

## ОСОБЕННОСТИ СПЕКТРА ЦИТОКИНОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕ

Оспельникова Т.П.<sup>1</sup>, Денисов А.А.<sup>2</sup>, Черевко Н.А.<sup>2,3</sup>, Кузьмина В.В.<sup>1</sup>,  
Дмитрук В.С.<sup>2</sup>, Нагайцева Д.С.<sup>3</sup>, Каргов И.С.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

<sup>3</sup> МО «Центр Семейной Медицины», г. Томск, Россия

<sup>4</sup> Bio-Rad Laboratories, Москва, Россия

**Резюме.** Крапивница представляет собой серьезную медико-социальную проблему в связи с высокой распространенностью, отсутствием унифицированных подходов к диагностике и лечению, с большими финансовыми затратами на терапию и реабилитацию. Длительное рецидивирующее течение болезни, резистентность к традиционным методам терапии приводят к существенному снижению качества жизни больных хронической крапивницей: зуд, сопровождающий данное заболевание, приводит к ухудшению общего самочувствия пациента, часто нарушению сна и, как следствие, значительному снижению работоспособности. Этиопатогенез крапивницы является до настоящего времени сложной задачей в связи с многовекторностью цитокинового ответа, участия белков системы комплемента, особенностей кинин-брадикининового участия, особой экспрессии генов иммунного ответа. Проблемой современной популяции является ожирение – хроническое, гетерогенное, цитокин-опосредованное, прогрессирующее воспалительное заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жировой ткани. Жировая ткань, как отдельный орган эндокринной системы, продуцирует множество гормоноподобных веществ, медиаторов, цитокинов и хемокинов, они получили общее наименование адипокины или адипоцитоканы. В проведенном исследовании установлены достоверные признаки деструктивных изменений паренхимы печени в виде увеличения билирубина и АСТ, снижение уровня витамина D у пациентов с ХРК на фоне ожирения. Действие цитокинов, как медиаторов межклеточного взаимодействия, тесно связано с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма с модуляцией как локальных, так и системных механизмов защиты. Предполагается, что в цитокиновом статусе пациентов с хронической крапивницей преобладают цитокины, усиливающие аллергическое воспаление кожи. Анализ концентрации 12 Т-регуляторных биомаркеров выявил повышенные концентрации IL-10, IL-19, IL-20, IL-27, IL-35, IFN $\lambda$ 2 и IFN $\lambda$ 1 в сыворотках крови пациентов с хронической крапивницей. Установлено, что в группе пациентов с хронической крапивницей и с повышенным индексом массы тела (ИМТ) уровень всех исследованных Т-регуляторных цитокинов ниже по сравнению с группой пациентов, у которых ИМТ в норме,

### Адрес для переписки:

Оспельникова Татьяна Петровна  
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин  
и сывороток имени И.И. Мечникова»  
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а.  
Тел.: 8 (903) 521-32-60.  
E-mail: ospelnikovat@mail.ru

### Address for correspondence:

Ospelnikova Tatiana P.  
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera  
105064, Russian Federation, Moscow,  
Malyy Kazennyy lane, 5a.  
Phone: 7 (903) 521-32-60.  
E-mail: ospelnikovat@mail.ru

### Образец цитирования:

Т.П. Оспельникова, А.А. Денисов, Н.А. Черевко,  
В.В. Кузьмина, В.С. Дмитрук, Д.С. Нагайцева,  
И.С. Каргов «Особенности спектра цитокинов при  
хронической крапивнице» // Медицинская иммунология,  
2021. Т. 23, № 6. С. 1347-1356.  
doi: 10.15789/1563-0625-FOC-2332

© Оспельникова Т.П. и соавт., 2021

### For citation:

T.P. Ospelnikova., A.A. Denisov, N.A. Cherevko,  
V.V. Kuzmina, V.S. Dmitruk, D.S. Nagaitseva, I.S. Kargov  
“Features of cytokine spectrum in chronic urticaria”, Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021,  
Vol. 23, no. 6, pp. 1347-1356.  
doi: 10.15789/1563-0625-FOC-2332

DOI: 10.15789/1563-0625-FOC-2332

за исключением IL-10. Выявлены сниженные уровни содержания биологически активных IFN I ( $\alpha/\beta$ ) и особенно IFN II ( $\gamma$ ) типов лейкоцитами крови пациентов с хронической крапивницей. Получены данные об уровнях 12 Treg-цитокинов в сыворотке крови пациентов с ХК с выявленной тенденцией к дисбалансу Treg-цитокинов: IL-10, IL-19, IL-20, IL-27, IL-35, IFN $\lambda$ 2 и IFN $\lambda$ 1.

*Ключевые слова:* аллергическое заболевание, хроническая крапивница, биомаркеры, регуляторные цитокины, интерфероны, ожирение

## FEATURES OF CYTOKINE SPECTRUM IN CHRONIC URTICARIA

Ospelnikova T.P.<sup>a</sup>, Denisov A.A.<sup>b</sup>, Cherevko N.A.<sup>b,c</sup>, Kuzmina V.V.<sup>a</sup>,  
Dmitruk V.S.<sup>b</sup>, Nagaitseva D.S.<sup>c</sup>, Kargov I.S.<sup>d</sup>

<sup>a</sup> I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>c</sup> Center of Family Medicine, Tomsk, Russian Federation

<sup>d</sup> Bio-Rad Laboratories, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Urticaria is a serious medical and social problem due to its high prevalence, lack of unified approaches to diagnosis and treatment, with high financial costs for therapy and rehabilitation. Long-term recurrent course of the disease, resistance to traditional methods of therapy lead to a significant decrease in the quality of life of patients with chronic urticaria. Itching accompanying this disease leads to deterioration in the patient's general well-being, frequent sleep disturbances and, as a result, significant decrease in working capacity. Up to the present moment, etiopathogenesis of urticaria is a complex challenge due to the multi-vector nature of cytokine response, interference of proteases of the complement system, patterns of kinin-bradykinin interference, peculiar expression of the immune response. The problem of current population is lipotrophy – chronic, heterogeneous, cytokine mediating, progressive inflammatory disease attributed by abnormal accumulation of excessive adipose tissue. Adipose tissue, being a sporadic organ of endocrine system secretes multiple hormone-like substances, mediators, cytokines and chemokines which have been given a common name, i.e., adipokines or adipocytokines. True signs of destructive parenchymal changes of liver in the form of increasing bilirubin and AST, decreasing level of vitamin D in patients with chronic recurrent urticaria in presence of obesity have been revealed during the study performed. The action of cytokines, as mediators of intercellular interaction is closely related to the physiological and pathophysiological responses of the body with modulation of both local and systemic defense mechanisms. It is assumed that the cytokine status of patients with chronic urticaria is dominated by cytokines that increase allergic inflammation of the skin. Analysis of 12 T regulatory biomarker concentrations revealed increased concentrations of IL-10, IL-19, IL-20, IL-27, IL-35, IFN $\lambda$ 2 and IFN $\lambda$ 1 in blood serum of patients with chronic urticaria. It was found that in the group of patients with chronic urticaria and increased body mass index (BMI), the level of all investigated T regulatory cytokines is lower than in the patients with normal BMI, except for IL-10. Decreased levels of biologically active IFN I ( $\alpha/\beta$ ) and, especially, IFN II ( $\gamma$ ) types of blood leukocytes in patients with chronic urticaria were revealed. The levels of 12 Treg cytokines were determined in blood serum of patients with chronic urticaria, showing trend for imbalance of Treg cytokines: IL-10, IL-19, IL-20, IL-27, IL-35, IFN $\lambda$ 2 and IFN $\lambda$ 1.

*Keywords:* allergic disorder, chronic urticaria, biomarkers, regulatory cytokines, interferon, obesity

### Введение

Крапивница является распространенным заболеванием: различные ее клинические варианты диагностируются у 15-25% людей в популяции, при этом четверть случаев приходится на хроническую крапивницу (ХК). Продолжительность заболевания у взрослых лиц составляет в среднем от 3 до 5 лет, при этом каждый пятый пациент с ХК отмечает появление волдырей на протяжении

более длительного периода (до 20 лет). Кроме того, у каждого второго пациента с крапивницей регистрируется такое опасное для жизни состояние, как ангиоотек.

Клинически крапивница проявляется волдырями, которые не имеют характерной локализации и сопровождаются зудом, реже – жжением. Волдыри могут иметь тенденцию к слиянию в местах наибольшего трения одеждой или частей

тела друг о друга (ягодицы, поясничная область, плечи, бедра). На лице элементы могут практически не выступать над уровнем кожи. В ряде случаев высыпания захватывают практически весь кожный покров и могут сопровождаться повышением температуры тела. Волдыри имеют сначала бледно-розовый цвет за счет локального расширения поверхностной сети кровеносных сосудов дермы (*urticaria rubra*), а затем, по мере нарастания отека в соединительной ткани и сдавления сети мелких сосудов, они могут приобретать фарфорово-белый цвет (*urticaria alba, seu porcellanea*). При уменьшении выраженности отека волдыри постепенно становятся розового цвета, а затем исчезают бесследно.

Хроническая крапивница характеризуется возникновением на коже зудящих волдырей на протяжении более 6 недель, представляющие собой хорошо очерченные области отека без изъязвлений с осветленными центрами и выпуклыми границами, которые охватывают только поверхностные участки дермы и наблюдаются в сочетании с окружающей эритемой кожи [12].

Повреждения достигают нескольких миллиметров в диаметре, но могут объединяться, образуя волдыри шириной до нескольких сантиметров. Крапивница также может сопровождаться наличием ангионевротического отека, который возникает на подслизистых поверхностях верхних дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и более глубоких слоях кожи, включая подкожную клетчатку [9].

Крапивница может быть разделена на две группы на основе ее клинических проявлений: острая форма, которая длится менее шести недель и часто является аллергической, и хроническая спонтанная крапивница (ХСК) [8]. Ранее называемая хронической идиопатической крапивницей, ХСК относится к рецидивирующей крапивнице, длящейся более 6 недель и возникающей в отсутствие идентифицируемого триггера. Крапивница, которая вызывается четко определенным вызывающим фактором (например давлением, температурой, вибрацией), называется индуцибельной крапивницей [5].

Крапивница представляет собой серьезную социальную проблему в связи с высокой распространенностью, отсутствием унифицированных подходов к диагностике и лечению с большими финансовыми затратами на терапию и реабилитацию. Длительное течение болезни с распространенным заболеванием кожи, резистентность к традиционным методам терапии приводят к серьезному снижению качества жизни больных ХК. Действие цитокинов, как медиаторов межклеточного взаимодействия, тесно связано с физиологическими и патофизиологическими ре-

акциями организма с модуляцией как локальных, так и системных механизмов защиты. Предполагается, что в цитокиновом статусе пациентов с ХК преобладают цитокины, усиливающие аллергическое воспаление кожи.

Изучение крапивницы является одной из актуальных задач современной аллергологии [1].

## Материалы и методы

На базе медицинского объединения ООО «Центр Семейной медицины» г. Томска с 2019 по 2020 г. был обследован 21 пациент с диагнозом «L50.1. Хроническая идиопатическая крапивница» в возрасте от 21 года до 53 лет (среднее  $36,4 \pm 3,4$  года), в том числе 6 мужчин и 15 женщин. Длительность заболевания составляла от 6 месяцев до 12 лет (в среднем по группе  $4,2 \pm 1,6$  года). У всех пациентов отмечалось часто рецидивирующее течение крапивницы (более 4 обострений в год; в среднем  $5,3 \pm 0,9$  раза в год).

Критерии включения в исследование:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) хроническое непрерывное течение крапивницы.

Критерии исключения из исследования:

- 1) крапивница с установленной причиной инфекционного, аллергического, лекарственного или физического характера;
- 2) гистологически подтвержденный уртикарный васкулит;
- 3) лечение антигистаминными препаратами, глюкокортикостероидами, циклоспорином или метотрексатом в момент начала исследования или в течение последнего месяца перед исследованием;
- 4) нежелание участвовать в исследовании.

Материалом для исследования служила кровь взрослых людей ( $n = 31$ ) (с информированным согласием). В 1-ю группу входили пациенты с диагнозом «ХК» в анамнезе ( $n = 21$ ). 2-ю группу (группу сравнения) составляли практически здоровые волонтеры ( $n = 10$ ). Кровь у добровольцев двух групп отбирали из локтевой вены. Кроме того, гепаринизированную кровь исследовали на определение биологической активности интерферонов (IFN) лейкоцитами крови.

Были использованы следующие методы лабораторных исследований пациентов и добровольцев: общий анализ крови, определение концентрации витамина D – 25(OH)D, биохимический анализ крови, измерение индекса массы тела (ИМТ). Стандартные методики исследования проведены на базе лаборатории ООО «Центра Семейной медицины».

Измерение уровней белков цитокинов проводили методами иммуноферментного анализа (ИФА), мультиплексного иммунофлуоресцент-

ного анализа; биологическую активность IFN лейкоцитами крови оценивали культурально-биологическим методом («Интерфероновый статус») в лаборатории интерферонов ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова.

С помощью метода ИФА определяли уровни белков IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  в сыворотке крови по прилагаемым инструкциям в наборе. Методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа на магнитных микросферах на анализаторе MAGPIX (BioRad, США) в сыворотке крови определяли концентрации 12 Т-регуляторных цитокинов (интерлейкин IL-2, IL-10, IL-12 p40, IL-12 p70, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, IL-27, IL-28A/IFN $\lambda$ 2, IL-29/IFN $\lambda$ 1, IL-35) при использовании набора Bio-Plex Pro™ Human Treg Panel 12-plex. Принцип Bio-Plex Pro Assay (Bio-Rad) аналогичен принципу сэндвич-структуры иммуоферментного анализа, отформатированного для использования с магнитными микросферами. Выражаем благодарность НИИВС им. И.И. Мечникова за предоставление набора Bio-Plex Pro™ Human Treg Panel 12-plex производства Bio-Rad.

Метод «Интерфероновый статус» включает определение в крови пациентов уровней индуцированной продукции IFN I, II типов и циркулирующего (сывороточного) IFN. Биологическая функциональная активность IFN оценивается в чувствительной к IFN клеточной культуре при использовании тест-вируса [4].

## Результаты

### Т-регуляторные цитокины

Методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа в сыворотке крови определяли концентрации 12 биомаркеров (IL-2, IL-10, IL-12 p40, IL-12 p70, IL-19, IL-20, IL-22, IL-26, IL-27, IL-28A/IFN $\lambda$ 2, IL-29/IFN $\lambda$ 1, IL-35), уровни которых отражены на рисунках 1 и 2.

В сыворотке крови пациентов с ХК и практически здоровых не выявлены белки IFN I ( $\alpha$ ) и II ( $\gamma$ ) типов, однако, выявлены IFN III ( $\lambda$ ) типа. Так, наличие IFN $\lambda$ 2 выявлено в сыворотке крови у 6 пациентов ХК (28,6%) и, особенно, IFN $\lambda$ 1 (85,7%) – в сыворотках 18 из 21 пациента. Показана тенденция к повышению в сыворотке крови уровней IL-2 (19%), IL-10 (28,6%), IL-12 (28,6%), IL-19 (66,7%), IL-20 (62%), IL-22 (23,8%), IL-26 (14,3%), IL-27 (14,3%), IL-35 (23,8%) у пациентов с ХК. Следует отметить значительно повышенные концентрации белков Трег цитокинов в сыворотке крови 3 пациентов.

Методом ИФА были исследованы уровни IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  в сыворотке крови пациентов с ХК, группы с ХК и ожирением и здоровых доноров, показатели которых в перечисленных группах не отличались и составляли 0 пг/мл.

По данным из анамнеза пациентов с ХК 29% пациентов на момент сдачи анализа имели недомогание в виде кашля, 10% переболели ОРВИ за 2 недели до сдачи теста. В группе практически здоровых волонтеров 20% человек имели недомо-

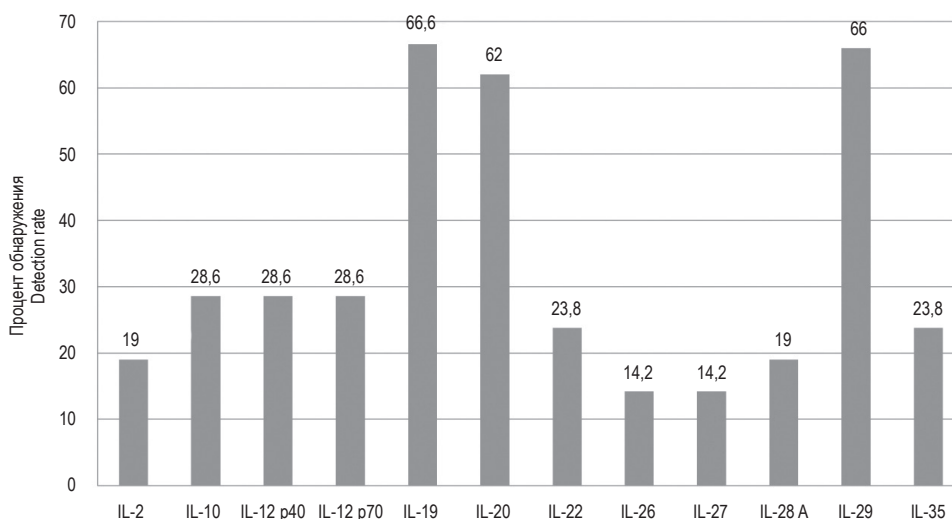
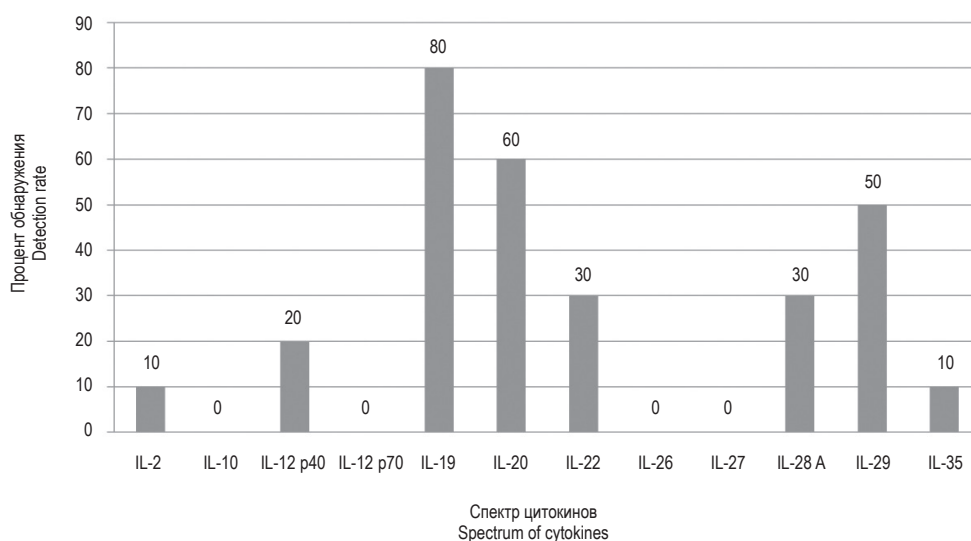


Рисунок 1. Уровень Т-регуляторных цитокинов (%) у пациентов с хронической крапивницей

Figure 1. Level of T regulatory cytokines (%) in patients with chronic urticaria



**Рисунок 2. Уровень Т-регуляторных цитокинов (%) условно здоровых доноров**

Figure 2. Level of T regulatory cytokines (%) of apparently healthy donors

гание (кашель, насморк) на момент сдачи теста; 33% пациентов с ХК и 40% практически здоровых волонтеров имеют в анамнезе хронический гастрит: 4 человека в группе контроля условно здоровых доноров и 7 пациентов с ХК. Такие факторы могут оказывать существенные изменения на результат анализа, как видно по данным на гистограммах (рис. 1, 2).

**Общий метаболический синдром и ХК**

В ходе исследования было выяснено, что у трети пациентов с ХК повышен индекс массы тела (ИМТ), что также отражается на результатах анализов.

Исходя из полученных новых данных, мы разделили группу пациентов с ХК на две подгруппы в соответствии с ИМТ: в первую подгруппу внесли данные пациентов с ХК, ИМТ которых в

норме ( $n = 14$ ),  $18,5 < \text{ИМТ} < 25$ ; вторую подгруппу составляли пациенты с ХК и ожирением ( $n = 7$ ),  $\text{ИМТ} > 27$ , и сравнили данные по цитокинам, результаты которых представлены в таблице 1.

ИМТ в двух группах измеряли по формуле:  $I = m/h^2$

$m$  – масса тела в килограммах

$h$  – рост в метрах, измеряется в  $\text{кг}/\text{м}^2$ .

По данным гистограммы на рисунке 3, у пациентов с ХК и повышенным ИМТ уровень всех исследованных Т-регуляторных цитокинов ниже по сравнению с группой пациентов с нормальным ИМТ, за исключением IL-10.

Нами получены данные, отличные от результатов ранее приведенных исследований [11]: исходя из результатов, представленных в таблице 2

**ТАБЛИЦА 1. ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ (пг/мл) У ПАЦИЕНТОВ С ИМТ В НОРМЕ И ВЫШЕ НОРМЫ**

TABLE 1. CYTOKINE PROFILE (pg/ml) IN PATIENTS WITH NORMAL AND HIGHER BMI

	IL-2	IL-10	IL-12 p40	IL-12 p70	IL-19	IL-20	IL-22	IL-26	IL-27	IL-28	IL-29	IL-35
<b>ИМТ BMI (N)</b>	21	21	36	36	79	64	36	21	22	43	86	36
<b>ИМТ BMI (&gt; N)</b>	14	29	14	14	43	57	14	0	0	0	57	0

**Примечание. ИМТ – индекс массы тела.**

Note. BMI, body mass index.

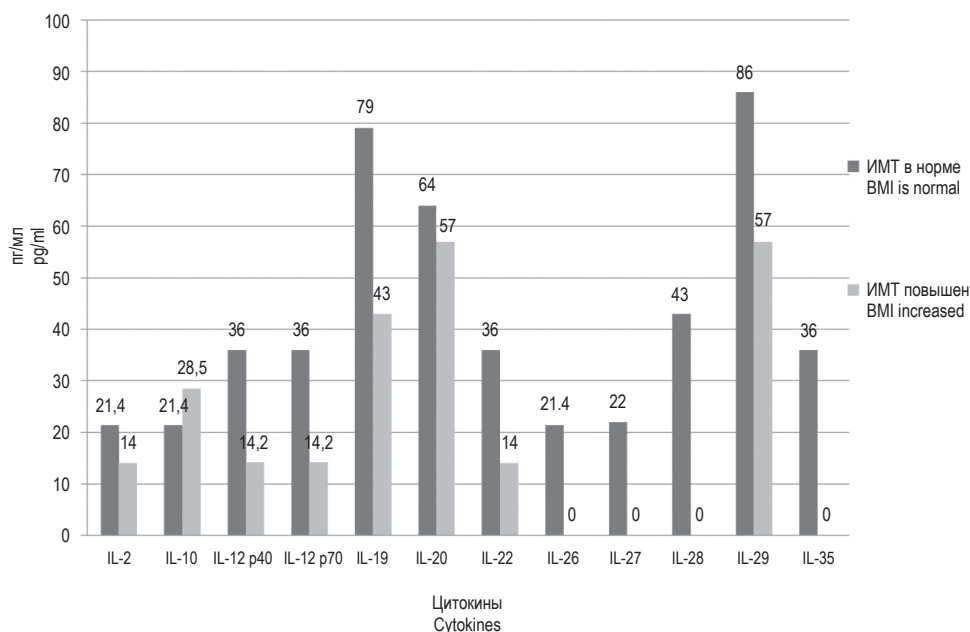


Рисунок 3. Уровень цитокинов пациентов с индексом массы тела в норме и выше нормы

Figure 3. Cytokine levels in chronic urticarial patients with normal and higher body mass index

и рисунке 3 относительно уровня цитокинов, показано, что между двумя подгруппами пациентов с ХК и разным ИМТ существует корреляция (коэффициент корреляции данных показателей  $r = 0,8$ ).

По данным из таблицы 2, у пациентов с ХК и ожирением видно, что 42,8% имеют уровень глюкозы в норме, 28,5% – на верхней границе нормы и у 28,5% пациентов концентрация глюкозы в сыворотке крови выше нормы. Также уровень СРБ превышает норму у 71,4% пациентов, что может говорить о наличии воспалительного процесса, тогда как у пациентов с ХК и ИМТ в пределах нормы эти показатели не превышены (табл. 3).

#### Оценка врожденного иммунитета

Определение функциональной биологической активности выявило сниженные показатели биологически активной продукции IFN I и II типов лейкоцитами крови у больных ХК (рис. 4).

Так, способность к продукции биологически активного IFN I и II типов лейкоцитами крови больных ХК составила: IFN $\alpha$  140 [60; 160] ед/мл и IFN $\gamma$  12 [8; 16] ед/мл ( $p < 0,05$ ) соответственно (рис. 4).

Как следует из полученных данных, при ХК развивается выраженный IFN-дефицит, особенно продукции биологически активного IFN $\gamma$  лейкоцитами крови.

Следует отметить, что в сыворотке крови не выявлены белки IFN $\alpha$ , отсутствие которого в сыворотке может приводить к рецидивирующим инфекциям. Одним из важных направлений фор-

мирования полноценного иммунного ответа является регуляция синтеза интерферонов.

## Обсуждение

Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции защитных реакций организма. Цитокины вовлечены фактически в каждое звено иммунитета; для них характерен сложный сетевой характер функционирования, при котором продукция одного из них влияет на образование или проявление активности ряда других.

Метаболический синдром представляет собой симптомокомплекс, объединяющий нарушения липидного и углеводного обмена и их патологические проявления, связанные с дисбалансом провоспалительных цитокинов, таких как TNF $\alpha$  и IL-6, представляет интерес роль IL-19 при МС в развитии кожных процессов (псориаза), миастении, поражении сосудов, с активацией путей поляризации Th2-лимфоцитов и M2-макрофагов [2]. Высокий ИМТ может являться одной из причин множественных патологий, таких как атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2-го типа. Известно, что существует связь между ожирением и воспалением [6]. Жировые ткани играют решающую роль в этом контексте, потому что они являются основным источником цитокинов, хемокинов и метаболически активных медиаторов, называемых адипокинами. Было показано, что адипокины, включая адипонектин и лептин, регулируют

ТАБЛИЦА 2. ДАННЫЕ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С ХК И ИМТ ВЫШЕ НОРМЫ

TABLE 2. DATA OF THE GROUP OF PATIENTS WITH CU AND BMI ABOVE NORMAL

№ No.	ИМТ BMI	Глюкоза Glucose	СРБ CRP
1	31,1	6,9	0,2
2	27,51	4,7	6,2
3	31,6	5,5	7,5
4	29,59	6,9	8,1
5	29,86	4,4	7,8
6	30,6	5,6	5,9
7	31,6	5,0	1,0

ТАБЛИЦА 3. ДАННЫЕ ОАК ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С ХК И ИМТ В НОРМЕ

TABLE 3. GBA DATA OF THE GROUP OF PATIENTS WITH CU AND BMI IS NORMAL

№ No.	ИМТ BMI	Глюкоза Glucose	СРБ CRP
1	24,28	4,6	2,1
2	18,47	5,1	1,8
3	23,39	4,4	2,1
4	18,09	5,1	1,1
5	19,6	4,4	2,1
6	15,7	5,2	1,2
7	18,29	5,0	0,8
8	19,0	4,9	1,9
9	18,4	4,5	0,8
10	21,6	5,3	0,0
11	24,61	4,8	1,7
12	22,84	5,4	1,5
13	20,45	4,8	0,7
14	24,03	5,0	1,9

Примечание. ОАК – общий анализ крови.

Note. GBA, general blood analysis.

воспалительные иммунные реакции в хряще [13]. Определена ведущая роль висцеральной жировой ткани в развитии инсулинорезистентности. Однако в настоящее время феномен инсулинорезистентности изучен недостаточно, не выявлены этиологические факторы развития патологического процесса, лечение крапивницы у пациентов с МС представляет особую трудность.

Выявлено, что у пациентов с ХК и повышенным ИМТ уровень всех исследованных Т-ре-

гуляторных цитокинов ниже по сравнению с группой пациентов с нормальным ИМТ, за исключением ИЛ-10. Вероятно допустить, что это факт некоторой комбинаторики депрессии иммунного реагирования и влияния цитокинов жировой ткани.

В соответствии с литературными данными исследования Yuesheng Liu и соавт., в котором оценивали уровень ИЛ-10 при детском ожирении с гипертриглицеридемией, концентрация сыво-

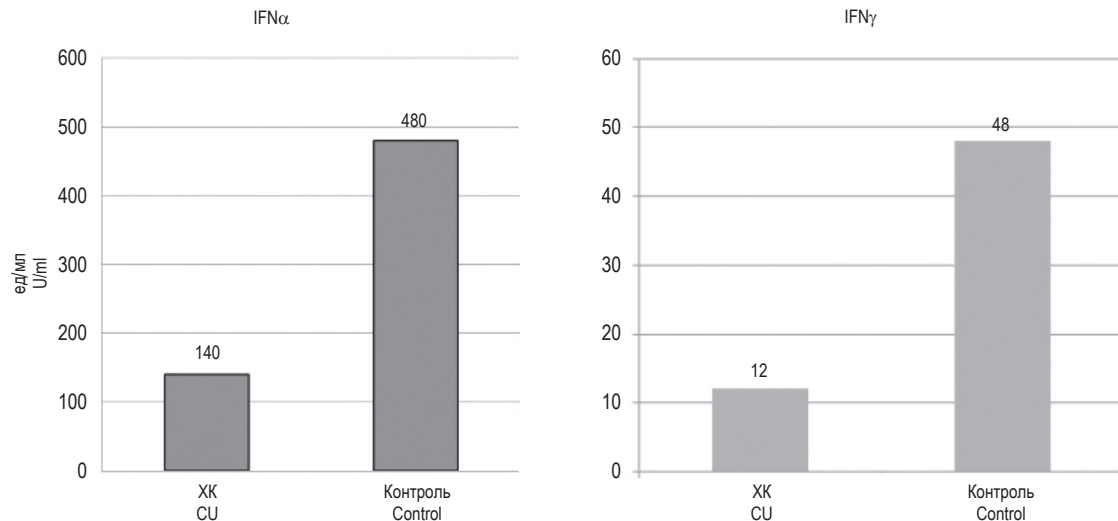


Рисунок 4. Биологическая активность IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  при хронической крапивнице и в группе контроля

Figure 4. Biological activity of IFN $\alpha$  and IFN $\gamma$  in chronic urticarial and in the control group

роточного IL-10 снижена у детей с ожирением и гипертриглицеридемией.

Распространенность детского ожирения и связанных с ожирением метаболических расстройств, таких как дислипидемия, резко возросла за последние несколько десятилетий. Хроническое воспаление слабой степени связано с развитием сопутствующих заболеваний и плохим прогнозом при ожирении [11].

Согласно другим данным эксперимента [7], в котором изучалась роль IL-10 в патогенезе ХСК путем проведения кожной аутологической пробы и теста на высвобождение гистамина у пациентов с ХСК и у здоровых людей. Мышей использовали в качестве разработки модели для ХСК. Авторы выявили избыточную экспрессию IL-10 и ингибирование пути JAK/STAT, а также комбинацию всех этих состояний у мышей с ХСК и контрольных мышей. Выявлены эозинофилы в тканях кожи, экспрессия воспалительных цитокинов и распределение подмножеств Т-лимфоцитов в периферической крови мышей. По сравнению с контрольной группой мыши с ХСК имели более длительную продолжительность и более высокую частоту зуда и продемонстрировали повышенные уровни CD8<sup>+</sup>, количество эозинофилов и экспрессия воспалительных цитокинов в сыворотке, а также активированный сигнальный путь JAK/STAT. Эта тенденция была обнаружена у мышей ХСК со сверхэкспрессией IL-10 по сравнению с мышами с ХСК без лечения. Напротив, ингибирование JAK/STAT полностью изменило вышеуказанную тенденцию. В целом это исследование показывает, что IL-10 способствуют развитию ХСК посредством активации сигнального пути JAK/STAT [10].

У пациентов в изучаемой группе с ХК нами получены повышенные значения IL-19 (66,7%) и IL-20 (62%). По современным данным, роль IL-19 связывают с инициацией эндотелиальной дисфункции у пациентов с атеросклерозом, язвенным колитом, псориазом [2]. IL-19 участвует в активации поляризации Th2-лимфоцитов и M2-макрофагов, активность этих клеток связана с продукцией цитокинов: IL-10, IL-5, IL-4. Под их влиянием происходит изменение липидного профиля, проницаемость эндотелия и, как вариант, формирование у части пациентов хронической крапивницы. Эти результаты согласуются с повышением IL-10 в исследуемой группе.

Показано, что при ХК развивается выраженный IFN-дефицит, особенно продукции биологически активного IFN $\gamma$  лейкоцитами крови. Возможно, дефекты врожденного иммунитета являются одной из причин возникновения ХК. Известно, что длительная персистенция вирусов приводит к вторичному иммунодефициту, вместе с тем в свою очередь вторичный иммунодефицит способствует активации самих вирусов [3]. Так или иначе, в патогенезе заболевания иммунокомпетентность организма больного имеет большое значение. На фоне IFN-дефицита могут чаще возникать обострения ХК. Как выяснилось, в анамнезе пациентов с ХК имеется чаще всего персистирующая герпесвирусная инфекция, которая может приводить организм больного в состояние IFN-иммунодефицита. Вирусы семейства *Herpesviridae* способны влиять на нормальное функционирование регуляторных Treg-клеток, утяжеляя течение основного заболевания.

Регуляция синтеза интерферонов является одним из важных направлений формирования



полноценного иммунного ответа. Продукция  $IFN\gamma$  Th1- и NK-клетками осуществляется благодаря стимуляции так называемыми  $IFN\gamma$ -индуцирующими цитокинами, такими как IL-12, IL-2 и  $TNF\alpha$ . Повышенные уровни интерферонов лямбда предполагают связь ХК с хроническим воспалительным процессом. Отмечено, что белки Treg цитокинов выявлены в сыворотке крови пациентов с ХК в 19-85% случаев.

## Заключение

1. В подгруппе пациентов с хронической крапивницей и ожирением уровень общего билирубина и активность АСТ в сыворотке крови статистически значимо выше ( $p = 0,026$  и  $p = 0,024$ ) соответственно, в сравнении с контрольной группой.

2. В подгруппах пациентов с хронической крапивницей и ожирением и пациентов с хронической крапивницей и нормальной массой тела уровень витамина D в сыворотке крови статистически значимо ниже ( $p = 0,003$  и  $p = 0,003$ ) соответственно, в сравнении с контрольной группой.

3. Обнаружена прямая зависимость между уровнем общего билирубина и активностью АЛТ, а также обратная зависимость между уровнем общего билирубина и концентрацией IL-19 в под-

группе пациентов с хронической рецидивирующей крапивницей с коморбидным ожирением (ИМТ > 27). Обнаружена прямая зависимость между уровнем общего билирубина и концентрациями IL-12 p40, IL-20, IL-28B/ $IFN\lambda 2$ , IL-35 в подгруппе пациентов с хронической крапивницей и нормальной массой тела.

4. Проведено исследование спектра выявления потенциальных биомаркеров: T-регуляторных IL и  $IFN$ , как провоспалительных цитокинов, а также изучение биологической активности  $IFN$  лейкоцитами крови, как показателей врожденного иммунитета. Показан значительно сниженный потенциал врожденного иммунитета при ХК. Крайне важно выявить такие биомаркеры, по которым можно установить «эндотип» заболевания, классифицировать тяжесть развития болезни и эффективность применяемой терапии. Требуется большее количество клинических образцов для получения более информативной картины.

Изучение особенностей продукции Treg-цитокинов при хронической крапивнице дает возможность обнаружения биомаркеров, которые могли бы помочь клиницистам в постановке правильного диагноза, описания тяжести заболевания, прогноза ответа на определенную терапию.

## Список литературы / References

1. Голубчикова Р.Н., Данилычева И.В., Реброва О.Ю. Ретроспективный анализ анамнестических и клинико-лабораторных данных больных хронической идиопатической крапивницей // Российский аллергологический журнал, 2011. № 4. С. 23-33. [Golubchikova R.N., Danilycheva I.V., Rebrova O.Yu. Retrospective analysis of anamnestic and clinical and laboratory data in patients with chronic idiopathic urticaria. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergology Journal*, 2011, no. 4, pp. 23-33. (In Russ.)]
2. Дутова С.В., Саранчина Ю.В., Килина О.Ю., Ханарин Н.В., Кулакова Т.С., Евельсон Ю.А. Интерлейкин 19: роль в атерогенезе и воспалительных процессах, перспективы использования (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий, 2019. Т. 26, № 3. С. 68-74. [Dutova S.V., Saranchina Yu.V., Kilina O.Yu., Khanarin N.V., Kulakova T.S., Evelson Yu.A. Interleukin 19: role in atherogenesis and inflammatory processes, prospects for use (literature review). *Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij = Journal of New Medical Technologies*, 2019, Vol. 26, no. 3, pp. 68-74. (In Russ.)]
3. Ершов Ф.И., Оспельникова Т.П. Современный арсенал антигерпетических лекарственных средств // Инфекции и антимикробная терапия, 2001. Т. 3, № 4. С. 100-104. [Ershov F.I., Ospelnikova T.P. A modern arsenal of antiherpetic drugs. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya = Infections and Antimicrobial Therapy*, 2001, Vol. 3, no. 4, pp. 100-104. (In Russ.)]
4. Оспельникова Т.П., Колодяжная Л.В., Табаков В.Ю., Ершов Ф.И. Способ определения продукции интерферонов как параметров врожденного иммунитета. Патент на изобретение РФ № 2657808 от 10.07.2017, опубликован: 15.06.2018. [Ospelnikova T.P., Kolodyazhnaya L.V., Tabakov V.Yu., Ershov F.I. Method for determining the production of interferons as parameters of innate immunity. Patent for invention of the Russian Federation No. 2657808 dated 07/10/2017, published: 06/15/2018].
5. Bracken S.J., Abraham S., MacLeod A.S. Autoimmune theories of chronic spontaneous urticaria. *Front. Immunol.*, 2019, Vol. 10, 627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627.
6. Esser N., Legrand-Poels S., Piette J., Scheen A.J., Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2014, Vol. 105, no. 2, pp. 141-150.

7. Feng H., Feng J., Zhang Z., Xu Q., Hu M., Wu Y., Lu Y. Role of IL-9 and IL-10 in the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria through the JAK/STAT signalling pathway. *Cell Biochem. Funct.*, 2020, Vol. 38, no. 4, pp. 480-489.
8. Folci M., Heffler E., Canonica G.W., Furlan R., Brunetta E. Cutting edge: biomarkers for chronic spontaneous urticaria. *J. Immunol. Res.*, Vol. 2018, 5615109. doi: 10.1155/2018/5615109.
9. Haynes B., Soderberg K.A., Fauci A.S. The immune system in health and disease. Harrison's principles of internal medicine. In: Jameson J., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Loscalzo J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19<sup>th</sup> ed. McGraw Hill Education, 2015.
10. Hillyer P., Mane V.P., Schramm L.M., Puig M., Verthelyi D., Chen A., Zhao Z., Navarro M.B., Kirschman K.D., Bykadi S., Jubin R.G., Rabin R.L. Expression profiles of human interferon-alpha and interferon-lambda subtypes are ligand- and cell-dependent. *Immunol. Cell Biol.*, 2012, Vol. 90, no. 8, pp. 774-783.
11. Liu Y., Xu D., Yin C., Wang S., Wang M., Xiao Y. IL-10/STAT3 is reduced in childhood obesity with hypertriglyceridemia and is related to triglyceride level in diet-induced obese rats. *BMC Endocr. Disord.*, 2018, Vol. 18, no. 1, 39. doi: 10.1186/s12902-018-0265-z.
12. Mathian A., Mouries-Martin S., Dorgham K., Devilliers H., Yssel H., Garrido Castillo L., Cohen-Aubart F., Haroche J., Hié M., Pineton de Chambrun M., Miyara M., Pha M., Rozenberg F., Gorochov G., Amoura Z. Ultrasensitive serum interferon- $\alpha$  quantification during SLE remission identifies patients at risk for relapse. *Ann. Rheum. Dis.*, 2019, Vol. 78, no. 12, pp. 1669-1676.
13. Wang T., He C. Pro-inflammatory cytokines: The link between obesity and osteoarthritis. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2018, Vol. 44, pp. 38-50.

---

**Авторы:**

**Оспельникова Т.П.** — к.м.н., заведующая лабораторией интерферонов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Денисов А.А.** — д.м.н., профессор кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

**Черевко Н.А.** — д.м.н., профессор кафедры иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; директор МО «Центр Семейной Медицины», г. Томск, Россия

**Кузьмина В.В.** — младший научный сотрудник лаборатории интерферонов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

**Дмитрук В.С.** — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

**Нагайцева Д.С.** — лаборант МО «Центр Семейной Медицины», г. Томск, Россия

**Каргов И.С.** — к.х.н., специалист по продукции — протеомика, Bio-Rad Laboratories, Москва, Россия

**Authors:**

**Ospelnikova T.P.**, PhD (Medicine), Head, Laboratory of Interferons, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Denisov A.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Allergology and Immunology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

**Cherevko N.A.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Allergology and Immunology, Siberian State Medical University; Director, Center of Family Medicine, Tomsk, Russian Federation

**Kuzmina V.V.**, Junior Research Associate, Laboratory of Interferons, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

**Dmitruk V.S.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

**Nagaitseva D.S.**, Laboratory Assistant, Center of Family Medicine, Tomsk, Russian Federation

**Kargov I.S.**, PhD (Chemistry), Proteomics Product Production Specialist in Proteomics, Life Science Group, Moscow, Russian Federation

---

Поступила 05.04.2021

Отправлена на доработку 26.04.2021

Принята к печати 25.06.2021

---

Received 05.04.2021

Revision received 26.04.2021

Accepted 25.06.2021