



Сегодня аллергология переживает критический перелом: к середине XXI в. с гиперчувствительностью столкнется каждый второй житель планеты. Урбанизация, изменение климата и химизация среды стремительно расширяют спектр антигенов – от аэроаллергенов до техногенных ксенобиотиков. В Республике Беларусь этот вызов усугубляется увеличением сезона пыления, появлением новых инвазивных видов и ростом профессиональной аллергии. Белорусская наука отвечает на это переходом к прецизионной медицине, развитию аллергодиагностики и управлению иммунным ответом.

Диагностика и клеточная терапия аллергозаболеваний

Андрей Гончаров,

ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, кандидат медицинских наук, доцент

Наталья Антонец,

ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, кандидат биологических наук, доцент

Екатерина Шамова,

заведующий лабораторией медицинской биофизики Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, кандидат биологических наук, доцент

Ирина Романова,

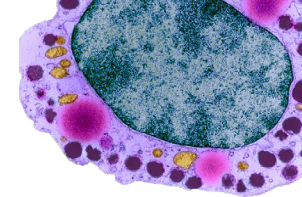
ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, кандидат медицинских наук

Антонина Осипова,

ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской биофизики Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, кандидат медицинских наук

Согласно официальным данным Всемирной организации по аллергии (WAO), масштаб распространения аллергических заболеваний достиг уровня глобальной пандемии в XXI в. Различные клинические формы диагностированы у 30–40% населения планеты, что соответствует 4-му месту в мире в структуре неинфекционных болезней. Ежегодный прирост составляет около 35–40 млн случаев. Согласно прогностическим моделям ВОЗ, к 2030 г. с признаками аллергии может столкнуться уже до 50% населения Земли.

С учетом высокой актуальности проблемы с 2021 г. в Институте биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси функционирует Центр иммунологии и аллергологии (создан в соответствии с постановлением Бюро Президиума НАН Беларуси от 26.10.2021 г. №492), цель которого – комплексное изучение формирования и механизмов функционирования иммунитета живых организмов на молекулярно-клеточном уровне в норме и при патологии, разработка инновационных способов диагностики и лечения болезней,



ассоциированных с нарушением функционирования иммунитета, в интересах медицины и сельского хозяйства.

Спектр научно-практических исследований центра включает: создание новых методов аллергодиагностики; биомедицинских клеточных продуктов (БМКП), обладающих иммуносупрессивными, иммуностимулирующими и цитотоксическими (в отношении опухолевых клеток) свойствами; методов клеточной терапии аутоиммунных, аллергических и онкологических заболеваний; генетической модификации иммунных клеток для применения в медицине.

В области диагностики аллергических реакций немедленного типа в институте активно развивается два направления. Первое нацелено на создание тест-систем на основе микрочипов с иммобилизованными аллергенами различных групп. Второе связано с клеточными *in vitro*-тестами для определения реактивности базофилов и тучных клеток на воздействие аллергенов с последующим определением маркеров активации и дегрануляции.

Технология микрочипов сформировалась на стыке молекулярной биологии, химии поверхности и оптических методов детекции в начале 1990-х гг. и выступает одним из ключевых инструментов современной молекулярной биологии и биомедицины. ДНК- и белковые микрочипы позволяют осуществлять одновременный анализ экспрессии множества генов либо широкого спектра белков. Особое место среди микрочиповых платформ занимают аллергочипы, предназначенные для одновременного выявления иммуноглобулинов класса E (IgE), специфичных к индивидуальным

молекулярным аллергенам и их компонентам [1].

Наиболее известные коммерческие микрочипы – ImmunoCAP ISAC, AllergXplorer (ALEX) – включают широкую панель очищенных и рекомбинантных аллергенных компонентов [2, 3]. Использование подобных систем позволяет дифференцировать истинную сенсibilизацию от перекрестной реактивности, первичные сенсibilизирующие аллергены, прогнозировать риск развития тяжелых системных реакций, оптимизировать подбор аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ), формировать индивидуальные аллергологические профили пациента в рамках концепции персонализированной медицины [4].

В настоящее время показана высокая диагностическая информативность аллергочипов при полисенсibilизации, атипичных формах аллергии, а также при расхождении клинической картины с результатами кожных проб и стандартных иммунологических тестов [1, 5]. Дополнительное преимущество технологии – необходимость забора минимального объема сыворотки крови, необходимой для проведения анализа, что особенно важно при обследовании детей и пациентов с ограниченным объемом биоматериала. В Республике Беларусь также ведутся работы в области создания отечественных аллергологических тест-систем, в том числе и на основе технологии микрочипов.



Рис. 1. Диагностическая тест-система АЛЛЕРГОЧИП.БЕЛ (А) и процесс ее изготовления (Б)

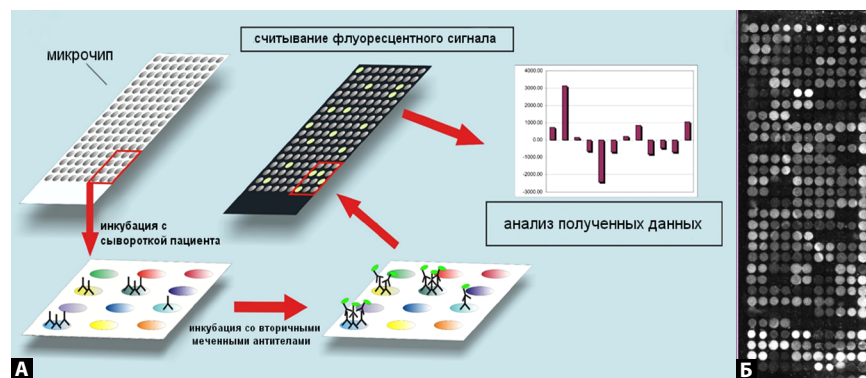


Рис. 2. Принцип работы аллергочипа (А) и флуоресцентное изображение АЛЛЕРГОЧИП.БЕЛ после инкубации с сывороткой крови пациента (Б)

В институте под руководством А.Е. Гончарова, А.В. Осиповой и Е.В. Шамовой в 2024 г. разработан аллергочип для выявления IgE-зависимых аллергических реакций (рис. 1).

Принцип работы тест-системы АЛЛЕРГОЧИП.БЕЛ основан на определении в сыворотке крови пациента аллерген-специфических IgE (рис. 2).

На поверхность кремниевой подложки (чипа), содержащей иммобилизованные аллергены, наносят образец сыворотки крови. При наличии специфических IgE происходит их связывание с соответствующими аллергенами. После удаления несвязавшихся компонентов проводят инкубацию с флуоресцентно мечеными антителами к IgE. Образовавшиеся иммунные комплексы регистрируют по интенсивности флуоресцентного сигнала, что позволяет определить наличие сенсибилизации пациента одновременно к 200 аллергенам, в том числе и к конкретным.

Панель АЛЛЕРГОЧИП.БЕЛ включает как экстракты аллергенов, позволяющие выявить чувствительность к их природным источникам, так и отдельные молекулярные аллергены, которые помогают определить, к каким именно белкам развивается иммунный ответ, а также оценить риск перекрестных аллергических реакций. Именно такое сочетание делает панель универсальной: она позволяет одновременно проводить первичную диагностику сенсибилизации и компонентную (молекулярную) аллергодиагностику, что особенно важно для выбора тактики лечения, включая аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ). В панели подобраны аллергены, наиболее актуальные для Республики Беларусь: пыльца березы,

ольхи, орешника, луговых и сорных трав, клещи домашней пыли, плесневые грибы, а также наиболее распространенные пищевые аллергены. Перечень может быть изменен согласно запросам врачей-аллергологов, клинических иммунологов и педиатров.

Это способствует повышению точности диагностических результатов и дает информацию о первичных аллергенах и маркерах перекрестной реактивности, что важно для дальнейшего индивидуального лечения. Данный метод не имеет противопоказаний.

Создание тест-системы АЛЛЕРГОЧИП.БЕЛ – важный шаг в развитии отечественной аллергодиагностики. Разработка объединяет современные микрочиповые технологии и панель аллергенов, адаптированную к особенностям Республики Беларусь, что позволяет повысить точность диагностики и сделать ее более доступной для пациентов.

Панель находится в стадии получения регистрационного удостоверения на изделие медицинского назначения, после чего сможет применяться в учреждениях здравоохранения страны, способствуя более раннему выявлению аллергических заболеваний, выбору оптимальной тактики лечения и развитию персонализированного подхода.

Лабораторные *in vitro*-методы диагностики аллергии, направленные на установление ее причины, включают прежде всего обнаружение специфического IgE. Однако если для выявления пыльцевого сенсибилизатора имеется широкий спектр высокочувствительных диагностических наборов, включая разработанный нами аллергочип, то для лекарственной аллергии (ЛА) определение специфического IgE сильно затруднено. Это связано

главным образом с его низким содержанием к ЛС в сыворотке крови пациента. Все это приводит к неудовлетворительной чувствительности метода, не превышающей 20–25%. В этой связи диагностика аллергии к лекарствам базируется преимущественно на анамнезе заболевания, то есть ограничивается лишь тем, насколько подробно пациент может описать возможные причины патологической реакции.

В развитых странах мира активно внедряются клеточные *in vitro*-тесты для диагностики аллергии, в частности тест активации базофилов (ВАТ). Принцип ВАТ основан на определении при помощи проточного цитометра маркеров активации и/или дегрануляции базофилов в ответ на воздействие причинного аллергена. В отличие от определения специфического IgE в сыворотке крови, ВАТ отражает функциональный ответ системы иммунитета. Диагностика привлекает своей относительной простотой, дешевизной, безопасностью для пациента, возможностью стандартизации [6].

Методы постановки ВАТ разработаны авторами публикации и давно применяются на практике в институте в рамках двух инструкций, утвержденных Министерством здравоохранения Республики Беларусь [7, 8]. К недостаткам относят небольшие сроки хранения цельной крови для анализа (4–6 часов), а следовательно, необходимость постановки теста в день взятия крови, невозможность применения в случае снижения содержания базофилов в периферической крови (например, в течение 2–3 недель после острой аллергической реакции).

Имеется возможность частично устранить ограничения ВАТ, используя для диагностики

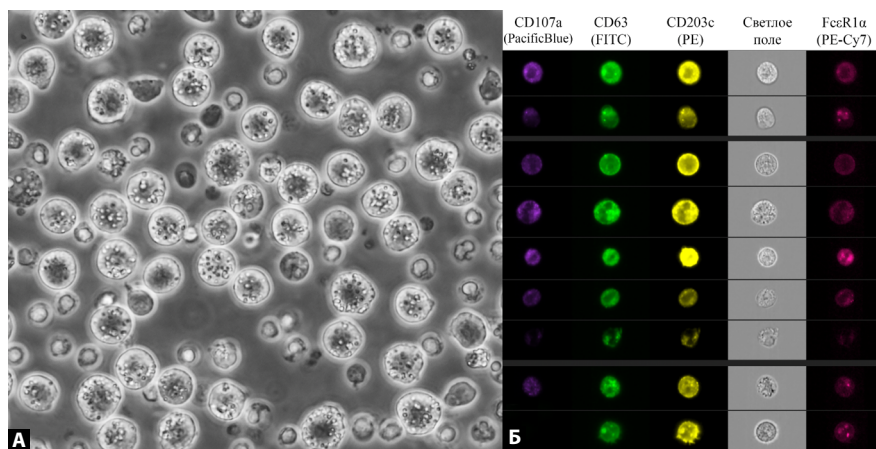
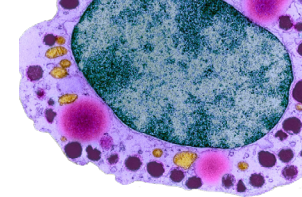


Рис. 3. Визуализация культивируемых клеток: А – микрофотография ТК на 22-е сутки, 40х; В – оценка экспрессии маркеров тучных клеток CD107a, CD63 и CD203c с помощью визуализирующего проточного цитометра

вместо собственных базофилов донорские тучные клетки (ТК), так называемый тест их активации (МАТ) [9].

Метод получения ТК достаточно сложен и включает выделение CD34⁺ гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников из периферической крови или костного мозга с последующим их культивированием для накопления биомассы и дифференцировки в тучные клетки. ТК, как и сыворотки пациентов, можно хранить в низкотемпературных условиях, что дает возможность постановки МАТ с большим количеством образцов одновременно, в удобное время. При этом снимаются вопросы,

связанные с содержанием базофилов в крови пациента, значительно упрощается преаналитический этап исследования.

Институтом биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси разработана методика получения ТК путем дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) пуповинной крови, выделенных иммуноманитной сепарацией. CD34⁺-клетки растят в бессывороточной питательной среде StemPro-34 SFM с добавлением цитокинов Stem Cell Factor (SCF), ИЛ-3, ИЛ-6 в течение не менее 6 недель со сменой половины объема этих составляющих каждые 3–4 дня. Оценка иммунотипа клеток как с помощью

проточного цитометра, так и визуализирующего проточного цитометра Amnis ImageStreamX mkII показала, что в соответствии с высокой экспрессией молекул CD117, CD203c, FcεRI данные культуры относятся к линии ТК и могут быть использованы для оценки IgE-опосредованной активации в ответ на специфический стимул (рис. 3).

Алгоритм постановки МАТ включает такие этапы, как предварительная сенсбилизация зрелых тучных клеток сывороткой пациентов, индукция иммунного ответа ТК аллергеном с последующей оценкой маркера дегрануляции. Положительным контролем МАТ служило неконъюгированное с флуорохромом моноклональное антитело к IgE (клон 4Н10). Идентификацию ТК проводили по двойной экспрессии молекул CD117 и CD203c с добавлением зонда для оценки жизнеспособности 7-AAD. Далее определяли экспрессию маркера дегрануляции CD63, который отражает IgE-опосредованный иммунный ответ ТК на аллерген. С целью объективизации результатов был задействован индекс активации по молекуле CD63 (ИА63), который представляет собой степень изменения экспрессии молекул, измеренную по соотношению значения экспрессии в пробе к ее значению в отрицательном контроле (рис. 4).

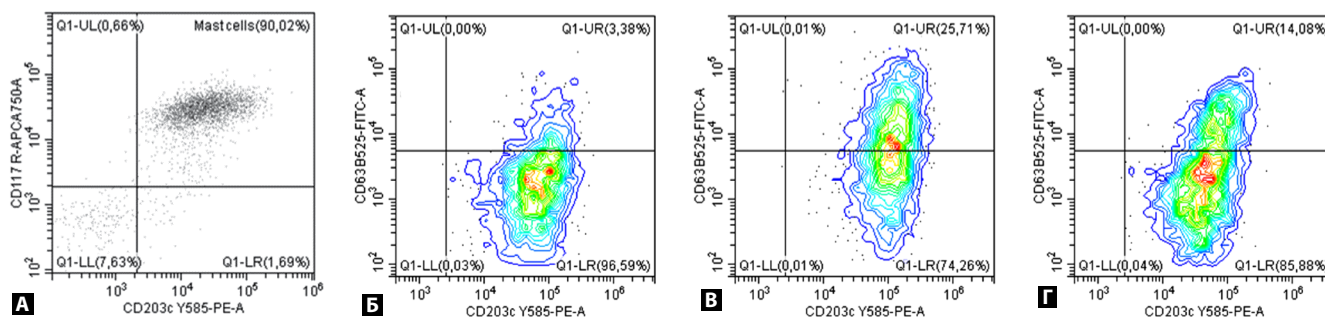


Рис. 4. Учет результатов МАТ: А – гейтирование тучных клеток по молекулам CD203c и CD117; Б – экспрессия CD63 на тучных клетках в отрицательном контроле; В – экспрессия CD63 на тучных клетках в положительном контроле; Г – экспрессия CD63 на тучных клетках в пробе с аллергеном (Ara h1) у сенсбилизированного пациента

Впервые в Беларуси выполнена оценка диагностической значимости нового метода диагностики реакций немедленного типа для пациентов с установленной клинически значимой IgE-опосредованной сенсibilизацией на следующий спектр аллергенов: береза ($n=16$), арахис ($n=9$), домашняя пыль ($n=11$), рыба ($n=4$), яд перепончатокрылых ($n=5$). Диагностическая значимость метода диагностики МАТ на основании значений ROC-анализа для индекса активации по молекуле CD63 составила: чувствительность диагностики – 80,0%, специфичность – 93,7% (cut-off-point ИА⁶³>1,6).

Таким образом, МАТ может быть использован для диагно-

стики сенсibilизации IgE-опосредованной гиперчувствительности немедленного типа на пыльцевые, инсектные и пищевые аллергены в ситуациях с неоднозначными результатами других лабораторных методов, противоречивыми данными между результатами исследований, анамнезом и клинической картиной патологической реакции, а также в спорных случаях при наличии у пациента полисенсibilизации.

Важное направление деятельности института – разработка БМКП для медицины. Цели применения клеточных продуктов разные: стимуляция иммунной системы в отношении опухолевых или вирусных антигенов, иммуномодулирующие и противовос-

палительные эффекты, стимуляция регенерации тканей и их замещение, прямое противоопухолевое действие и деплеция целевых клеток (рис. 5).

Институтом разработаны технологии производства 22 БМКП, из которых 13 зарегистрированы в установленном порядке [10]. Для лечения аутоиммунных и аллергических заболеваний могут применяться следующие клеточные продукты: толерогенные дендритные клетки, регуляторные Т-лимфоциты, мезенхимальные стволовые клетки обонятельной выстилки, включая аллогенные пулированные, мезенхимальные стволовые клетки обонятельной выстилки с усиленными иммуномодулирующими свойствами,

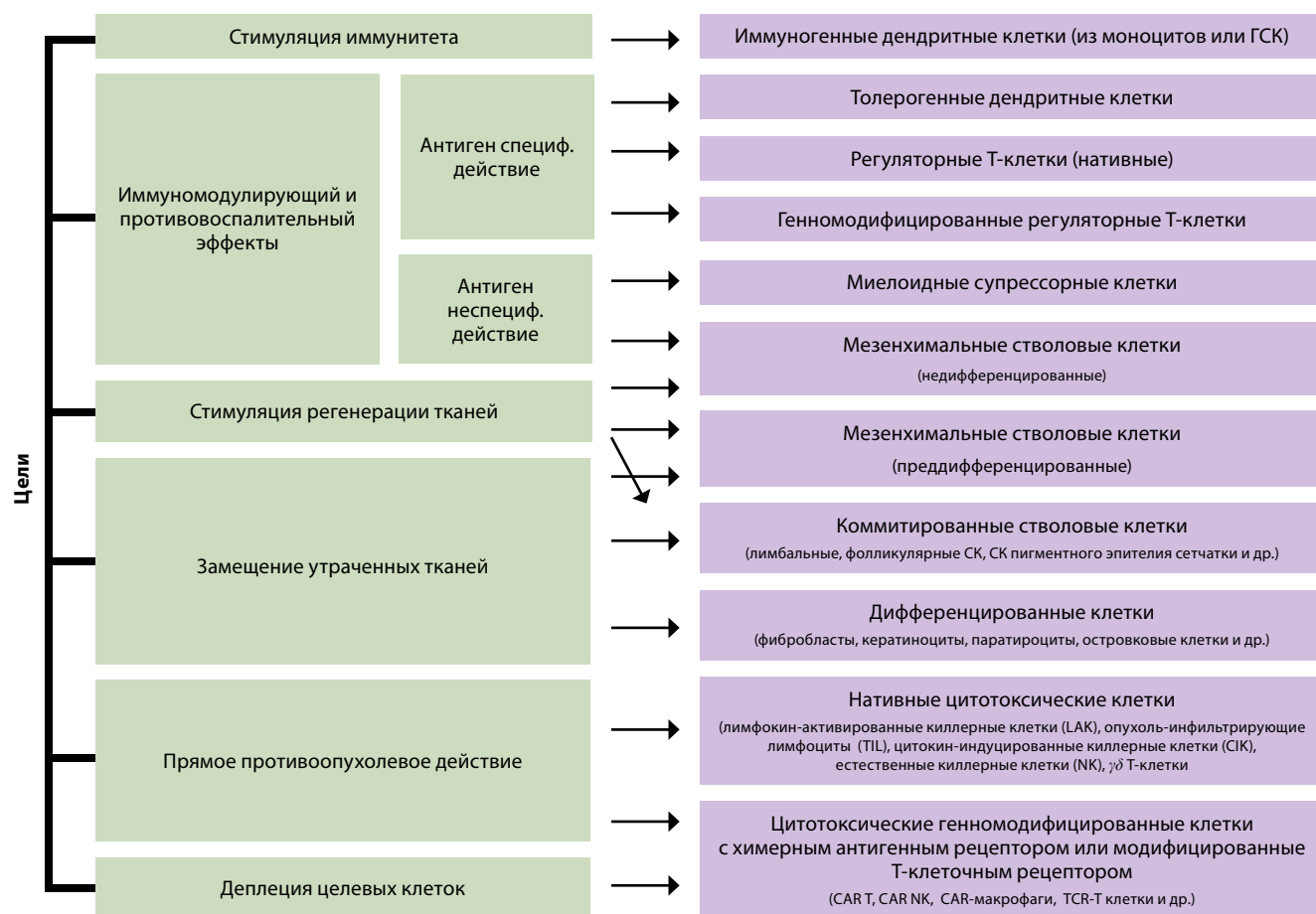
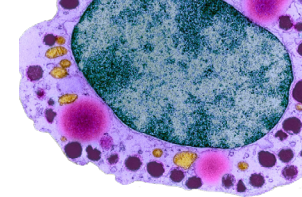


Рис. 5. Применение клеточных технологий в медицине



МСК, обогащенные внеклеточными везикулами.

В тесной кооперации с организациями Минздрава институтом созданы и внедрены методы лечения иммуноопосредованных и аллергических заболеваний: системной красной волчанки, системного склероза, сахарного диабета I типа, COVID-19-ассоциированных пневмоний, постковидного синдрома, хронического полипозного риносинусита, аллергического ринита. С 2019 г. данные способы практикуются в работе отделения клеточной терапии института. Здесь организован консультативный прием пациентов аллергологического и иммунологического профиля, в том числе детей.

Лечение аллергического ринита. Аллергический ринит (АР) – заболевание, характеризующееся IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа и наличием хотя бы двух из перечисленных симптомов: обструкция носа, зуд в его полости, ринорея, чихание. Длительное течение АР, необходимость постоянного приема лекарственных средств (антигистаминные, топические глюкокортикостероиды, антагонисты лейкотриеновых рецепторов и др.) и их побочные действия способствуют формированию лекарственной устойчивости и значительно снижают качество жизни пациентов.

МСК, полученные из различных тканей, а также их внеклеточные везикулы представляют значительный интерес для использования в качестве биомедицинского клеточного продукта благодаря их иммуномодулирующей активности. Кроме того, путем определенных биотехнологических подходов эти свойства МСК можно усилить. Так,

нами разработан БМКП на основе МСК обонятельной выстилки с улучшенными иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами. Протокол включает получение первичной культуры МСК, накопление биомассы, праймирование TNF- α , контроль качества по критериям жизнеспособности, стерильности, подлинности (наличие CD90, CD105, CD73 на мембране клеток и отсутствие маркеров гемопоэтических клеток и эндотелия CD45 и CD31), оценку иммуносупрессивных свойств по степени экспрессии коингибиторных молекул CD273, CD274 (рис. 6).

Институтом совместно с РНПЦ оториноларингологии в 2022–2023 гг. проведены клинические испытания с использованием БМКП по возможности его применения для лечения АР [11] (научный руководитель со стороны РНПЦ – профессор Ю.Е. Еременко).

В исследование включены пациенты с таким диагнозом ($n=22$), из которых 13 человек (средний возраст $43,8 \pm 5,3$ лет, из них мужчин – 8, женщин – 5) получали клеточную терапию, а 9 (средний возраст $48,4 \pm 4,6$ лет, из них мужчин – 7, женщин – 2) составляли группу сравнения. Все

участники были сопоставимы по возрасту и полу, имели подтвержденную аллергию на растения, пыль, животных: в основной группе – 13 чел. (100%), 6 (46%), 2 (15%), в контрольной – 9 (100%), 1 (11%), 2 (22%) соответственно.

Введение БМКП на основе МСК ОВ выполнялось под местной аппликационной анестезией раствором лидокаина 10% или под внутривенным наркозом. После анемизации слизистой оболочки полости носа раствором ксило-метазолина 0,1% под контролем эндоскопа БМКП вводился в слизистую оболочку полости носа в области средних носовых раковин, в латеральную стенку, верхние отделы перегородки носа и нижних носовых раковин. Количество вводимых клеток составило от 10 до 20 млн.

Переносимость процедуры всеми пациентами оценивалась как хорошая. Повышения температуры тела, изменения частоты сердечных сокращений, артериального давления, аллергических реакций немедленного типа выявлено не было. Показатели общего анализа крови соответствовали референтным значениям на всех этапах лечения. Они значимо не менялись через 1–2 месяца и через 1 год после применения МСК,

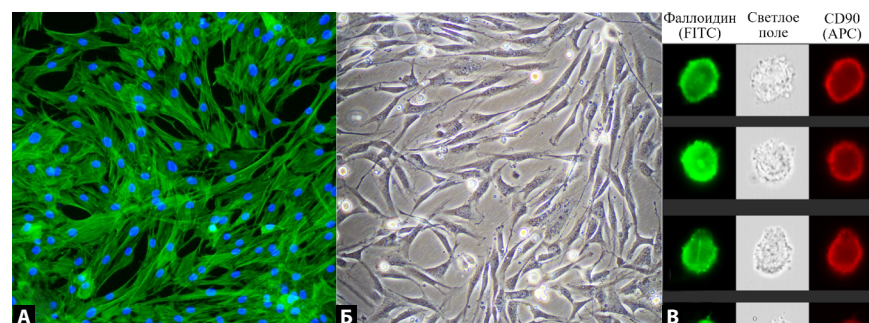


Рис. 6. Морфология и иммунофенотип МСК обонятельной выстилки с улучшенными иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами: А – флуоресцентная микроскопия (фаллоидин-FITC / Hoechst), 100 $\times$; Б – фазовое контрастирование, 100 $\times$; В – визуализирующая проточная цитометрия (Ch02 – фаллоидин (FITC), Ch04 – светлое поле, Ch05 – экспрессия CD90 (APC))

то есть не оказывали системного действия на организм. У участников основной группы, по данным эндоскопии, на 6–7-е сутки отмечались: изменение цвета слизистой оболочки полости носа на синюшно-розовый в области введения – у 2 пациентов (15%), из которых отек – у одного (8%), не было местных реакций – у 11 (84%). Через 1–2 месяца отклонения не фиксировались. Таким образом, можно сделать вывод, что применение МСК у пациентов с АР безопасно.

Содержание субпопуляций клеток системы иммунитета у пациентов с АР не имело существенных различий с референтными значениями. БМКП на основе МСК ОВ с улучшенными иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами не оказывает системного иммуномодулирующего действия.

Установлено, что клеточная терапия улучшает эндоскопическую картину полости носа через 6 мес. наблюдения в сравнении с группой контроля (без проведения клеточной терапии); снижает воспаление по данным риноцитограммы; позволяет облегчить течение заболевания при контакте с аллергеном (по индексу TNSS) в срок до 1 года наблюдения; значительно снижает потребность в лекарственных средствах в течение полугода [12].

Разработана и утверждена инструкция по применению, в которой изложен данный метод лечения [13]. После завершения клинических испытаний в 2025–2026 гг. в рамках внедрения результатов НИР 9 пациентов с диагнозом АР получили лечение с использованием БМКП, у всех – с положительным эффектом.

Лечение atopического дерматита. Актуальность проблемы atopического дерматита (АД) как

социально значимого дерматоза обусловлена высоким уровнем заболеваемости, хроническим рецидивирующим течением, способствующим снижению качества жизни и инвалидизации пациентов, незначительной эффективностью традиционных методов лечения и ограничением доступности таргетной терапии. Мировой опыт свидетельствует, что распространенность АД имеет показатель 2–8% среди взрослых и до 20% – среди детей. В структуре дерматологических заболеваний, по данным различных авторов, АД занимает от 15 до 40%. Тяжелое течение, не поддающееся классической терапии, отмечается у 25% пациентов.

В иммунопатогенезе АД критическую роль играет активация Т-лимфоцитов и выделяемые ими цитокины, что приводит к усилению воспаления в коже и усугублению дефекта кожного барьера. Ранее в рамках фундаментального исследования, выполненного совместно РНПЦ эпидемиологии и микробиологии и БГМУ (руководители – А.Е. Гончаров, Д.А. Черношей), представлены

две модели АД, выполненные на линейных лабораторных мышах C57BL/6, и была оценена эффективность применения мезенхимальных стволовых клеток у мышей. Показано, что локальное использование МСК было безопасным для животных и способствовало коррекции воспалительных проявлений АД, что свидетельствует о перспективности МСК в практике. Полученные результаты стали основой для проведения клинических испытаний.

Существующие отечественные подходы в клеточной терапии с БМКП МСК основаны на использовании свежесеквестрированных клеток, что, в свою очередь, значительно увеличивает как сроки подготовки средства для введения пациенту, так и стоимость единицы продукции. Устранить данные недостатки поможет новый протокол лечения с помощью криоконсервированных клеток. В настоящий момент наш институт совместно с БГМУ выполняет задание ГНТП «Инновационные технологии в медицине» на 2026–2030 гг.

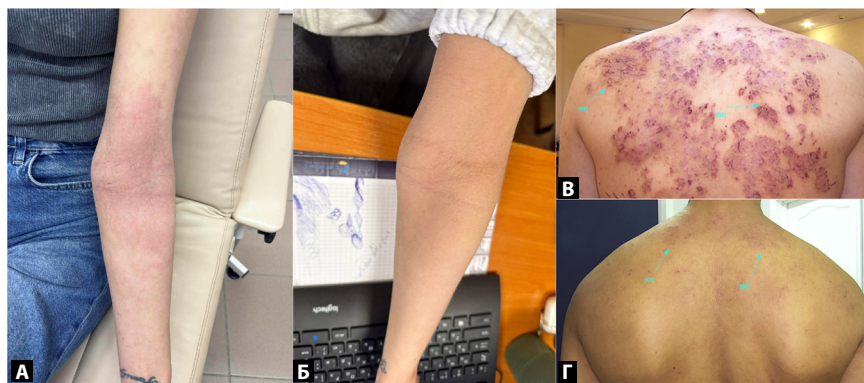
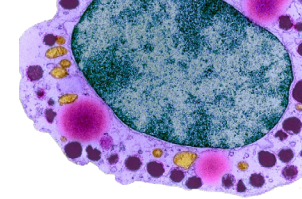


Рис. 7. Клиническая картина при АД: А – до применения БМКП (эритема, инфильтрация, обильное шелушение, микроэрозии, лихенификация); Б – через 30 суток после введения МСК (слабо выраженная эритема, незначительное мелко-пластинчатое шелушение, лихенификация); В – распространенный atopический дерматит, эритематозно-сквамозная форма, непрерывно-рецидивирующее течение, тяжелой степени; Г – через 30 суток после введения МСК (слабо выраженная эритема, мелко-пластинчатое шелушение, невыраженная лихенификация)



по разработке биомедицинского клеточного продукта на основе криоконсервированных аллогенных мезенхимальных стволовых клеток и метода лечения атопического дерматита с его использованием (научные руководители: А.П. Музыченко, Н.Г. Антонец, А.Е. Гончаров).

В рамках проекта проводится оценка иммунологической и клинической эффективности лечения АД с помощью иммунотерапии криоконсервированными МСК (криоМСК). В качестве их тканевого источника выбрана обонятельная выстилка (ОВ), технология получения которой в совершенстве отработана в институте. Для производства БМКП отобрана среда с 93% человеческой сыворотки АВ0 и 7% криопротектора ДМСО. Показано, что свежеевосстановленные из условий глубокого замораживания МСК обладают высокой иммуносупрессивной активностью: ингибирование митоген-индуцированной пролиферации Т-клеток составило >70%, что сопоставимо с клетками, не подвергавшимися криоконсервации.

По состоянию на июль 2026 г. в клиническое испытание включено 25 человек (11 – основной группы и 14 – группы сравнения) с диагнозом АД (тяжелое или среднетяжелое течение), которым локально и внутривенно ввели БМКП; 9 чел. – местно в область воспаления. Интервал между инъекциями составлял 1,5 месяца, количество доз за один раз – от 3 до 8, в зависимости от площади пораженного участка кожи. При этом общее самочувствие пациентов оставалось удовлетворительным, отмечена хорошая переносимость препарата, жалоб на болезненность или зуд не было, отсутствовали и местные системные и аллергические реак-

ции; температура, артериальное давление, частота дыхания, пульс фиксировались в пределах нормы.

Итоги лечения оценивали по результатам визуального осмотра и дерматоскопии. Случаев гипертермии, воспалительных процессов в области инъекций и иных негативных последствий не было. Показатели общих лабораторных тестов (общий анализ крови, биохимия) соответствовали референсным значениям, клинически значимых отклонений не зафиксировано.

В краткосрочном периоде наблюдения (30 дней) отмечалось снижение тяжести проявле-

ния симптомов при локальном введении БМКП (рис. 7).

Продemonстрировано положительное влияние способа лечения АД, что сопровождается статистически значимым снижением дерматологического индекса качества жизни. На данный момент продолжается медицинское наблюдение за группой пациентов.

Таким образом, в Центре успешно решаются самые разные проблемы диагностики и клеточной терапии аллергических заболеваний, разрабатываются уникальные тест-системы и методы оказания медицинской помощи. ■

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Microarray-Based Allergy Diagnosis: Quo Vadis? / H.-J. Huang [et al.] // *Frontiers in Immunology*. 2021. №11. P. 594978. Doi: 10.3389.
2. Extended IgE profile based on an allergen microarray: a novel tool for precision medicine in allergy diagnosis / E. Heffler [et al.] // *World Allergy Organization Journal* / 2018. №11(1). P. 7. DOI: 10.1186/s40413-018-0186-3.
3. A comprehensive comparison between ISAC and ALEX2 multiplex test systems / Platteel [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2022. №60 (7). P. 1046–1052. DOI: 10.1515/cclm-2022-0191.
4. Molecular IgE Sensitization Profiling With Micro-Arrayed Allergen Molecules in Adult Patients With Asthma From the LEAD Cohort: A Precision Medicine Approach / H.-J. Huang [et al.] // *Allergy*. 2025. №81. P. 130–144. DOI: 10.1111/all.700177.
5. Allergy testing in children with persistent asthma: comparison of four diagnostic methods / Å. Önell [et al.] // *Allergy*. 2017. №72(4). P. 590–597. DOI: 10.1111/all.13047.
6. Романова И.В. Тест активации базофилов: технология метода и его применение в клинической практике / И.В. Романова, А.Е. Гончаров // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2018. №1. С. 26–34.
7. Метод диагностики заболеваний и патологических состояний, обусловленных реакциями гиперчувствительности немедленного типа на лекарственные средства из группы противомикробных препаратов для системного применения: инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения Респ. Беларусь 01.12.2017, №093–1117 / РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; сост.: И.В. Романова, А.Е. Гончаров, Э.А. Доценко. – Мн., 2017.
8. Метод лабораторной диагностики заболеваний и патологических состояний, вызванных реакциями гиперчувствительности немедленного типа на пыльцу растений: инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения Респ. Беларусь 16.03.2018, №011-0118 / РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; сост.: А.Е. Гончаров, И.В. Романова, Л.В. Маслова, А.В. Осипова. – Мн., 2018.
9. Иммунофункциональная характеристика культивированных тучных клеток человека и их применение в диагностике IgE-опосредованных реакций гиперчувствительности / И.В. Романова, А.Е. Гончаров, А.П. Рубан, Л.З. Шереметьева // *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2025. №3. С. 6–13.
10. Государственный реестр биомедицинских клеточных продуктов // https://www.rceth.by/Refbank/reestr_biomeditsinskih_kletochnih_produktov.
11. Antonevich N. Treatment of Allergic Rhinitis and Chronic Polypous Rhinosinusitis With Olfactory Mucosa-derived Mesenchymal Stem Cells / N. Antonevich, A. Hancharou // <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05167552>.
12. Efficacy and safety of intranasal Injection of allogeneic Mesenchymal stem cells in allergic Rhinosinusitis / J. Eremenko [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2024. Vol. 133. S. 93.
13. Метод лечения пациентов с аллергическим ринитом с использованием биомедицинского клеточного продукта на основе мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки с улучшенными иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами: инструкция по применению: утв. Министерством здравоохранения Респ. Беларусь 13.12.2024, №136-1223 / РНПЦ оториноларингологии, Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси; сост.: Ю.Е. Еременко, А.Е. Гончаров, Н.Г. Антонец, А.А. Ниделько, В.Э. Гурбо, В.Л. Чекан, Э.А. Шулепова, Е.В. Шестакова. – Мн., 2024.