

**ОБЩИЙ ИММУНОГЛОБУЛИН Е КАК ПРЕДИКТОР НАЛИЧИЯ
ЗООАНТРОПОНОЗА У УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЛИЦ:
ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**

Замятина Е. В. ^{1,2},

Шевела А. И. ^{1,2},

Мандель И. А. ^{3,4},

Сизов А. А. ⁵,

Степанов А. А. ^{1,2},

Сизов Д.А. ⁵,

Даниленко С. О. ⁶

¹ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия.

² ООО Центр персонализированной медицины, г. Новосибирск, Россия.

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

⁴ ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия.

⁵ ФГУН Сибирский федеральный научный центр агробιοтехнологии РАН, г. Новосибирск, Россия.

⁶ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет».

**TOTAL IMMUNOGLOBULIN E AS A ZOOANTHROPONOSIS
PREDICTOR IN HEALTHY VOLUNTEERS: AN OBSERVATIONAL
STUDY**

Zamyatina E. V. ^{a, b},

Shevela A. I. ^{a, b},

Mandel I. A. ^{c, d},

Sizov A. A. ^e,

Stepanov A. A. ^{a, b},

Sizov D. A. ^e,

Danilenko S. O. ^f

^a Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation.

^b Center of New Medical Technologies, Novosibirsk, Russian Federation.

^c Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia.

^d Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies under Federal Biomedical Agency, Moscow, Russia.

^e Siberian Federal Research Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences (SFSCA RAS), Novosibirsk region, Novosibirsk district, Krasnoobsk, Russia.

^f Novosibirsk National State University, Novosibirsk, Russian Federation.

Резюме

Значительный вклад для поддержания общественного здоровья несет контроль над зооантропонозными инфекциями, заболеваниями общими для животных и человека. Источником возбудителей для человека являются прежде всего те животные, с которыми он часто соприкасается во время сельскохозяйственных работ, на охоте, во время сбора грибов или ягод в лесу, а также в быту (собаки, кошки, другие домашние животные, грызуны). Исследование проведено на базе Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН совместно с ООО Центр персонализированной медицины «ООО ЦПМ», г. Новосибирск, включило 111 здоровых добровольцев. Специфический иммунный ответ определяли к следующим зооантропонозам: токсокароз, токсоплазмоз, бруцеллёз, листериоз, лептоспироз, описторхоз, определяемых на основании специфических иммуноглобулинов класса G (IgG). Сопоставляли данный паразитарный иммунный ответ с анамнезом и наличием ответа в виде иммуноглобулина E общего в сыворотке крови (oIgE). Из 111 обследуемых у 39 (35%) человек выявлены антипаразитарные IgG к следующим зоонозам: лептоспире, листерии, токсокаре, токсоплазме, описторху. Из данных 39 обследуемых 11 человек имели антитела к двум и более зооантропонозам, что составило 10% от общей когорты обследуемых. Уровень oIgE при наличии любого зооантропоноза значительно отличался от респондентов, не имеющих специфических IgG, $p=0,0001$. Нормальный уровень oIgE был у 47 обследованных, из которых у 8 (17%) человек выявлены IgG к одному из исследуемых зооантропонозов. Повышенный уровень oIgE был у 64 обследованных, из которых у 31 (48%) человека выявлены IgG к одному или нескольким зооантропонозам, $p=0,001$. Уровень oIgE может быть предиктором наличия зооантропоноза у условно здоровых лиц при уровне oIgE более 0,226 ОП (площадь под кривой 0,73 [0,62-0,83], $p=0,0001$; чувствительность 76%, специфичность 62%). Выявленные критерии

диагностического скрининга зооантропонозов могут ускорить дифференциальную диагностику состояний, связанных с неспецифическими жалобами. Необходимо проведение крупных проспективных рандомизированных исследований для выявления ранних диагностических критериев патологии.

Ключевые слова: зооноз, специфический иммуноглобулин класса G, общий иммуноглобулин E, аллергический анамнез, паразитарная инвазия, связь человека и животного.

Abstract

Control of zoonotic infections common in animals and humans profoundly contributes to maintaining public health. The source of pathogens for humans is primarily presented by those animals with which they frequently come into contact during agricultural work, hunting, and gathering mushrooms or wild berries as well as in domestic settings (dogs, cats, other domestic animals, rodents). The study was conducted by the OOO "TSPM", Novosibirsk, and involved 111 healthy volunteers. The specific immune response against the following zoonoses was analyzed: toxocariasis, toxoplasmosis, brucellosis, listeriosis, leptospirosis, and opisthorchiasis, based on specific IgG antibodies. Specific parasitic immune response was compared with the clinical data of the participants and blood IgE levels. Thirty-nine (35%) out of 111 participants had anti-parasitic IgG antibodies against the following zoonoses: leptospirosis, listeriosis, toxocariasis, toxoplasmosis, and opisthorchiasis. Among these 39 participants, 11 had antibodies specific to two or more zoonoses comprising 10% of the cohort. The IgE vs. IgG level in the presence of any zoonosis significantly differed ($p=0.0001$). Forty-seven participants had normal IgE levels, of whom 8 (17%) had IgG antibodies specific to one of the studied zoonoses. Sixty-four participants had elevated IgE levels, of whom 31 (48%) had IgG antibodies specific to one or more zoonoses, $p=0.001$. The IgE level may be a predictor of the zoonoses in apparently healthy individuals at IgE level >0.226 IU (area under the curve 0.73 0.62-0.83, $p=0.0001$; sensitivity 76%, specificity 62%). The identified diagnostic criteria for screening zoonoses can accelerate the differential diagnosis for conditions associated with non-specific complaints. Prospective randomized studies are needed to identify early pathology-related diagnostic criteria.

Keywords: zoonoses, serum specific immunoglobulin G, total immunoglobulin E, allergic history, parasitic invasion, human–animal bond.

1 Введение

2 Дикая природа, люди и их домашние животные, а также окружающая среда
3 неразрывно связаны между собой, поскольку они играют различную роль в
4 передаче инфекционных заболеваний. Значительный вклад для поддержания
5 общественного здоровья несет контроль над зооантропонозными инфекциями,
6 заболеваниями общими для животных и человека [2, 27]. Большинство
7 инфекционных заболеваний, поражающих человека, имеют животное
8 происхождение. В докладе «Азиатско-Тихоокеанская стратегия борьбы с
9 возникающими болезнями 2010г.» сообщается о том, что более 60% новых
10 инфекций человека имеют зоонозную природу [37].

11 В исследовании таких инфекций крайне важен междисциплинарный подход и
12 тесная кооперация между врачами различных специальностей, ветеринарами,
13 учеными-экологами, специалистами общественного здравоохранения,
14 экспертами по дикой природе и многими другими [27, 33]. Известно около 200
15 заболеваний зооантропонозной природы, среди них наиболее
16 распространенными являются токсоплазмоз, бруцеллёз, лептоспироз,
17 листериоз, токсокароз, различные геогельминты и другие. Источником
18 возбудителей для человека являются прежде всего те животные, с которыми
19 он часто соприкасается во время сельскохозяйственных работ, на охоте, во
20 время сбора грибов или ягод в лесу, а также в быту (собаки, кошки, другие
21 домашние животные, грызуны) [27, 29].

22 Симптомы большинства зооантропонозов неспецифичны и протекают под
23 маской различных патологий, включающих бронхолегочные,
24 гастроинтестинальные, ревматоидные, неврологические и иные проявления
25 заболеваний.

26 Среди наиболее часто встречающихся клинико-лабораторных показателей
27 можно отметить лихорадку, синдром интоксикации, кожные проявления, отек

28 Квинке, признаки поражения респираторного тракта, диспепсический,
29 абдоминальный, болевой, астеновегетативный синдромы, эозинофилию,
30 лейкоцитоз, анемию [2, 21, 29, 36].

31 В рутинной клинической практике выявление данных инфекций затруднено и
32 требует клинического мышления, поскольку инфекция зачастую протекает в
33 латентной или хронической форме и диагностика, а также лечение
34 клинических проявлений может идти по ложному пути [5, 8, 10, 18 24].

35 Именно это и послужило целью нашего исследования. Латентному течению
36 инфекций способствуют бесконтрольное применение антибактериальной
37 терапии, иммунодефицитные состояния, что ведет к устойчивости некоторых
38 форм инфекционных агентов. Латентное и хроническое течение может
39 приводить к полиорганной недостаточности, невынашиванию беременности,
40 длительно существующей суставной боли, которые интерпретируются
41 ошибочно [5, 8,14, 26].

42 При аллергических и паразитарных заболеваниях существует общий
43 иммунный механизм патогенеза, включающий участие неспецифического
44 иммуноглобулина класса E (oIgE). oIgE как маркер аллергических
45 заболеваний и паразитарных инвазий, индуцирует активацию тучных клеток
46 через связывание oIgE с его высокоаффинным рецептором FcεR1 на
47 поверхности тучных клеток. После связывания oIgE тучные клетки
48 высвобождают гистамин, протеазу тучных клеток, протеогликаны, цитокины
49 и хемокины, запуская каскад патологических реакций и формируя локальное
50 или системное воспаление [1, 3, 11, 12, 19, 20, 32].

51 В литературе имеются отдельные публикации, указывающие на участие oIgE
52 в патогенезе паразитарного воспаления [22]. Но многие аспекты,
53 оценивающие значимость oIgE при диагностике паразитарных инвазий,
54 остаются открытыми, что и определило цель настоящего исследования.

55 Цель исследования состояла в выявлении взаимосвязи специфического
56 иммунного ответа к зооантропонозным инфекциям с общим уровнем
57 иммуноглобулина Е у здоровых добровольцев на территории Новосибирской
58 области.

59 2 Материалы и методы

60 Настоящее исследование было проведено на базе Института химической
61 биологии и фундаментальной медицины СО РАН совместно с ООО Центр
62 персонализированной медицины «ООО ЦПМ», г. Новосибирск, где
63 осуществлялся набор пациентов. Исследование было одобрено локальным
64 этическим комитетом ЦПМ (протокол ЛЭК No 4 от 22.03.2023 г., Приказ о
65 начале исследования №231 от 01.06.2023г.). Протокол исследования
66 соответствовал этическим принципам Хельсинской декларации 1975г. Авторы
67 следовали контрольному списку STROBE Checklist.

68 Методом случайной выборки были обследованы 111 человек, из числа
69 здоровых добровольцев, обратившихся в ООО ЦПМ. Критериями включения
70 являлось наличие письменного информированного согласия пациента. В
71 исследование не включались лица с наличием острого инфекционного
72 заболевания, а также лица, не подписавшие информированное согласие (ИС).

73 Наличие специфических иммуноглобулинов класса G к возбудителям
74 зооантропонозных инфекций определяли методом твердофазного
75 иммуноферментного анализа с использованием следующих тест-систем:
76 Токсокара-IgG-ИФА-БЕСТ; Описсторх - IgG-ИФА-БЕСТ; Бруцелла-IgG-ИФА-
77 БЕСТ (все производства «Вектор-Бест»); ВектоТоксо-IgG; Листерии O – IgG
78 (производства «Галарт-Диагностикум»); KS-031 Лептоспироз-ИФА-IgG
79 (производства ООО «Андромед»).

80 Определение общего иммуноглобулина класса Е (oIgE) в сыворотке крови
81 проводили с использованием диагностической тест-системы «IgE общий

82 ИФА-Бест» («Вектор-Бест»). Все исследования проводили согласно
83 прилагаемым к наборам инструкциям производителя.

84 В работе использовали следующее оборудование: термостатируемый шейкер
85 Stat Fax 2200, автоматизированный планшетный промыватель «Проплан».
86 Оптическую плотность (ОП) измеряли в двухволновом режиме 450 и 630 нм
87 на спектрофотометре "Пикон". Нулевой уровень («бланк») задавали по
88 воздуху. Рассчитывали ОПкрит. по формуле:

89 $ОП_{крит.} = ОПК-(ср.) + 0,2,$

90 где ОПК-(ср.) – среднее значение ОП (ОПК-) по двум лункам, а 0,2 –
91 общепринятый эмпирический коэффициент. При значении ОП лунки больше
92 ОПкрит, результат считали положительным. Повышенным уровень oIge
93 считали при значении более 0,22 ОП.

94 Для получения сыворотки периферическую кровь (в объеме 5 мл) забирали в
95 соответствующие вакутейнеры (пробирки с активатором свертывания и
96 разделительным гелем). Пробирки инкубировали при температуре 37°C в
97 течение 2 часов. Для лучшего выделения сыворотки образовавшийся сгусток
98 фибрина отделяли от стенок пробирок стеклянной палочкой. Готовую
99 сыворотку собирали и хранили до использования при температуре не менее –
100 18°C.

101 У всех рекрутированных в исследование лиц анализировали следующие
102 характеристики: пол, возраст, место проживания, профессиональные
103 вредности, аллергический анамнез, хронические заболевания, вторичные
104 иммунодефициты в анамнезе, в том числе связанные с опухолевым процессом,
105 операции, герпес-вирусные инфекции, ВИЧ, аутоиммунные заболевания, а
106 также заболевания глаз (uveиты, кератиты), в том числе операции на глазах с
107 длительным реабилитационным периодом, привычное невынашивание
108 беременности (самопроизвольные аборты), частоту использования

109 антибактериальной терапии за последний год, последний прием
110 антибиотиков. Наряду с этим анализировали узкоспецифические данные,
111 характерные для зооантропонозов: употребление речной рыбы (рыбалка,
112 заготовка), суши, готовых продуктов из свежей рыбы (рыбные полуфабрикаты,
113 вяленая рыба/рыба к пиву; наличие домашних животных (кошки/собаки),
114 последнее обследование животных на выявление токсокар, токсоплазм;
115 употребление в пищу на регулярной основе молочных продуктов домашнего
116 происхождения (сыры, сметана, кисломолочные продукты); наличие
117 домашнего скота; наличие дачных участков и употребление «урожая с
118 грядки».

119 Статистическая обработка данных была проведена в программе SPSS 26.0.0.0
120 (IBM, США). Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и
121 25-75 перцентилей [25; 75], категориальные – в виде абсолютного количества
122 (n) и доли (%). Нормальность распределения величин проверяли при помощи
123 теста Колмогорова-Смирнова. Корреляционный анализ проведен с
124 использованием критерия Спирмена – rho. Направление (прямая или обратная)
125 и силу корреляционной связи определяли по величине коэффициента. При rho
126 >0, связь оценивали как прямую, при rho <0 - как обратную. Силу связи
127 оценивали: rho <0,3 — очень слабая; 0,3-0,5 — слабая; rho 0,5-0,7 — средняя;
128 rho > 0,7 — сильная. Определяли отношение шансов (ОШ), рассчитывали 95%
129 доверительный интервал (ДИ) и статистическую значимость для сравнения
130 двух групп бинарных данных с целью выявления тесноты связи «исхода» с
131 присутствием или отсутствием определённого фактора (уровня oIgE
132 нормального или повышенного). За «исход» было принято наличие
133 иммунного ответа на один из зооантропонозов, диагностированного по
134 уровню специфических IgG к одному из шести исследуемых заболеваний.

135 Достоверность различий величин для двух независимых групп проводили с
136 помощью критерия Манна – Уитни. Для категориальных признаков (в двух

137 независимых группах) применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса, точный
138 критерий Фишера (если количество одной или нескольких ячеек в таблице
139 меньше 5). Дискриминационная способность и достоверность
140 прогностических возможностей факторов в определении вероятности наличия
141 зооантропоноза, а также точка отсечения, чувствительность и специфичность
142 для каждого фактора оценены с помощью ROC-анализа (Receiver Operating
143 Characteristic). При проверке статистических гипотез наличие статистической
144 значимости устанавливали при $p < 0,05$.

145 3 Результаты

146 Обследовано 111 здоровых добровольцев, у которых выявлены разные
147 уровни антипаразитарных IgG при нормальном или повышенном уровне oIgE
148 (Таблица 1).

149 Уровень oIgE при наличии любого из исследуемых зооантропонозов
150 значимо отличался от респондентов, не имеющих специфических IgG
151 (Рисунок 1, Таблица 2).

152 Из 47 обследованных с нормальным уровнем oIgE у 8 (17%) выявлены
153 IgG к одному из исследуемых зооантропонозов, а из 64 обследованных с
154 повышенным уровнем oIgE - IgG к одному или нескольким (2 и более)
155 зооантропонозам выявлены у 31 (48%) человека (Рисунок 2).

156 Из 111 обследуемых у 39 (35%) человек выявлены специфические IgG к
157 следующим зоонозам: *Leptospira*, *Listeria*, *Toxocara*, *Toxoplasma*, *Opisthorchis*.
158 Из этих 39 обследуемых 11 человек (28%) имели антитела к двум и более
159 зооантропонозам, что составило 10% от общей когорты обследуемых (111
160 человек). К *Brucella* диагностически значимого титра паразитарных антител в
161 данной выборке не обнаружено (Таблица 3).

162 Уровень oIgE прямо умеренно коррелирует с IgG к *Leptospira* ($\rho=0,549$,
163 $p=0,0001$, $n=12$); *Listeria* ($\rho=0,283$, $p=0,003$, $n=20$); *Toxocara* ($\rho=0,388$,

164 $p=0,0001$, $n=9$); *Toxoplasma* ($po=0,387$, $p=0,0001$, $n=9$); любой из
165 перечисленных инфекций ($po=0,372$, $p=0,0001$); нескольким инфекциям
166 одновременно ($po=0,378$, $p=0,0001$).

167 Распределение специфических IgG среди респондентов с нормальным и
168 повышенным oIgE представлено в таблице 4. У респондентов с повышенным
169 oIgE специфические антитела встречались значимо чаще, чем при нормальном
170 уровне oIgE. Два и более зооантропоноза выявлены только у респондентов с
171 повышенным уровнем oIgE.

172 Характеристика респондентов разного возраста, в зависимости от oIgE
173 выше нормы и анамнестических данных представлена в таблице 5. Значимых
174 отличий у респондентов при повышенном уровне oIgE по показателям
175 употребление речной рыбы, продуктов из свежей рыбы, регулярное
176 употребление в пищу молочных продуктов домашнего происхождения,
177 наличие домашнего скота в данной выборке найдено не было. Выявлены
178 отличия по наличию домашних животных и употреблению «урожая с грядки».

179 Выявлена связь между наличием суставных болей с повышенным
180 уровнем oIgE (Таблица 6).

181 По результатам ROC-анализа выявлен предиктор наличия любого
182 зооантропоноза по уровню oIgE: Площадь под кривой 0,73 [0,62-0,83],
183 $p=0,0001$; точка отсечения oIgE более 0,226 ОП, чувствительность 76%,
184 специфичность 62% (Рисунок 3).

185 Уровень общего oIgE может быть предиктором наличия

186 - токсоплазмоза - площадь под кривой 0,75 [0,58-0,92], $p=0,021$; точка отсечения
187 oIgE более 0,249, чувствительность 88%, специфичность 59%;

188 - лептоспироза - площадь под кривой 0,84 [0,70-0,97], $p=0,0001$; точка
189 отсечения oIgE более 0,284, чувствительность 91%, специфичность 74%);

190 - токсокароза - площадь под кривой 0,72 [0,53-0,92], $p=0,026$; точка отсечения
191 oIgE более 0,239, чувствительность 89%, специфичность 57%;

- 192 - описторхоза - площадь под кривой 0,88 [0,79-0,97], $p=0,010$; точка
193 отсечения oIgE более 0,307, чувствительность 100%, специфичность 76%;
194 - двух разных зооантропонозов - площадь под кривой 0,90 [0,80-0,99],
195 $p=0,0001$; точка отсечения oIgE более 0,249, чувствительность 100%,
196 специфичность 61%.

197 4 Обсуждение

198 Со временем связь человека и животного изменилась. К примеру, роль
199 домашних животных изменилась с рабочих (охраняющих дом, ловящих
200 мышей) на животных с социальной функцией, обеспечивающих общение.
201 Домашние животные, являясь важными для физического и психического
202 здоровья своих владельцев, также могут быть переносчиками зоонозных
203 инфекций [27, 33]. Для человека может возникнуть более высокий риск
204 передачи зоонозных инфекций из-за таких тенденций, как сон с домашними
205 животными, разрешение домашним животным облизывать лицо или раны,
206 содержание экзотических животных и контакт с почвой [37]. Подобные
207 тенденции послужили целью нашей работы. Наши данные согласуются и с
208 рядом других авторов, так исследователи Cruz, A.A., Cooper, P.J., Figueiredo,
209 S.A., и соавт. в своей работе так же указывают на важность включения
210 паразитарных аллергенов в первоначальную диагностику аллергических
211 заболеваний [7].

212 Основным результатом данной работы является определение вероятности
213 наличия любого зооантропоноза по повышенному уровню oIgE более 0,22 ОП.
214 Известно, что около 60% случаев пищевой аллергии у взрослых и детей
215 сочетаются с респираторной аллергией [4, 34], симптомами которой являются
216 кашель, одышка, затрудненное дыхание. Многочисленные научные
217 исследования указывают на то, что в основе этих состояний лежит нарушение
218 функционирования иммунной системы, которое определяется также образом
219 жизни и окружающей средой, немаловажную роль в которых играют и
220 паразитозы [3, 9, 23, 32]. По данным литературы, более двух миллиардов

221 человек во всем мире инфицированы кишечными паразитами, а пять
222 миллиардов проживают в районах с высоким риском заражения инвазивными
223 возбудителями [25]. Некоторые паразиты являются геогельминтами, выделяя
224 яйца, которые становятся заразными в почве [5, 8, 10, 14, 15, 18, 21, 24, 26, 28,
225 31].

226 Иммунные реакции, протекающие при ответе организма на паразитарную
227 инвазию и аллергические заболевания, часто имеют сходную внешнюю
228 симптоматику [1, 3, 11, 19, 32]. В многочисленных работах описаны
229 аналогичные симптомы при обоих видах заболеваний. Сходство обусловлено,
230 прежде всего, активацией одних и тех же защитных механизмов при контакте
231 с чужеродными белками [1, 3, 11, 19, 32]. Реакции и их тяжесть зависят от
232 множества факторов. Сюда можно отнести гиперергические реакции, такие
233 как синдром Леффлера или эозинофильная пневмония, требующие быстрой и
234 таргетной терапии в виде системных кортикостероидов. Симптомы острого
235 аллергического альвеолита напоминают симптомы острой респираторной
236 инфекции. К ним относятся одышка, повышенная температура, озноб,
237 недомогание, боли в суставах и кашель. Острая реакция на паразитов может
238 быть аналогична острой аллергической реакции на ингаляционные или
239 пищевые аллергены [3, 32]. Также в жизненном цикле некоторых паразитов
240 участвуют личинки, которые ищут удобное место для развития в организме
241 хозяина [10,15, 28]. Миграция личинок сопровождается симптомами аллергии:
242 папулезными, зудящими высыпаниями, крапивницей, реже конъюнктивитом,
243 свистящим дыханием, одышкой, иногда кровохарканьем [3, 7, 10, 15, 29].
244 Таким образом, диагностика и диагноз имеют решающее значение.

245 Иммунный механизм аллергических и паразитарных заболеваний
246 включает участие общего иммуноглобулина класса E (oIgE). oIgE индуцирует
247 активацию тучных клеток с последующим высвобождением ряда

248 провоспалительных цитокинов, запуская каскад патологических реакций и
249 формируя локальное или системное воспаление [1, 3, 11, 12, 19, 20, 32].

250 На сегодняшний день в литературе недостаточно публикаций, где измерялись
251 уровни oIgE в сыворотке и проводился анализ связи с системным воспалением,
252 включая паразитарную инвазию, и его исходами, хотя становится все более
253 очевидным, что иммуноглобулин E играет более широкую роль, охватывая
254 многие заболевания.

255 Ограничениями данного исследования являются обсервационный дизайн,
256 отсутствие данных в динамике, а также небольшой объем выборки.

257 Таким образом, значимость зооантропонозов в общесоматической патологии
258 в целом является актуальной нерешенной проблемой, особенно учитывая
259 разнообразие и неспецифичность клинической картины паразитозов и
260 аллергических проявлений, частого назначения антибактериальной терапии,
261 стероидных гормонов для подавления аллергических реакций. Уровень oIgE
262 может быть предиктором наличия зооантропоноза у условно здоровых лиц
263 при уровне oIgE более 0,226 ОП.

264 Выявленные критерии диагностического скрининга зооантропонозов могут
265 ускорить дифференциальную диагностику состояний, связанных с
266 неспецифическими жалобами и возможными паразитозами. Крупные
267 проспективные рандомизированные исследования помогут выявлению ранних
268 диагностических критериев патологий при неспецифических жалобах,
269 аллергическом анамнезе и наличии зоонозов.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Уровень специфических IgG при нормальном или повышенном уровне oIgE, n=111.

Table 1. Specific IgG level related to normal or elevated IgE levels, n=111.

Уровень\ level IgG	oIgE (<0,22), n=47	oIgE (<0,22), n=47 min/max.	oIgE (>0,22), n=64	oIgE (>0,22), n=64 min/max.	p
Leptospira	0,072 [0,056- 0,098]	0,036/0,251	0,119 [0,079-0,171]	0,020/0,80 0	0,0001
Listeria	0,109 [0,077- 0,166]	0,032/0,295	0,143 [0,095-0,204]	0,051/0,43 5	0,079
Toxocara	0,099 [0,076- 0,122]	0,030/0,201	0,121 [0,103-0,163]	0,048/0,32 4	0,0001
Toxoplasma	0,077 [0,057- 0,095]	0,030/0,315	0,103 [0,080-0,147]	0,042/0,35 7	0,0001

Уровень\ level IgG	oIgE (<0,22), n=47	oIgE (<0,22), n=47 min/max.	oIgE (>0,22), n=64	oIgE (>0,22), n=64 min/max.	p
<i>Brucella</i>	0,048 [0,041- 0,058]	0,027/0,119	0,076 [0,058-0,102]	0,023/0,19 4	0,0001
<i>Opisthorchis</i>	0,059 [0,042- 0,074]	0,022/0,136	0,096 [0,069-0,139]	0,043/0,22 9	0,0001
возраст, лет\ age	34 [24-47]		39 [26,3- 50,8]		0,199

Данные представлены в виде медианы [25–75-й процентиля] или абсолютных значений (проценты), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или χ^2 и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.

Data are presented as median [25th–75th percentiles] or absolute values (percentages), p between groups calculated by Mann-Whitney method or χ^2 and Fisher exact test, depending on data type.

Таблица 2. Уровень oIgE при наличии или отсутствии специфических IgG, n=111.

Table 2. oIgE level related to specific IgG antibodies, n=111.

	IgG (-), n=72 (65%)	IgG (+), n=39 (35%)	p 0,001
oIgE	0,194 [0,130-0,274]	0,342 [0,251-0,616]	0,0001
oIgE (> 0,22), n (%)	33 (46)	31 (79)	0,001
возраст, лет\ age	37 [25-49]	36 [28-51]	0,568

Данные представлены в виде медианы [25–75-й перцентили] или абсолютных значений (проценты), p между группами рассчитано методом Манна-Уитни или χ^2 и точного критерия Фишера, в зависимости от типа данных.

Data are presented as median [25th–75th percentiles] or absolute values (percentages), p between groups calculated by Mann-Whitney method or χ^2 and Fisher exact test, depending on data type.

Таблица 3. Количественное распределение по видам зоонозов среди лиц с положительным специфическим иммунным ответом, n=39 (%).

Table 3. Zoonosis-specific quantitative distribution among individuals with positive specific immune response, n=39 (%).

IgG	p	IgG +, n=39 (35%)	
		один из зоонозов\ one of the zoonoses n=28	2 и более зооноза у одного респондента 2 or more zoonoses per respondent n=11
Leptospira	0,0001	5	7
Listeria	0,0001	13	7
Toxocara	0,0001	5	4
Toxoplasma	0,0001	3	6
Opisthorchis	0,014	2	2
Всего\ total		28	26
		54 случая положительного специфического иммунного ответа у 39 человек 54 cases of positive specific immune response by 39 people	

Таблица 4. Распределение специфических IgG среди респондентов с нормальным или повышенным oIgE, n=111.

Table 4. Specific IgG distribution among respondents with normal or elevated oIgE, n=111.

	oIgE ($< 0,22$), n=47	oIgE ($> 0,22$), n=64	P, Хи-квадрат или критерий Фишера\ P, Chi-square or Fisher's test
Любой зооноз\ any zoonosis, n (%)	8 (20,5)	31 (43)	0,001
Listeria, n (%)	4 (10)	16 (22)	0,027
Leptospira, n (%)	2 (5)	10 (14)	0,069
Toxocara, n (%)	1 (2,5)	8 (11)	0,076
Toxoplasma, n (%)	1 (2,5)	8 (11)	0,076
Opisthorchis, n (%)	0	4 (6)	0,136
2 и более зооноза\ 2 or more zoonoses, n (%)	0	11 (28)	0,005

Таблица 5. Характеристика респондентов разного возраста, в зависимости от оIгЕ выше нормы (> 0,22) и анамнестических данных, n=111.

Table 5. Age-related characteristics of respondents related to increased oIгE level (> 0.22) and anamnestic data, n=111.

	Взрослые\ Adults, n=98(%)	Дети\ Children (до 18 лет\ up to 18 years old), n=13 (%)	P, Хи-квадрат или критерий Фишера\ P, Chi-square or Fisher's test
IгЕ (> 0,22), n (%)	47 (48)	5 (38)	0,568
Наличие домашних животных\ Pets	65 (66)	13 (100)	0,018
Употребление «урожая с грядки» \ farm harvest	70 (71)	13 (100)	0,038

Таблица 6. Суставные боли при разном уровне oIgE.

Table 6. Joint pain related to oIgE levels.

	oIgE (<0,22), n=47	oIgE (> 0,22), n=64	P, Хи- квадрат или критерий Фишера\ P, Chi-square or Fisher's test
Наличие суставных болей\ joint pain, n (%)	8 (20,5)	21 (29)	0,049

РИСУНКИ

Рисунок 1. Уровень oIgE в зависимости от наличия любого из исследуемых зооантропонозов. Примечание: жирная линия - медиана, боксы- 25-75 квартили, усы - 95% доверительный интервал, кружок и звездочка - выпадающие значения; красная линия - референсный уровень oIgE 0,220; статистически значимое отличие между группами $p=0,0001$.

Figure 1. oIgE level related to zooanthroponoses. Note: thick line - median, boxes - 25-75 quartiles, whiskers - 95% confidence interval, circle and asterisk - outliers; red line - oIgE reference level 0.220; statistical differences between certificates $p=0.0001$.

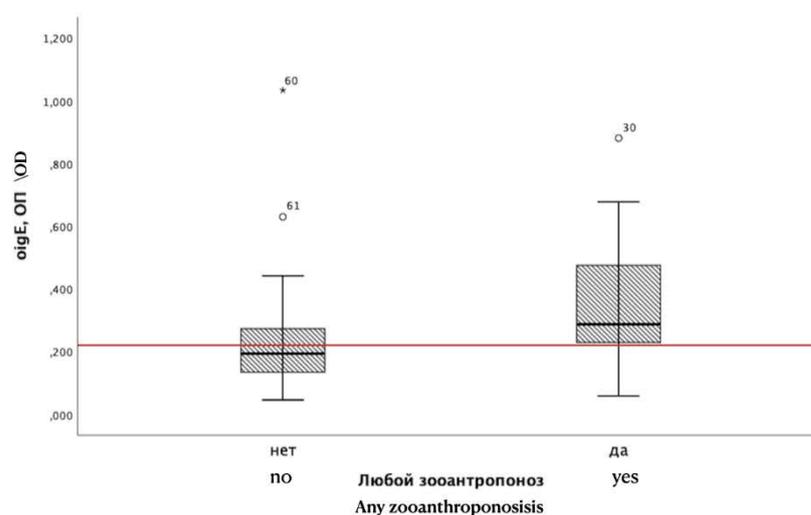


Рисунок 2. Распределение респондентов по уровню oIgE норма (<0,22) и выше нормы (>0,22) в зависимости от наличия любого из исследуемых зооантропонозов, p=0,001.

Figure 2. Normal (<0.22) and elevated (>0.22) oIgE level distribution of respondents related to zooanthroponoses, p = 0.001.

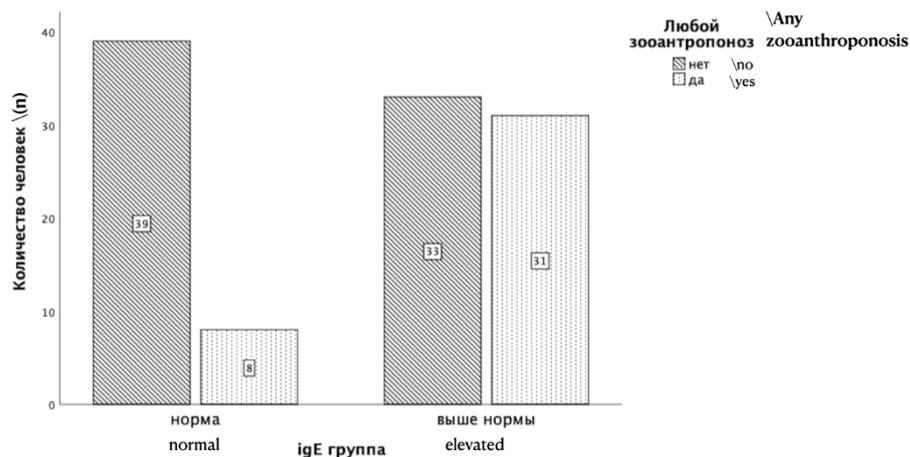
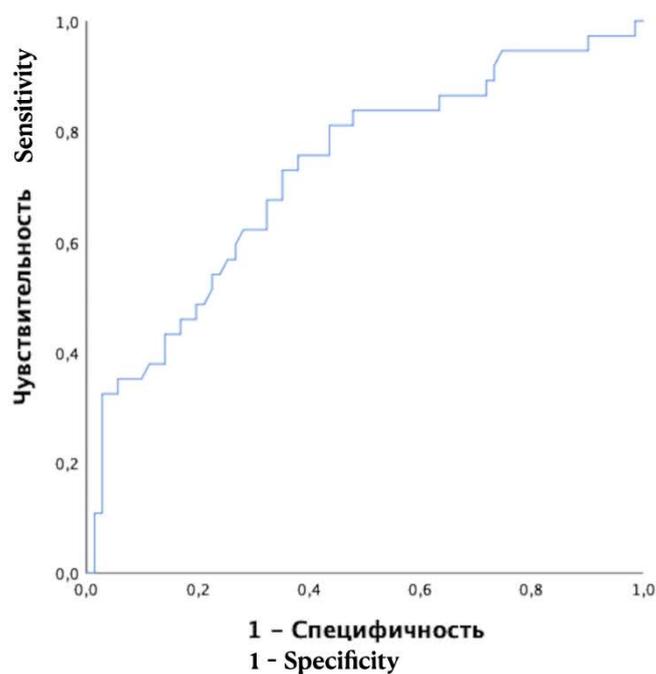


Рисунок 3. Предиктор наличия любого зооантропоноза - уровень oIgE более 0,226 ОП. Площадь под кривой 0,73 [0,62-0,83], $p=0,0001$; чувствительность 76%, специфичность 62%.

Figure 3. oIgE level >0.226 OD as a zooanthroponosis predictor. The area under curve 0.73 [0.62-0.83], $p=0.0001$; sensitivity 76%, specificity 62%.



Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Замятина Евгения Владимировна – 630090, г. Новосибирск, пр. Ак. Лаврентьева, 8, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН);

факс: 8(383)333-15-94;

телефоны: 8(383)333-15-94 / 8(923)444-40-58;

e-mail: e_zamyt@mail.ru

Zamyatina Evgenia Vladimirovna – Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Lavrentyev Avenue, 8, 630090 Novosibirsk, Russia;

fax: 8(383)333-15-94;

telephones: 8(383)333-15-94 / 8(923)444-40-58;

e-mail: e_zamyt@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Шевела А. И. – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия, главный научный сотрудник Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия.

Shevela A. I. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director of the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia, Chief Researcher of the Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

Мандель И. А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия, ⁴ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Россия

Mandel I. A. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology of Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia and Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies under Federal Biomedical Agency Russia, Moscow, Russia

Сизов А. А. – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ФГУН Сибирский федеральный научный центр агробιοтехнологии РАН, г. Новосибирск, Россия

Sizov A. A. – Candidate of Biological Sciences, Leading Researcher of Siberian Federal Research Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk region, Russia

Степанов А. А. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник
Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирск, Россия

Stepanov A. A. – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Institute
of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch, Russian
Academy of Sciences, *Novosibirsk, Russia*

Сизов Д.А. – научный сотрудник ФГУН Сибирский федеральный научный
центр агrobiотехнологии РАН, г. Новосибирск, Россия

Sizov D. A. – Scientific Resercger of of Siberian Federal Research Centre of Agro-
BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk region, Russia

Даниленко С. О. – ассистент кафедры фундаментальной медицины Института
медицины и психологии В.Зельмана Новосибирского государственного
университета

Danilenko S. O. – Assistant of the Department of Fundamental Medicine of the
V.Zelman Institute for the Medicine and Psychology, Novosibirsk State University

Блок 3. Метаданные статьи

ОБЩИЙ ИММУНОГЛОБУЛИН E КАК ПРЕДИКТОР НАЛИЧИЯ
ЗООАНТРОПОНОЗА У УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ ЛИЦ:
ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

TOTAL IMMUNOGLOBULIN E AS A PREDICTOR OF THE PRESENCE OF
ZOOANTHROPONOSIS IN HEALTHY VOLUNTEERS: AN
OBSERVATIONAL STUDY

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ОБЩИЙ IGE- ПРЕДИКТОР ЗООАНТРОПОНОЗОВ
GENERAL IGE PREDICTOR OF ZOOANTHROPONOSES

Ключевые слова: зооноз, специфический иммуноглобулин класса G, общий иммуноглобулин E, аллергический анамнез, паразитарная инвазия, связь человека и животного

Key words: zoonoses, serum specific immunoglobulin G, total immunoglobulin E, allergic history, parasitic invasion, human–animal bond

Оригинальные статьи.

Количество страниц текста – 10, количество таблиц – 6, количество рисунков – 3.

04.04.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер и номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи и/или DOI
1	Мачарадзе Д.Ш. Современные клинические аспекты оценки уровней общего и специфических IgE. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96 (2): 121-127	Macharadze D.SH. Modern clinical aspects of total and specific IgE evaluation. <i>Pediatrics</i> n.a. G.N. Speransky. 2017; 96 (2): 121-127.	https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/357/2017_2_4881.pdf
2	Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я. Инфекционные болезни: национальное руководство. - 3-е изд., перераб. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа,	Yushchuk N. D., Vengerov Yu. Ya. <i>Infectious diseases: national guidelines.</i> - 3rd ed., revised. and additional - Moscow: GEOTAR-Media, 2023. -	doi: 10.33029/9704-6122-8- INB-2021-1-1104.

	2023. - 1104 с. - (Серия «Национальные руководства»). Раздел III Клинические синдромы	1104 p. - (National Guidelines Series). Section III Clinical syndromes	
3	Bradding P, Walls AF, Holgate ST. The role of the mast cell in the pathophysiology of asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 117:1277–1284.		doi: 10.1016/j.jaci.2006.02.039.
4	Burbank AJ, Sood AK, Kesic MJ, Peden DB, Hernandez ML. Environmental determinants of allergy and asthma in early life. J Allergy Clin Immunol 2017; 140:1-12		doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.010.

5	Caroline Charlier, Coralie Noel, Lukas Hafner, Alexandra Moura, Fatal neonatal listeriosis following <i>L. monocytogenes</i> horizontal transmission highlights neonatal susceptibility to orally acquired listeriosis <i>Cell Rep Med.</i> 2023 Jul 18; 4(7): 101094		doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101094.
6	Criqui MH, Lee ER, Hamburger RN, Klauber MR, Coughlin SS. IgE and cardiovascular disease. Results from a population-based study. <i>Am. J. Med.</i> 1987; May;82(5):964-8.		doi: 10.1016/0002-9343(87)90159-8.
7	Cruz, A.A.; Cooper, P.J.; Figueiredo, C.A.; Alcantara-		doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.005.

	Neves, N.M.; Rodrigues, L.C.; Barreto, M.L. Global issues in allergy and immunology: Parasitic infections and allergy. J. Allergy Clin. Immunol. 2017, 140, 1217– 1228.		
8	Eliana L. Parra Barrera, Solmara Bello Piruccini, Karina Rodríguez, Carolina Duarte, Marisa Torres, Eduardo A. Undurraga Demographic and clinical risk factors associated with severity of lab-confirmed human leptospirosis in Colombia, 2015–2020 PLoS		doi: 10.1371/journal.pntd.0011454.

	Negl Trop Dis. 2023 Jul; 17(7): e0011454.		
9	Feary J, Britton J, Leonardi-Bee J. Atopy and current intestinal parasite infection: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2011; Apr;66(4):569-78.		https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2010.02512.x
10	Ge Song, Chao Yang, Zhe Qu, Xuechun Lin, Minhui Liu, Yanhong Wang Association between seropositivity for toxocariasis and cognitive functioning in older adults: an analysis of cross- sectional data from the US National Health and Nutrition Examination Survey		doi: 10.1136/bmjopen-2022-068974.

	(NHANES), 2011–2014 BMJ Open. 2023; 13(3): e068974		
11	Grant AV, Araujo MI, Ponte EV, Oliveira RR, Cruz AA, Barnes KC, et al. High heritability but uncertain mode of inheritance for total serum IgE level and Schistosoma mansoni infection intensity in a schistosomiasis-endemic Brazilian population. J Infect Dis 2008; Oct 15;198(8):1227-36.		doi: 10.1086/591946.
12	Gruber B. Immunoglobulin E, Mast Cells, Endogenous Antigens, and Arthritis. Rheumatic-D		https://doi.org/10.1016/S0889-857X(21)00574-3

	isease-Clinics-of-North-America May 1991, Pages 333-342		
13	Guo X, et al. Serum IgE levels are associated with coronary artery disease severity. Atherosclerosis. 2016 Aug;251:355-360		doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.020.
14	James C Charles, Umesh Jayarajah, Duminda Subasinghe Clinical characteristics and outcomes of patients with leptospirosis complicated with acute pancreatitis: a systematic review J Int Med Res. 2023 Sep; 51(9): 03000605231197461		doi: 10.1177/03000605231197461.
15	Juan R Ulloque-Badaracco, Enrique A		doi: 10.3389/fpubh.2023.1181230.

	<p>Hernandez-Bustamante, Esteban A Alarcón-Braga, Miguel Huayta-Cortez, Ximena L Carballo-Tello, Rosa A Seminario-Amez, Alejandra Rodríguez-Torres, Donovan Casas-Patiño, Percy Herrera- Añazco, Vicente A Benites- Zapata Meta-Analysis Seroprevalence of human toxocariasis in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis Front Public Health 2023 Jun 27:11:1181230.</p>		
16	<p>Korkmaz ME, et al. Levels of IgE in the serum of patients with</p>		<p>doi: 10.1016/0167-5273(91)90216- C.</p>

	coronary arterial disease. Int. J. Cardiol. 1991;31:199–204.		
17	Kounis NG, Hahalis G. Serum IgE levels in coronary artery disease. Atherosclerosis. 2016;251:498–500.		doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.045.
18	Kristiina Suominen, Sari Jaakola, Saara Salmenlinna, Maria Simola, Suvi Wallgren, Marjaana Hakkinen, Annika Suokorpi, Ruska Rimhanen-Finne Invasive listeriosis in Finland: surveillance and cluster investigations, 2011–2021 Epidemiol Infect. 2023; 151:		doi: 10.1017/S0950268823001073.

	e118. Published online 2023 Jul 10.		
19	Kyozuka H, Murata T, Fukuda T, Endo Y, Yamaguchi A, Yasuda S, Kanno A, Sato A, Ogata Y, Hosoya M, Yasumura S, Hashimoto K, Nishigori H, Fujimori K; Japan Environment and Children's Study (JECS) Group. Immunoglobulin E levels and pregnancy-induced hypertension: Japan Environment and Children's Study. Sci Rep. 2021 Apr 21;11(1):8664.		doi: 10.1038/s41598-021-88227-2.
20	MacGlashan D, Jr, Lavens-Phillips S, Katsushi M. IgE-		doi: 10.2741/a318.

	mediated desensitization in human basophils and mast cells. <i>Front. Biosci.</i> 1998 Jul 28;3:d746-56.		
21	Macpherson C. N. L. Human behaviour and the epidemiology of parasitic zoonoses. <i>International Journal for Parasitology.</i> 2005;35(11-12):1319–1331.		doi: 10.1016/j.ijpara.2005.06.004.
22	MagnaVal JF, Fillaux J, Cassaing S, Valentin A, Iriart X, Berry A. Human toxocariasis and atopy <i>Parasite.</i> 2020;27:32. Epub 2020 May13.		doi: 10.1051/parasite/2020029.
23	Maizels RM, McSorley HJ. Regulation of the host immune		doi: 10.1016/j.jaci.2016.07.007.

	system by helminth parasites. J Allergy Clin Immunol 2016;138:666-75. Epub 2016 Jul 29.		
24	Marie-Fleur Durieux, Jean-Guillaume Lopez, Maher Banjari, Karine Passebosc-Faure, Marie-Pierre Brenier-Pinchart, Luc Paris, Gilles Gargala, Sabine Berthier, Julie Bonhomme, Cathy Chemla, Isabelle Villena, Pierre Flori, Emilie Fréal, Coralie L'Ollivier, Florian Lussac-Sorton, José Gilberto Montoya, Estelle Cateau, Christelle Pomares, Loïc Simon,		doi: 10.1371/journal.pntd.0010691.

	<p>Dorothee Quinio, Florence Robert-Gangneux, Hélène Yera, Marc Labriffe, Anne-Laure Fauchais, Marie-Laure Dardé</p> <p>Toxoplasmosis in patients with an autoimmune disease and immunosuppressive agents: A multicenter study and literature review PLoS Negl Trop Dis. 2022 Aug; 16(8): e0010691.</p>		
25	<p>Medeiros M Jr, Figueiredo JP, Almeida MC, Matos MA, Araujo MI, Cruz AA, et al.</p> <p>Schistosoma mansoni infection is associated with a reduced course of asthma. J Allergy Clin Immunol 2003;111:947-51.</p>		doi: 10.1067/mai.2003.1381.

26	Nitin Gupta, William Wilson, Prithvishree Ravindra Leptospirosis in India: a systematic review and meta-analysis of clinical profile, treatment and outcomes. Infez Med. 2023; 31(3): 290–305.		doi: 10.53854/liim-3103-4.
27	Paul A.M. Overgaauw, ¹ Claudia M. Vinke, ² Marjan A.E. van Hagen, ² and Len J.A. Lipman A One Health Perspective on the Human–Companion Animal Relationship with Emphasis on Zoonotic Aspects. Int J Environ Res Public Health. 2020 Jun; 17(11): 3789. Published online 2020 May 27.		doi: 10.3390/ijerph17113789.

28	Pezeshkian F, Pouryousef A, Omidian M, Mikaeili F, Safarpour AR, Shojaei-Zarghani S, Sarkari B. Seroprevalence of Toxocariasis and Its Associated Risk Factors among Adult Population in Kavar District, Fars Province, South of Iran: A Cross-Sectional Community-Based Seroepidemiological Survey Interdiscip Perspect Infect Dis. 2023; 2023: 2721202.		doi: 10.1155/2023/2721202.
29	Robertson I. D., Thompson R. C. Enteric parasitic zoonoses of domesticated dogs and		doi: 10.1016/S1286-4579(02)01607-6.

	cats. <i>Microbes and Infection</i> . 2002;4(8):867–873.		
30	Sinkiewicz W, Błazejewski J, Bujak R, Kubica J, Dudziak J. Immunoglobulin E in patients with ischemic heart disease. <i>Cardiol. J</i> . 2008;15:122–128.		PMID: 18651396
31	Tanja M. Strand, Eva Olsson Engvall, Elina Lahti, Marika Hjertqvist, Åke Lundkvist Leptospira Status in Sweden during the Past Century, Neglected and Re-Emerging? 2023 Aug 2;11(8):1991.		doi: 10.3390/microorganisms11081991
32	Theoharides TC, Kalogeromitros D. The critical role of mast cells		doi: 10.1196/annals.1366.025.

	in allergy and inflammation. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2006;1088:78–99.		
33	Thompson A., Kutz S. Introduction to the Special Issue on ‘Emerging Zoonoses and Wildlife’ Int. J. Parasitol. Parasites Wildl. 2019;9:322.		doi: 10.1016/j.ijppaw.2019.07.002.
34	von Mutius E. The microbial environment and its influence on asthma prevention in early life. J Allergy Clin Immunol 2016;137:680-9.		doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.1301.
35	Wang Z, Shen XH, Feng WM, Qiu W. Mast cell specific immunological biomarkers and metabolic syndrome among		doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0388.

	middle-aged and older Chinese adults. <i>Endocr. J.</i> 2017;64:245–253.		
36	Wells D. L. The effects of animals on human health and well-being. <i>Journal of Social Issues.</i> 2009;65(3):523–543.		doi: 10.1111/j.1540-4560.2009.01612.x.
37	World Health Organization Asia Pacific Strategy for Emerging Diseases: 2010. [(accessed on 20 July 2020)]; Manila: WHO Regional Office for the Western Pacific.		https://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/7819/9789290615040_eng.pdf
38	Xiong F, Tong Y, Li P, Huo T, Mao M. Serum immunoglobulin E level and its impact on the pregnancy outcome associated		doi: 10.4238/2015.April.27.2.

	with fetal growth restriction: A prospective cohort study. Genet. Mol. Res. 2015;14:3879–3888.		
--	--	--	--