOI: 10.34215/1609-1175-2019-4-42-46

Клиническая эффективность аффинно очищенных антител к белку S100 в комплексной реабилитации детей, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатальной патологии центральной нервной системы

Ю.Л. Мизерницкий¹, И.М. Мельникова², В.А. Павленко², В.Н. Воловенко², Н.М. Кондрашова³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

² Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия;

³ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Цель: оценка клинической эффективности включения релиз-активного препарата аффинно очищенных антител к мозгоспецифическому белку S100 в комплексную реабилитацию детей раннего возраста, перенесших острую бронхиальную обструкцию на фоне легкого перинатального поражения центральной нервной системы гипоксического генеза. **Материал и методы.** Наблюдали 210 детей в возрасте 2–36 месяцев, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита. Наряду с общеклиническими методами обследования проводилась компьютерная бронхофонография, оценка вариабельности сердечного ритма. **Результаты.** Дополнительное включение релиз-активного препарата «Тенотен детский» в комплекс оздоровления этих пациентов положительно влияло на вегетативный баланс и вегетативный компонент бронхообструкции. В то же время применение тенотена коротким курсом (1 месяц) не исключало повторных эпизодов бронхообструкции. **Заключение.** Возможно, пациенты с повторными эпизодами острой бронхообструкции в совокупности с выраженными функциональными нарушениями вегетативного статуса требуют более длительных курсов релиз-активного препарата, нормализующего деятельность центральной нервной системы.

Ключевые слова: дети, перинатальное поражение центральной нервной системы, острая бронхообструкция, бронхиальная астма, тенотен, реабилитация

Поступила в редакцию 07.06.2019 г. Принята к печати 06.11.2019 г.

Для цитирования: Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Павленко В.А., Воловенко В.Н., Кондрашова Н.М. Клиническая эффективность аффинно очищенных антител к белку S100 в комплексной реабилитации детей, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатальной патологии центральной нервной системы. *Тихоокеанский медицинский журнал.* 2019;4:42–6. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-42-46

Для корреспонденции: Мизерницкий Юрий Леонидович – д-р мед. наук, профессор, руководитель Детского научно-практического пульмонологического центра РНИМУ (125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2), ORCID: 0000-0002-0740-1718; e-mail: yulmiz@mail.ru

Clinical efficacy of the affinity purified antibodies to the protein S100 in the complex rehabilitation of the infants with acute obstructive bronchitis affected by perinatal pathology of central nervous system

Yu.L. Mizernitskiy¹, I.M. Melnikova², V.A. Pavlenko², V.N. Volovenko², N.M. Kondrashova³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ² Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia;

³ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Objective: The objective is to assess the clinical efficacy of the inclusion of release-active medication of affinity purified antibodies to protein S100 in complex rehabilitation of infants with old acute obstructive bronchitis affected by perinatal pathology of central nervous system of hypoxic genesis. **Methods:** 210 infants aged from 2–36 months, who suffered events of acute obstructive bronchitis, were examined. Along with clinical methods of examination, a computer bronchophonography and assessment of heart rate variability were performed. **Results:** Additional inclusion of release-active medication 'Tenoten for children' in the complex of rehabilitation of these patients had a positive effect on autonomic balance and autonomic component of bronchial obstruction. At the same time, the short course of Tenoten (1 month) did not prevent recurrent events of bronchial obstruction. **Conclusions:** Probably, patients with recurrent events of acute bronchial obstruction in combination with pronounced functional disorders of vegetative state require longer courses of release-active medication which normalized the activity of the central nervous system.

Keywords: infants, perinatal central nervous system damage, acute bronchial obstruction, bronchial asthma, tenoten, rehabilitation

Received: 7 June 2019; Accepted: 6 November 2019

For citation: Mizernitskiy YuL, Melnikova IM, Pavlenko VA, Volovenko VN, Kondrashova NM. Clinical efficacy of the affinity purified antibodies to the protein S100 in the complex rehabilitation of the infants with acute obstructive bronchitis affected by perinatal pathology of central nervous system. *Pacific Medical Journal.* 2019;4:42–6. doi: 10.34215/1609-1175-2019-4-42-46

Corresponding author: Yury L. Mizernitskiy, MD, PhD, professor, head of Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University (2 Taldomskaya St., Moscow, 125412, Russian Federation); ORCID: 0000-0002-3273-6640; e-mail: yulmiz@mail.ru

Причины и патогенетические механизмы бронхиальной обструкции у детей могут быть самыми разнообразными и зависят от возраста, анатомо-физиологических и иммунологических особенностей организма, течения антенатального и раннего постнатального периодов и др. [1–6]. Сохраняется много нерешенных и спорных вопросов относительно выбора методов реабилитации у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, отсутствует единый подход к организации лечебно-реабилитационных мероприятий.

Наряду с основными механизмами бронхиальной обструкции (отек, гиперсекреция, бронхоспазм) важное значение в ее генезе принадлежит нейрогенным процессам, которые участвуют в развитии неспецифической гиперреактивности бронхов. Перинатальные поражения центральной нервной системы (ЦНС) служат неблагоприятным фоном для раннего обструктивного бронхита и бронхиальной астмы [5, 6]. Неустойчивость подкорковых и спинальных структур мозга и вегетативной нервной системы, как следствие перинатального поражения, приводит к функциональным расстройствам респираторной системы [7]. С учетом современных данных о роли нейрогенных механизмов в развитии и течении респираторной патологии актуальным видится применение нейротропных препаратов с целью коррекции функциональных нарушений ЦНС. Однако здесь сохраняется целый ряд неизученных аспектов, что делает перспективными исследования в данном направлении.

Существенный интерес представляет семейство мозгоспецифических белков S100, которые считаются важнейшими регуляторами интегративной деятельности мозга и принимают участие в реализации фундаментальных базовых функций нейронных систем, таких как генерация и проведение нервного импульса, деление и рост нейронов, энергетический обмен. S100 – универсальная макромолекула, задействованная в регуляции практически всех основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, связанных с обеспечением восприятия и интеграции поступающей в нервную систему информации [8]. Этот белок модулирует специфическую связывающую активность рецепторов ацетилхолина, γ -аминомасляной кислоты, норадреналина, дофамина и серотонина [9]. Существующие антитела к протеину S100 регулируют обменные и информационные процессы в мозге, повышают активность стресслимитирующих систем, оказывая нейротрофическое действие, способствуют восстановлению нейрональной пластичности [10, 11].

Особенности экспрессии мозгоспецифических белков в детском возрасте и возможность их использования для диагностики перинатальных поражений ЦНС представляют большой интерес. В литературе имеются данные об участии S100 в патогенезе бронхиальной обструкции. С помощью иммуноферментного анализа было выявлено значительное повышение уровня этого белка у взрослых с неконтролируемой бронхиальной

астмой [8]. В ходе экспериментальных исследований доказано, что белок S100A8 ослабляет гиперреактивность дыхательных путей, подавляя сокращения их гладкой мускулатуры [9, 12]. Выявлено также, что уникальный белковый комплекс, состоящий из S100A8 и S100A9, влияет на клеточную пролиферацию, апоптоз, воспаление, синтез коллагена и миграцию клеток. Была выдвинута гипотеза, что это влияние может служить основой хронического воспаления дыхательных путей и их ремоделирования при бронхиальной астме [13].

Отметим, что в педиатрии предпочтение отдают препаратам, обладающим поливалентным терапевтическим действием и минимальными побочными эффектами. Лишь недавно в педиатрической клинике появились альтернативные методы лечения препаратами нового класса, содержащими релиз-активные антитела, которые оказывают значимый терапевтический эффект и характеризуются хорошей переносимостью при отсутствии побочных явлений. Релиз-активность генерируется в ходе технологической обработки исходным веществом, но при этом не определяется его дозой, т.к. понятие «доза» подразумевает часть вещества, способную воспроизводить его базовые свойства. В связи с этим исторически возникшие определения сверхмалая или гомеопатическая доза неточно отражают сущности продуктов, полученных в ходе процесса многократного разведения, и их предложено называть релиз-активными средствами (препаратами). Релиз-активные препараты оказывают модифицирующее влияние на молекулы-мишени, против которых данные антитела образованы. К одним из таких препаратов относится тенотен, который содержит в качестве активных компонентов аффинно очищенные антитела к мозгоспецифическому белку S100 (0,003 г). Данные литературы свидетельствуют, что применение антител к белку S100 в комплексном лечении соматических заболеваний оптимизирует основную терапию и повышает качество жизни пациентов [14]. Однако научные разработки в этом направлении единичны и вызывают огромный интерес.

Целью настоящего исследования послужила оценка клинической эффективности включения релиз-активного препарата аффинно очищенных антител к мозгоспецифическому белку S100 в комплексную реабилитацию детей раннего возраста, перенесших острую бронхиальную обструкцию на фоне легкого перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза.

Материал и методы

В исследование включено 210 детей в возрасте от 2 до 36 месяцев, перенесших эпизоды острого обструктивного бронхита (основной контингент). Контролем послужили данные обследования 74 здоровых детей аналогичного возраста. Основной контингент наблюдения на первом этапе был разделен на две группы:

1-я группа – 109 детей с отягощенным аллергоанамнезом (положительная наследственность по аллергическим заболеваниям);

2-я группа – 101 ребенок без отягощенного аллергоанамнеза.

Катамнез в течение 12–36 месяцев удалось проследить у 165 пациентов.

На втором этапе исследования из основного контингента были выделены 52 ребенка в возрасте 28–36 месяцев с выраженным преобладанием парасимпатического тонуса вегетативной нервной системы по результатам оценки variability сердечного ритма. Эти пациенты методом попарного отбора были разделены на две подгруппы (длительность катамнестического наблюдения 12 месяцев):

подгруппа А – 26 детей, проходивших базисную реабилитацию: гипоаллергенные быт и диета, массаж, общий оздоровительный комплекс лечебной физкультуры; подгруппа Б – 26 детей, наряду с базисной реабилитацией получавших аффинно очищенные антитела к белку S100 («Тенотен детский» производства НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия: по одной таблетке три раза в день в течение месяца).

Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом Ярославского государственного медицинского университета (протокол № 3 от 17.10.2013 г.). Обследование детей осуществляли с письменного информированного согласия одного из родителей.

Наряду с общеклиническими методами исследования (сбор анамнеза, осмотр, анкетирование родителей, клинический анализ крови, наблюдение неврологом, при необходимости – консультации специалистов) проводилось функциональное исследование дыхательной системы методом компьютерной бронхофонографии с помощью автоматизированного бронхофонографического диагностического прибора «Паттерн-01» с лицевой маской (МЭИ, Россия). Для определения функционального состояния вегетативной нервной системы осуществлялась оценка variability сердечного ритма посредством кардиоритмографического комплекса «Кардиовизор-6С» (ООО «Медицинские компьютерные системы», Россия). Вычисляли SDNN (среднее квадратическое отклонение синусовых N–N-интервалов от нормы, характеризующее вагусную регуляцию), RMSSD (среднеквадратичное различие между длительностью соседних R–R-интервалов) и другие показатели.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием пакетов компьютерных программ Statistica 7.0 и Med Calc 12.5.0.0. Нормальность распределения проверяли по критерию Шапиро-Уилка. Для анализа нормально распределенных количественных признаков применялись параметрические методы с вычислением средних значений: средней арифметической (M) и ее средней ошибки (m). Анализ количественных признаков, характеризующихся ненормальным распределением, а также качественных признаков проводился непараметрическими методами:

вычисление медиан и интерквартильных интервалов между 25-м и 75-м процентилями. Для сравнения двух зависимых групп использовался критерий Вилкоксона, а двух независимых групп – критерии Манна-Уитни и χ^2 . Анализовали взаимосвязи между признаками при помощи метода ранговой корреляции по Спирмену. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$. Для характеристики вариации принимался доверительный интервал с вероятностью 99%.

Результаты исследования

При сравнительной оценке клинико-анамнестических данных у большинства детей с острым обструктивным бронхитом в раннем возрасте были определены отягощающие факторы биологического, генеалогического и социального анамнеза. Оказалось, что у детей 1-й группы чаще отмечалось неблагоприятное течение перинатального периода, и в анамнезе чаще регистрировались последствия перинатальных поражений ЦНС гипоксического генеза, 1-й степени тяжести. У детей, перенесших перинатальные поражения ЦНС, выявлено более длительное течение бронхообструктивного синдрома. Острый обструктивный бронхит при наличии перинатальных поражений ЦНС чаще сопровождался дыхательной недостаточностью 1–2-й степени. Повторные эпизоды обструктивного бронхита также чаще отмечались у детей, перенесших перинатальные поражения ЦНС (соответственно, у 70,2 против 35,6%).

В катамнезе почти у половины детей после перинатальных поражений ЦНС наблюдались повторные эпизоды острой бронхообструкции. Бронхиальная астма впоследствии была диагностирована у 40 пациентов, и только среди детей с отягощенным аллергоанамнезом, перенесших перинатальные поражения ЦНС.

Сравнительный анализ функционального состояния респираторного тракта методом компьютерной бронхофонографии сразу после купирования бронхиальной обструкции у детей, перенесших перинатальные поражения ЦНС, особенно с отягощенным аллергоанамнезом, продемонстрировал изменения показателей в виде высоких уровней акустических компонентов работы дыхания в полном и высокочастотном диапазонах. Помимо этого, у пациентов, перенесших перинатальные поражения ЦНС, была зарегистрирована высокая частота положительного бронходилатационного теста. Все вышеперечисленное свидетельствовало о наличии скрытой бронхиальной обструкции.

У детей после перинатальных поражений ЦНС при спектральном анализе variability сердечного ритма наблюдалось значимое повышение мощности быстрых (дыхательных) волн. У таких пациентов, особенно с отягощенным аллергоанамнезом, после эпизодов острого обструктивного бронхита прослеживались неспецифические изменения в регуляции сердечного ритма с преобладанием ваготонии, характеризующиеся

Таблица

Динамика клинической эффективности различных комплексов реабилитации (КР) детей, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатального поражения ЦНС ($M \pm m$)

Показатель ¹	Подгруппа А		Подгруппа Б ²	
	до КР	после КР	до КР	после КР
Кол-во перенесенных ОРИ, абс.	6,0±0,6	5,4±0,8	7,6±0,8	5,3±0,7
Продолжительность ОРИ, дни	10,9±0,8	11,5±0,9	11,8±1,0	8,4±0,7
Продолжительность БО, дни	3,3±0,3	3,3±0,3	2,8±0,1	1,5±0,2
Продолжительность КС, дни	8,1±1,4	8,7±1,3	11,4±1,7	6,4±1,1

¹ ОРИ – острая респираторная инфекция, БО – бронхообструкция, КС – кашлевой синдром.

² Различия всех показателей до и после КР в данной подгруппе по критерию Вилкоксона статистически значимы ($p < 0,05$).

снижением уровня соотношения мощности медленных и быстрых волн на кардиоинтервалограмме. Данные факты свидетельствуют о сохраняющихся нарушениях вегетативного статуса у детей, перенесших острую бронхиальную обструкцию, более значимых на фоне отягощенного аллергоанамнеза и перинатального поражения ЦНС гипоксического генеза.

В результате 12-месячного катamnестического наблюдения у детей подгруппы Б выявлено достоверное снижение частоты и продолжительности острых респираторных заболеваний. При этом, по данным анкетирования родителей, улучшение общего состояния, выразившееся в уменьшении частоты отрицательных эмоций и плаксивости. Нормализация засыпания и сна отмечена у 87% детей из подгруппы Б и только у 24% детей из подгруппы А. Также в подгруппе Б после комплексной реабилитации с включением антител к белку S100 выявлено снижение длительности бронхообструкции и кашлевого синдрома (таб.).

В динамике катamnестического наблюдения была проведена оценка параметров variability сердечного ритма, в результате которой выявлено, что у детей после комплексной реабилитации с включением тенотена отмечалось достоверное улучшение деятельности вегетативной нервной системы. Так, у детей подгруппы Б регистрировалось смещение парасимпатического тонуса в сторону нормотонии, о чем свидетельствовало значимое снижение уровней SDNN и RMSSD, восстановление баланса между центральным и автономным контурами регуляции сердечного ритма в виде увеличения индекса напряжения и снижения индекса централизации. При этом у представителей подгруппы А в динамике отмечалось усиление ваготонии, что подтверждалось статистически значимым повышением SDNN, RMSSD и доли пар N–N-интервалов с разницей более 50 мс (pNN50) при понижении амплитуды моды кардиоинтервалов. Рост реактивной напряженности вегетативной нервной системы характеризовался возрастанием уровня индекса напряжения и снижением соотношения мощности медленных и быстрых волн на кардиоинтервалограмме. Также усиливался дисбаланс автономной регуляции, характеризовавшийся повышением индекса централизации. Все это свидетельствовало о недостаточной эффективности базисной реабилитации.

Вероятные механизмы действия сверхмалых доз антител связаны с модификацией функциональной активности эндогенного белка S100 и его лигандов [11]. В результате реализуются его ГАМК-миметическое действие, восстановление ГАМК-ергической нейротрансдукции и повышение порога тревожного реагирования в ЦНС. Анти-S100 модулируют нейробиохимические процессы в головном мозге, что способствует купированию невротических и невротоподобных состояний [15]. В то же время оказалось, что повторные эпизоды обструктивного бронхита одинаково часто встречались в подгруппах А и Б – у 52 и 53% детей, соответственно. При этом у пациентов с повторными обструктивными эпизодами по данным компьютерной бронхофонографии показатель акустического компонента работы дыхания в полном диапазоне исходно был выше, чем у детей без повторных обструкций: 18,9±9,6 и 7,9±2,8 мкДж ($p < 0,05$).

Отмечено, что среди пациентов подгруппы Б с повторными обструкциями в анамнезе отмечалась исходно более выраженная ваготония, в отличие от детей без повторных эпизодов обструкции после комплексного восстановительного лечения с включением тенотена: SDNN – 54,6±5,6 и 43,6±1,4 мс, RMSSD – 55,7±7,5 и 36,5±4,0 мс, pNN50 – 26,6±5,6 и 14,1±2,4%, соответственно ($p < 0,05$). В динамике терапии у пациентов с повторными обструкциями отмечен менее значимый положительный эффект с недостаточным восстановлением вегетативного баланса: SDNN 44,9±6,2 и 39,7±4,0 мс; мощность быстрых волн – 41,5±3,5 и 33,6±3,4%, pNN50 – 17,2±6,7 и 15,4±3,8%, соответственно ($p > 0,05$). Возможно, в этих случаях необходим более длительный курс вегетотропной терапии.

Обсуждение полученных данных

Данные литературы подтверждают, что сложность и многокомпонентность нарушений нейрорегуляторной регуляции, а также известные ограничения экстраполяции экспериментальных данных на клиническую практику, в том числе при восстановительном лечении детей раннего возраста, перенесших острый обструктивный бронхит и имеющих вегетативные нарушения, обуславливают актуальность и перспективность дальнейших исследований в данном направлении. Это

может способствовать профилактике формирования у таких детей бронхиальной астмы.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об информативности функциональных отклонений дыхательной и вегетативной нервной систем у детей, перенесших острый обструктивный бронхит, для своевременной диагностики бронхиальной астмы, оценки прогноза планирования целенаправленных профилактических мероприятий. Дополнительное включение антител к белку S100 в комплекс восстановительного лечения пациентов, перенесших острый обструктивный бронхит на фоне перинатальных поражений ЦНС гипоксического генеза легкой степени, положительно влияет на вегетативный баланс, нейровегетативный компонент бронхообструкции, облегчая ее течение, хотя и не предупреждает появление повторных эпизодов.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: авторы заявляют о финансировании проведенного исследования из собственных средств.

Литература / References

1. Мизерницкий Ю.Л. Дифференциальная диагностика и принципы дифференцированной терапии бронхообструктивного синдрома при острой респираторной инфекции у детей. *Земский врач*. 2010;3:5–10. [Mizernitsky YuL. Differential diagnosis and principles of differentiated treatment of bronchial obstructive syndrome in acute respiratory infections in children. *Zemsky doctor*. 2010;3:5–10. (In Russ.)]
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. М.: Оригинал-макет, 2017. 160 с. [*National program "Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention"*. 5th ed. Moscow: Original-maket; 2017. 160 p. (In Russ.)]
3. Арутюнян К.А. Прогнозирование развития, течения и исходов обструктивного бронхита у детей раннего возраста на фоне перинатальной энцефалопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2004. 25 с. [Arutyunyan KA. *Predicting the development, course and outcomes of obstructive bronchitis in young children against the background of perinatal encephalopathy*. Thesis PhD. Vladivostok; 2004. 25 p. (In Russ.)]
4. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М., 2001. 638 с. [Barashnev YuI. *Perinatal neurology*. M., 2001. 638 p. (In Russ.)]
5. Павленко В.А. Клинико-функциональные критерии прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 22 с. [Pavlenko VA. *Clinical and functional criteria for the prediction of bronchial asthma in young children*. Thesis PhD. Moscow; 2016. 22 p. (In Russ.)]
6. Павленко В.А., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Клинико-диагностические аспекты прогноза бронхиальной астмы у детей раннего возраста. *Медицинский совет*. 2017;9:70–5. [Pavlenko VA, Melnikova IM, Mizernitsky YuL. Clinical and diagnostic aspects of the forecast of bronchial asthma in young children. *Medical Council*. 2017;9:70–5. (In Russ.)]
7. Гомазков О.А. Нейротрофическая регуляция и стволовые клетки мозга. М.: ИКАР, 2006. 332 с. [Gomazkov OA. *Neurotrophic regulation and brain stem cells*. Moscow: ICAR; 2006. 332 p. (In Russ.)]
8. Lee TH, Jang AS, Park JS, Kim TH, Choi YS, Shin HR, et al. Elevation of S100 calcium binding protein A9 in sputum of neutrophilic inflammation in severe uncontrolled asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(4):268–75.
9. Xu YD, Yin LM, Wang Y. S100-A8 protein in inflammation. *Sheng Li Xue Bao*. 2012;64(2):231–7.
10. Амосов М.Л., Салеев Р.А., Зарубина Е.В., Макарова Т.В. Применение препарата тенотен при лечении эмоциональных расстройств у пациентов с преходящими нарушениями мозгового кровообращения. *Российский психиатрический журнал*. 2008;3:48–52. [Amosov ML, Saleev RA, Zarubina EV, Makarova TV. The use of the drug tenoten in the treatment of emotional disorders in patients with transient disorders of cerebral circulation. *Russian Psychiatric Journal*. 2008;3:48–52. (In Russ.)]
11. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*. 2013;44(3): 54–76. [Epstein OI. The phenomenon of release activity and the hypothesis of "spatial" homeostasis. *Advances in Physiological Sciences*. 2013;44(3):54–76. (In Russ.)]
12. Xu YD, Wang Y, Yin LM, Park GH, Ulloa L, Yang YQ. S100A8 protein attenuates airway hyperresponsiveness by suppressing the contraction of airway smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017;484(1):184–8.
13. Halayko AJ, Ghavami S. S100A8/A9: A mediator of severe asthma pathogenesis and morbidity? *Can J Physiol Pharmacol*. 2009;87(10):743–55.
14. Карпин В.А. Влияние тенотена на нейровегетативный статус и консолидацию ремиссии у больных хроническим гастродуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. *Поликлиника*. 2010;1:130–5. [Karpin VA. The effect of tenoten on neurovegetative status and consolidation of remission in patients with chronic gastroduodenitis and duodenal ulcer. *Polyclinic*. 2010;1:130–5. (In Russ.)]
15. Титова Н.В. Современный взгляд на ноотропную терапию. *Русский медицинский журнал*. 2007;24:1846–50. [Titova NV. Modern view of nootropic therapy. *Russian Medical Journal*. 2007;24:1846–50. (In Russ.)]