

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1444>

Некоторые особенности общегематологических показателей и продукции цитокинов, регулирующих воспаление, при аллергическом рините

Н.С. Ираклионова¹, Э.Б. Белан²¹ Волгоградская областная клиническая больница № 1, Волгоград, Российская Федерация² Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ. Аллергический ринит является распространённым IgE-опосредованным заболеванием. В процессе регуляции синтеза IgE могут принимать участие различные механизмы, и немаловажную роль играют цитокины, продуцируемые иммунокомпетентными клетками. Изучение особенностей иммунологической реактивности при сезонном аллергическом рините представляет интерес как с точки зрения получения новых данных о патогенезе заболевания, так и оптимизации лечения больных.

ЦЕЛЬ — изучить особенности цитокинового статуса и общегематологических показателей у пациентов с сезонным аллергическим ринитом вне сезона обострения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В исследование включены 43 взрослых пациента с сезонным аллергическим ринитом (стадия ремиссии); 47 здоровых пациентов составили группу сравнения. В исследование не включались пациенты с наличием круглогодичных симптомов, сенсibilизацией к круглогодичным аллергенам, а также лица, получающие иммунотерапию, имеющие тяжёлую соматическую патологию. Объём лабораторного обследования включал общий анализ крови и определение сывороточной концентрации IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, MCP-1, общего IgE, эозинофильного катионного протеина.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Стадия ремиссии у пациентов с сезонным аллергическим ринитом характеризуется более высокими сывороточными концентрациями общего IgE и IL-8 по сравнению с группой здоровых лиц. Нормальный сывороточный уровень общего IgE у пациентов с сезонным аллергическим ринитом в стадии ремиссии ассоциируется с активацией моноцитарно-макрофагального звена (увеличение сывороточного уровня MCP-1, IL-6, IL-8, абсолютного и относительного количества моноцитов). Напротив, повышенная сывороточная концентрация общего IgE ассоциируется с преимущественными признаками Th2-фенотипа иммунного ответа (увеличение сывороточного уровня IL-4, IL-5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Иммунологическая реактивность пациентов с естественной ремиссией сезонного аллергического ринита имеет черты Th2-фенотипа при повышенном сывороточном уровне IgE и признаки активации моноцитарно-макрофагальной системы — при нормальном.

Ключевые слова: аллергический ринит; цитокины; воспаление

Для цитирования: Ираклионова Н.С., Белан Э.Б. Некоторые особенности общегематологических показателей и продукции цитокинов, регулирующих воспаление, при аллергическом рините // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. 35–43. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1444>

Some features of hematological parameters and production of cytokines regulating inflammation in allergic rhinitis

N.S. Iraklionova¹, E.B. Belan²¹ Volgograd Regional Clinical Hospital № 1, Volgograd, Russian Federation² Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Allergic rhinitis is a common IgE-mediated disease. Multiple mechanisms are involved in the regulation of IgE synthesis, and cytokines produced by immune cells play an important role in this process. In addition, the study of the features of immunological reactivity in seasonal allergic rhinitis is of interest both for getting new data about the pathogenesis of the disease and optimization of the treatment.

AIMS: This study aimed to determine the cytokine status and hematological parameters in patients with seasonal allergic rhinitis outside the exacerbation period.

MATERIALS AND METHODS: This study included 43 adult patients with seasonal allergic rhinitis (remission stage) and compared them with 47 healthy individuals. Patients with perennial symptoms and/or sensitization to perennial allergens were excluded. Complete blood cell count and serum interleukin (IL)-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), total immunoglobulin (Ig) E, and eosinophil cationic protein levels were measured.

RESULTS: The remission stage in patients with seasonal allergic rhinitis is characterized by higher serum levels of total IgE and IL-8 compared with the healthy group. The normal serum total IgE level of patients with seasonal allergic rhinitis in remission is associated with activation of the monocyte–macrophage link (increased serum levels of MCP-1, IL-6, IL-8, and absolute and relative numbers of monocytes). Increased serum total IgE level is associated with the predominant signs of the Th2 phenotype of the immune response (increased serum levels of IL-4 and IL-5).

CONCLUSIONS: The immune reactivity of patients with natural remission of seasonal allergic rhinitis is characterized by Th2 phenotype features if the serum level of IgE is increased and features of activation of monocyte–macrophage system if the level of IgE is normal.

Keywords: allergic rhinitis; cytokines; inflammation

For citation: Iraklionova NS, Belan EB. Some features of hematological parameters and production of cytokines regulating inflammation in allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):35–43. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1444>

Статья поступила 11.04.2021
Received: 11.04.2021

Принята к печати 02.09.2021
Accepted: 02.09.2021

Опубликована 15.09.2021
Published: 15.09.2021

Обоснование

Аллергический ринит (АР) является заболеванием, опосредованным реакцией гиперчувствительности немедленного типа. Вместе с тем множественность клеток-участников процесса и регуляторных цитокинов способствуют формированию индивидуальных особенностей заболевания. Более того, К. König с соавт. [1] показано, что обострение сезонного и круглогодичного ринита связано с различным синтезом регуляторных цитокинов.

Аллергическое воспаление представляет собой сложную систему взаимодействия между эффекторными клетками, их медиаторами, цитокинами и структурными компонентами дыхательных путей [2]. При выполнении настоящей работы мы исходили из предположения существования возможных исходных различий в показателях вне периода специфической активации иммунной системы (до начала периода палинации значимых растений, период естественной ремиссии сезонного АР).

Несмотря на то, что АР является заболеванием, обусловленным реакцией гиперчувствительности 1-го типа, у значительной части пациентов сывороточный уровень общего IgE остаётся в пределах физиологических значений. В этой связи в сравнительном аспекте нами были изучены особенности общегематологической картины и цитокинового статуса пациентов с сезонным АР (САР), имеющих различный уровень концентрации общего сывороточного IgE. Исследование интересно как с точки зрения патофизиологии АР, так и с позиций оптимизации ведения больных с коморбидной патологией, определения прогноза аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) и других аспектов. В частности, имеются данные о достоверных различиях некоторых показателей в начале АСИТ и в динами-

ке, ассоциируемых с различным эффектом лечения впоследствии [3].

Цель — изучение особенностей цитокинового статуса и общегематологических показателей у пациентов с САР вне сезона обострения.

Материал и методы

Дизайн исследования

Обсервационное одномоментное исследование в параллельных группах.

Критерии соответствия

В исследование включали пациентов с САР в стадии ремиссии. Диагноз устанавливали в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению аллергического ринита (2018) [4].

Критерии включения: возраст пациентов от 18 до 40 лет; наличие подтверждённого диагноза «аллергический ринит» в стадии ремиссии (вне сезона пыления); письменное согласие пациентов на исследование.

Критерии невключения: наличие круглогодичных симптомов ринита и/или сенсibilизации, в том числе латентной, к бытовым, грибковым, эпидермальным аллергенам; получение пациентами АСИТ; тяжёлые соматические заболевания в анамнезе (тяжёлые сердечно-сосудистые заболевания, почечная и/или печёночная недостаточность, онкологические заболевания); паразитарные инвазии, грибковые инфекции; аутоиммунные заболевания; хронические воспалительные заболевания; данные о пищевой или лекарственной непереносимости в анамнезе; менее 30 дней после острых воспалительных заболеваний; пациенты из незащищённых групп (инвалиды, больные с когнитивными наруше-

ниями, лица, находящиеся в специализированных лечебных учреждениях); отказ пациента от участия в исследовании.

В группу сравнения включали здоровых индивидуумов в возрасте от 18 до 40 лет.

Критерии включения: отсутствие жалоб на момент обращения; отсутствие заболеваний в течение 3 мес и более; отсутствие приёма иммуностимулирующих препаратов; отсутствие вакцинации в течение 6 мес и более.

Критерии невключения: паразитарные инвазии, грибковые инфекции; аутоиммунные заболевания; хронические воспалительные заболевания; аллергические заболевания и данные о пищевой или лекарственной непереносимости в анамнезе.

Условия проведения

В основу работы положены клинические и лабораторные исследования, выполненные на базах государственного учреждения здравоохранения «Клинико-диагностическая поликлиника № 2» (Волгоград) и клинико-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Волгоградская областная клиническая больница № 1» (Волгоград).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в период 2017–2019 гг., при этом пациенты проходили обследование только с ноября по февраль (в каждый из представленных годов).

Описание медицинского вмешательства

У всех пациентов осуществлялся забор крови в утреннее время (8.00–9.00) натощак из локтевой вены квалифицированным медицинским персоналом.

Основной исход исследования

Всем пациентам проведены следующие лабораторные исследования: общий анализ крови и определение концентрации IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, MCP-1, общего IgE, эозинофильного катионного протеина (Eosinophil cationic protein, ECP) в сыворотке крови.

Анализ в подгруппах

Из числа пациентов, включённых в исследование, были сформированы 2 группы — с САР и без признаков аллергопатологии. Группа пациентов с САР была разделена на 2 подгруппы в зависимости от сывороточного уровня общего IgE: с нормальным ($\text{IgE} \leq 87 \text{ МЕ/мл}$) и повышенным ($\text{IgE} > 87 \text{ МЕ/мл}$) уровнем.

Методы регистрации исходов

Показатели общего анализа крови определяли на гематологическом анализаторе ADVIA 2120 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., США).

Содержание IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, MCP-1 (реагенты ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, Россия; чувствительность метода, соответственно, 0,4; 0,5; 2,0; 1,0; 2,0; 15,0 пг/мл), IL-5 (реагенты Bender MedSystems GmbH, Вена, Австрия; чувствительность метода, 1,5 пг/мл), общего IgE и ECP (реагенты Siemens Healthcare Diagnostics Products Ltd., Великобритания; чувствительность метода, соответственно, 1,0 МЕ/мл и 0,2 нг/мл) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено региональным исследовательским этическим комитетом (протокол № 257-2016, заседание РИЭК от 01 апреля 2016). В ходе исследования получено информированное согласие пациентов по установленной форме.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Статистическую обработку данных проводили общепринятыми методами с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Шапиро–Уилка. Распределение показателей считали нормальным при уровне значимости $p > 0,05$.

Для количественной характеристики показателей использовали среднее арифметическое значение (M) и среднеквадратическое отклонение (SD) при нормальном распределении показателя; медиану с интерквартильным размахом (Me [Q1; Q3]) при распределении показателя, отличающемся от нормального.

Для оценки достоверности различий между группами использовали t-критерий Стьюдента (для сравнения средних значений изучаемого признака в несвязанных группах при нормальном распределении показателей и при соблюдении условия равенства дисперсий) и критерий Краскела–Уоллиса (для сравнения средних значений изучаемого признака в несвязанных группах при непараметрическом распределении показателей). Статистическая значимость оценивалась относительно уровня $p < 0,05$.

Для оценки взаимосвязи между двумя переменными использовали корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции Спирмена (r). Статистически значимым отличием коэффициента r от 0 признавали уровень $p < 0,05$.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 90 пациентов. Средний возраст пациентов составил $29,0 \pm 6,79$ лет. В группу обследованных вошли лица обоего пола: 64 женщины (71,1%) и 26 мужчин (28,9%).

В группу АР вошли 43 пациента с САР в стадии ремиссии. Группа была сформирована из числа пациентов, которым по результатам обследования у врача аллерголога-иммунолога был поставлен диагноз «Аллергический ринит, вызванный пылью растений».

Группа сравнения ($n=47$) была сформирована из числа здоровых лиц, проходящих медицинский осмотр или обращавшихся по поводу вакцинации против гриппа.

Пациенты во всех группах были сопоставимы между собой по возрасту и полу.

Основные результаты исследования

В ходе исследования было показано, что пациенты с САР в стадии ремиссии характеризовались более высокими значениями общего IgE (табл. 1).

Отличия пациентов с САР от здоровых лиц касались не только сывороточного уровня общего IgE, что объяснимо с позиций природы заболевания, но также и более низкого в физиологических пределах количества лейкоцитов и нейтрофилов при более высоком уровне ИЛ-8, выходящем в 83,7% случаев за пределы референтного интервала. Наши предположения о возможных причинах данного явления приведены ниже.

На втором этапе работы мы провели сравнительный анализ изучаемых показателей у пациентов с САР в зависимости от уровня общего IgE (табл. 2).

По уровню ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10 в сыворотке крови пациенты с САР были сопоставимы с группой сравнения ($p < 0,05$), однако при повышенных значениях

Таблица 1. Особенности общего анализа крови и цитокинового статуса у пациентов с сезонным аллергическим ринитом в стадии ремиссии

Table 1. Features of complete blood cell count and cytokine status of patients with seasonal allergic rhinitis in remission

Показатель, единица измерения	Референтный интервал	Группа сравнения	Группа АР	<i>p</i>	
Общий IgE, МЕ/мл	0–87	24,7 [17,30; 41,20]	83,0 [38,10; 156,70]*	0,001	
ИЛ-4, пг/мл	0–4	1,5 [0,01; 7,20]	4,2 [0,10; 6,10]	0,683	
ИЛ-5, пг/мл	Производителем не указан	2,7 [1,50; 3,90]	3,2 [2,20; 5,10]	0,175	
ИЛ-6, пг/мл	0–10	0,3 [0,01; 0,50]	0,4 [0,09; 2,40]	0,326	
ИЛ-8, пг/мл	0–10	6,3 [4,10; 8,40]	52,7 [11,90; 85,40]*	0,001	
ИЛ-10, пг/мл	0–31	14,9 [6,40; 36,00]	33,7 [12,80; 136,90]	0,070	
ИЛ-18, пг/мл	0–261	163,4 [89,60; 251,60]	241,9 [116,10; 302,10]	0,401	
МСР-1, пг/мл	74–760	165,3 [101,40; 213,80]	155,3 [123,50; 252,60]	0,639	
ЕСР, нг/мл	0–24	10,0 [8,00; 19,00]	12,0 [8,00; 24,00]	0,701	
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	3,5–5,2	4,3 \pm 0,44	4,4 \pm 0,44	0,459	
Гемоглобин, г/л	110–150	131,0 \pm 15,20	129,9 \pm 17,34	0,881	
Гематокрит, %	33–57	37,2 \pm 4,42	38,0 \pm 5,30	0,184	
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	150–400	245,3 \pm 53,00	261,8 \pm 59,51	0,159	
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	3,8–8,6	6,5 \pm 1,68	5,4 \pm 1,49*	0,002	
Нейтрофилы	%	40–70	67,4 [62,30; 72,30]	60,8 [55,10; 70,30]	0,147
	$\times 10^9/л$	1,80–7,70	4,1 [3,38; 5,31]	3,0 [2,61; 3,88]*	0,003
Лимфоциты	%	19–39	25,3 [20,40; 28,40]	28,1 [23,00; 35,90]	0,132
	$\times 10^9/л$	1,00–4,50	1,6 [1,31; 1,86]	1,5 [1,08; 2,02]	0,614
Моноциты	%	3–12	6,7 [4,50; 9,80]	6,3 [4,00; 8,40]	0,235
	$\times 10^9/л$	0–0,80	0,5 [0,26; 0,59]	0,3 [0,22; 0,45]	0,203
Эозинофилы	%	1–7	1,0 [0,40; 2,00]	1,1 [0,30; 2,60]	0,645
	$\times 10^9/л$	0–0,50	0,1 [0,02; 0,12]	0,1 [0,01; 0,15]	0,952
Базофилы	%	0–1	0,2 [0,10; 0,40]	0,2 [0,10; 0,40]	0,674
	$\times 10^9/л$	0–0,20	0,01 [0,01; 0,03]	0,01 [0,01; 0,02]	0,303
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	2–12	7,0 [4,00; 11,00]	6,0 [4,00; 10,00]	0,691	

Примечание. * Статистически значимые различия ($p < 0,05$). АР — аллергический ринит. Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. * Statistically significant differences ($p < 0.05$). АР — allergic rhinitis. Statistically significant differences are in bold.

Таблица 2. Особенности общего анализа крови и цитокинового статуса пациентов с сезонным аллергическим ринитом в зависимости от сыровоточного уровня IgE**Table 2. Features of complete blood cell count and cytokine status of patients with seasonal allergic rhinitis from the serum IgE level**

Показатель, единица измерения	Подгруппа 1 <i>n</i> =23		Подгруппа 2 <i>n</i> =20		<i>p</i>
	IgE ≤87 МЕ/мл		IgE >87 МЕ/мл		
IL-4, пг/мл	1,1 [0,01; 5,80]		5,3 [4,70; 6,80]*		0,034
IL-5, пг/мл	2,7 [2,05; 3,60]		4,2 [2,60; 6,20]*		0,028
IL-6, пг/мл	0,4 [0,30; 8,10]		0,3 [0,01; 0,40]*		0,030
IL-8, пг/мл	55,9 [16,80; 85,40]		19,7 [11,30; 49,10]*		0,047
IL-10, пг/мл	23,5 [11,30; 40,50]		39,1 [20,90; 59,30]*		0,024
IL-18, пг/мл	274,1 [120,10; 312,60]		182,3 [116,10; 289,20]		0,436
МСР-1, пг/мл	189,4 [135,80; 305,90]		146,3 [116,40; 159,55]*		0,032
ЕСР, нг/мл	10,5 [4,50; 16,50]		12,0 [9,00; 15,00]		0,093
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,4±0,37		4,3±0,52		0,401
Гемоглобин, г/л	133,6±10,97		125,7±22,14		0,279
Гематокрит, %	39,8±3,31		36,1±6,47*		0,026
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	280,1±60,66		244,2±47,49*		0,044
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	5,4±1,29		5,4±1,74		0,480
Нейтрофилы	%	60,3 [55,10; 69,90]	67,9 [55,15; 72,75]		0,450
	×10 ⁹ /л	3,3 [2,42; 3,88]	3,0 [2,81; 4,05]		0,846
Лимфоциты	%	28,6 [25,50; 35,90]	26,0 [22,20; 36,85]		0,543
	×10 ⁹ /л	1,5 [1,31; 1,95]	1,5 [1,00; 2,09]		0,836
Моноциты	%	7,6 [6,30; 9,00]	4,7 [3,65; 6,05]*		0,003
	×10 ⁹ /л	0,4 [0,27; 0,48]	0,2 [0,16; 0,33]*		0,005
Эозинофилы	%	1,5 [0,20; 3,80]	0,7 [0,30; 1,95]		0,559
	×10 ⁹ /л	0,09 [0,01; 0,16]	0,03 [0,01; 0,09]		0,450
Базофилы	%	0,3 [0,10; 0,40]	0,2 [0,10; 0,35]		0,575
	×10 ⁹ /л	0,01 [0,01; 0,02]	0,01 [0,01; 0,02]		0,422
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	6,00 [4,00; 10,00]		6,00 [4,00; 12,00]		0,756

Примечание. * Статистически значимые различия ($p < 0,05$). Полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

Note. * Statistically significant differences ($p < 0.05$). Statistically significant differences are in bold.

общего IgE в этой же группе системное содержание перечисленных цитокинов было почти в 2 раза выше, чем при нормальном уровне IgE. В то же время уровень IL-6 и IL-8 при повышенных значениях общего IgE был заметно ниже, чем при его нормальном уровне.

Также достоверно более низкое количество тромбоцитов и моноцитов (как абсолютное, так и относительное количество) отмечалось при повышенном уровне общего IgE в сыворотке крови, чем при значениях данного показателя в пределах референтного интервала.

У пациентов с IgE >87 МЕ/мл определяемые значения IL-4 в сыворотке крови во всех случаях превышали верхнюю границу референтного интервала (рис. 1). Аналогичная закономерность имела место и со стороны IL-5 (рис. 2).

При анализе уровня IL-10 оказалось, что более высокие значения уровня IgE ассоциировались также с более высокими значениями данного цитокина (рис. 3), однако наибольшие различия были выявлены для соотношения IL-10/IL-4 (рис. 4), которые в этой подгруппе пациентов были ниже на несколько порядков.

Дополнительные результаты исследования

Возраст и спектр сенсibilизации были сопоставимыми между группами [5].

В процессе изучения иммунологических особенностей пациентов с АР были проанализированы корреляционные связи сыровоточного уровня некоторых цитокинов между собой и с общегематологическими показателями. В процессе работы оказалось, что при АР они носят разный характер при нормальном и повышенном уровне IgE.

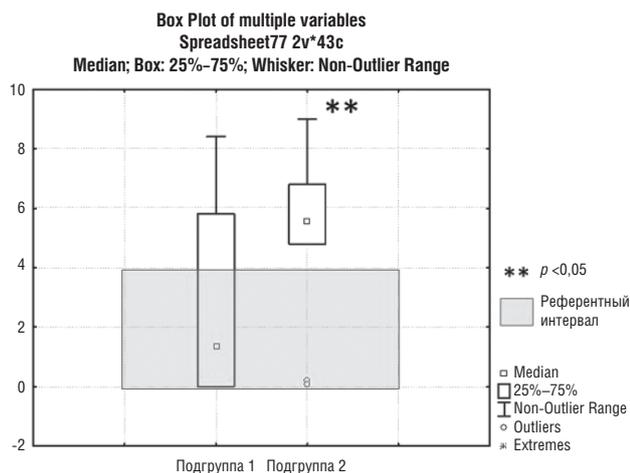


Рис. 1. Сывороточный уровень IL-4 при нормальном и повышенном уровне общего IgE.

Fig. 1. Serum IL-4 level with normal and elevated level of total IgE.

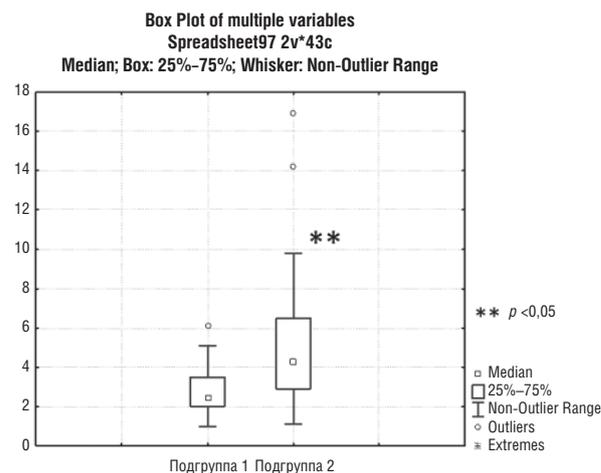


Рис. 2. Сывороточный уровень IL-5 при нормальном и повышенном уровне общего IgE.

Fig. 2. Serum IL-5 level with normal and elevated level of total IgE.

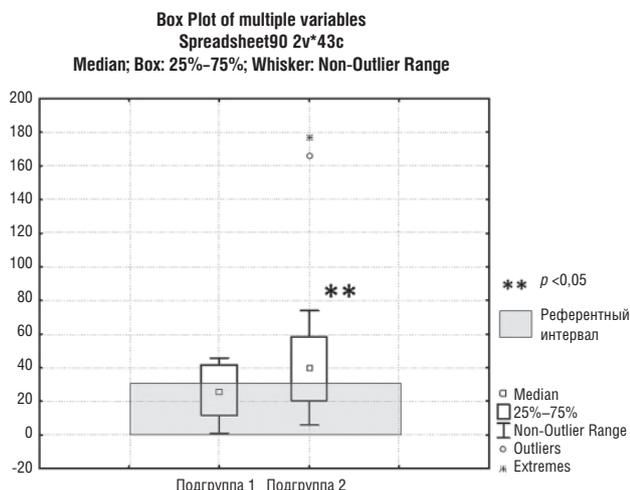


Рис. 3. Сывороточный уровень IL-10 при нормальном и повышенном уровне общего IgE.

Fig. 3. Serum IL-10 level with normal and elevated level of total IgE.

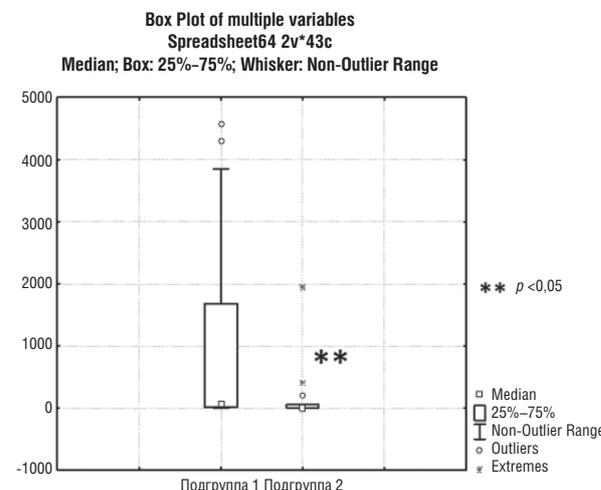


Рис. 4. Соотношение IL-10/IL-4 при нормальном и повышенном уровне общего IgE.

Fig. 4. IL-10/IL-4 ratio with normal and elevated level of total IgE.

В целом наибольшее количество связей отмечено у МСР-1. Так, при IgE ≤87 МЕ/мл уровень МСР-1 имел отрицательную связь средней силы с абсолютным количеством нейтрофилов (r=-0,48), лимфоцитов (r=-0,43), моноцитов (r=-0,43) и положительную — с IL-5 (r=0,43). В то же время при IgE >87 МЕ/мл связь между МСР-1 имела место только с IL-5 (r=-0,52), но отмечены корреляции с IL-8 (r=0,46) и относительным количеством базофилов (r=-0,43). Близкие к достоверным значения определялись также с общим количеством лейкоцитов в первом случае (r=-0,42) и абсолютным количеством базофилов (r=-0,41) — во втором.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений не отмечено.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Множественность механизмов, вовлечённых в формирование и поддержание аллергического воспаления, позволяет предположить наличие некоторых патогенетических различий, обуславливающих впоследствии особенности клинических проявлений.

Обсуждение основного результата исследования

Результаты, полученные в ходе корреляционного анализа общегематологических и цитокиновых показателей у пациентов с САР, согласуются с имеющимися данными о том, что в формирование аллергического фенотипа у пациентов с АР вовлечены различные механизмы. Так, в исследовании К. König с соавт. [1] пациенты с САР имели в назаль-

ном секрете повышенный уровень MCP-1 и ECP, в то время как уровень GM-CSF, G-CSF, IL-1 β и IL-6 не отличался от такового в контрольной группе. При этом повышенный уровень IL-5, эотаксина, MIP-1 α и IL-17, а также снижение уровня IL-10 и IL-12 относительно контроля имели место только при сезонной форме заболевания.

В ходе нашей работы были изучены цитокины с фокусом на цитокины, регулирующие фенотип Т-клеточного ответа [Th2 (IL-4), Treg (IL-10), Th1 (IL-18)]; цитокины, стимулирующие и активирующие воспалительные клетки (IL-5 и IL-6); хемокины (IL-8, MCP-1) [1].

Обсуждая результаты настоящего исследования, мы не склонны рассматривать естественную ремиссию САР как состояние своеобразного абсолютного иммунологического покоя. Отсутствие сенсibilизации к круглогодичным аллергенам у наших пациентов (критерий невключения) при постоянной экспозиции к ним, вероятнее всего, связано не только с биологическими свойствами аллергенов различных групп, но и с определённым состоянием гомеостатических механизмов пациентов.

Хорошо известно, что IL-4 как один из основных факторов, регулирующих синтез IgE, синтезируется Th2-лимфоцитами и другими клетками, принимающими участие в формировании аллергического воспаления (тучные клетки, эозинофилы, базофилы). Его функции заключаются также в активации и поддержании дифференцировки Т-хелперов в Th2-клетки и миграции Т-лимфоцитов и эозинофилов в очаг аллергической реакции [6].

В ходе работы было отмечено, что сывороточный уровень IL-4 в группе АР по сравнению с группой здоровых лиц не был повышен. Очевидно, что в поддержании секреции IgE играют роль не только IL-4, являющиеся кофактором пролиферации покоящихся В-лимфоцитов и индуцирующие в них синтез IgE и IgG4 [7], но и другие механизмы, что согласуется со значительно более низким соотношением IL-10/IL-4 во 2-й подгруппе.

Известно, что IL-8 обладает IL-4-независимой способностью ограничивать синтез IgE [8], вероятно, за счёт прямого воздействия на В-клетки, и повышение его продукции можно рассматривать в качестве компенсаторного механизма. Это согласуется с положительной корреляционной связью ($r=0,46$) сывороточных уровней IL-8 и IgE при повышенных значениях последнего. Так, в группе пациентов с САР имело место увеличение уровня IL-8 (повышенные значения в подгруппе 1 встречались в 95,5% случаев, в подгруппе 2 — в 84,6%). Эти данные согласуются с результатами, свидетельствующими о том, что нормальный уровень общего IgE ассоциируется с более высоким, хотя и в норматив-

ных пределах уровнем моноцитарных показателей в целом (MCP-1, абсолютным и относительным количеством моноцитов, IL-6 и IL-8).

Известно, что моноцитарно-макрофагальной системе отводится значительная роль в поддержании гомеостаза организма, при этом обнаруживается реакция моноцитов на минимальные изменения состояния организма, характерные для ранних стадий различных заболеваний [9]. Для имеющих преимущественно моноцитарно-макрофагальное происхождение IL-6 и IL-8 были также характерны более высокие значения при нормальном уровне IgE. При этом если уровень IL-6 в обеих подгруппах не выходил за пределы референтных значений, то IL-8 во 2-й подгруппе (IgE >87 МЕ/мл) превышал его в большинстве случаев. Не исключено, что более низкий уровень IgE в подгруппе 1 связан именно с более высоким уровнем последнего (см. выше) [10].

Связь IL-6 с Th1-фенотипом иммунного ответа подчёркивается в нескольких исследованиях [11, 12], при этом считается, что IL-6 предотвращает функциональное «перегревание» макрофагов и, следовательно, их декомпенсацию [13]. В то же время MCP-1, с одной стороны, будучи хемоаттрактантом, индуктором и одновременно продуктом моноцитов, вовлечённых в Th1-зависимые процессы, с другой стороны, индуцирует синтез IL-4 и способствует сдвигу фенотипа иммунного ответа в сторону Th2-варианта, способствуя поддержанию Т-клеточного ответа в сбалансированном состоянии [14].

Неожиданный факт более высокого количества тромбоцитов у пациентов с нормальным уровнем IgE объясняется тем, что рецепторы на тромбоцитах есть как к IL-6, так и к IL-8 [15], а кроме того, оба цитокина участвуют в индукции фактора активации тромбоцитов [13].

Таким образом, нормальный уровень IgE у пациентов с САР в стадии ремиссии ассоциируется с преимущественными признаками активации моноцитарно-макрофагальной системы, повышенные значения — с более выраженными признаками Th2-фенотипа.

Изучение особенностей аллергического воспаления при АР представляет интерес не только с точки зрения патогенеза заболевания, но и, возможно, подходов к проведению АСИТ. Основываясь на полученных данных, нельзя исключить того, что в формирование иммунологической толерантности к значимым аллергенам в процессе АСИТ у пациентов с разной концентрацией IgE могут вовлекаться различные процессы. Так, можно предположить, что отсутствие сенсibilизации к круглогодичным аллергенам у пациентов 2-й подгруппы в большей степени связано с повышенной продукцией IL-10, а в 1-й подгруппе — с меньшей выраженностью Th2-фенотипа иммунного ответа.

Результаты нашего исследования согласуются с полученными ранее данными [3] в том, что АСИТ у детей с поливалентной сенсibilизацией была менее эффективной при меньшем количестве лейкоцитов, IL-8 и sIL-2R, но более высоких значениях IL-4, IL-5 и базофилов в начале лечения, а на 7-й день лечения — при большем количестве эозинофилов и меньшем — моноцитов (при этом все клеточные показатели не выходили за пределы нормативных значений). Дальнейшая динамика как общегематологических, так и цитокиновых показателей также имела различия у больных с различным эффектом лечения впоследствии [16].

Ограничения исследования

В связи с тем, что при планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался, полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

Заключение

Разный уровень общего IgE у пациентов с ремиссией САР, возможно, связан с различным состоянием механизмов, поддерживающих гомеостаз. Так, при значениях IgE ≤ 87 МЕ/мл более выражены механизмы, связанные с моноцитарно-макрофагальным звеном, при более высоких значениях общего IgE — с Th2-фенотипом иммунного ответа при повышении продукции IL-10. Возможно, разный уровень IgE при этом является вторичным по отношению к этим механизмам.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Н.С. Ираклионова, Э.Б. Белан — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных; Н.С. Ираклионова — сбор и обработка материала, написание текста; Э.Б. Белан — редактирование. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям

ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. N.S. Iraklionova, E.B. Belan conceptualized and designed the study, conducted the statistical analyses; N.S. Iraklionova contributed to data collection, interpreted the results, drafted the manuscript; E.B. Belan edited the draft of the manuscript. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. König K., Klemens C., Eder K., et al. Cytokine profiles in nasal fluid of patients with seasonal or persistent allergic rhinitis // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015. Vol. 11, N 1. P. 26. doi: 10.1186/s13223-015-0093-x
2. Гушин И.С., Курбачева О.М. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. Москва: Фармарус Принт Медиа, 2010. 228 с.
3. Садчикова Т.Л. Аллергенспецифическая иммунотерапия в первичной профилактике бронхиальной астмы у детей с поливалентной сенсibilизацией: Дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2009. 123 с.
4. Ильина Н.И., Курбачева О.М., Павлова К.С., Польшнер С.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению аллергического ринита. Москва: Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018. 23 с.
5. Ираклионова Н.С., Белан Э.Б., Туркина С.В., и др. Особенности пыльцевой сенсibilизации при коморбидности сезонного аллергического ринита и воспалительных заболеваний верхнего отдела желудочно-кишечного тракта // *Российский аллергологический журнал.* 2020. Т. 17, № 3. С. 57–63. doi: 10.36691/RJA1371
6. Бойцова Е.А., Азимуродова Г.О., Косенкова Т.В. Интерлейкин 4. Биологические функции и клиническое значение в развитии аллергии (научный обзор) // *Профилактическая и клиническая медицина.* 2020. № 2. С. 70–79.
7. Kratzer B., Pickl W.F. Years in review: recent progress in cellular allergy // *Int Arch Allergy Immunol.* 2016. Vol. 169, N 1. P. 1–12. doi: 10.1159/000444753
8. Kimata H., Yoshida A., Ishioka C., et al. Interleukin 8 (IL-8) selectively inhibits immunoglobulin E production induced by IL-4 in human B cells // *J Exp Med.* 1992. Vol. 176, N 4. P. 1227–1231. doi: 10.1084/jem.176.4.1227
9. Кжышковска Ю.Г., Грачев А.Н. Маркеры моноцитов и макрофагов для диагностики иммунопатологий // *Патогенез.* 2012. Т. 10, № 1. С. 14–19.
10. Gonza'lez-Quintela A., Vidal C., Lojo S., et al. Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999. Vol. 83, N 1. P. 61–67. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63514-4
11. Tsukamoto H., Senju S., Matsumura K., et al. IL-6-mediated environmental conditioning of defective Th1 differentiation dampens antitumour immune responses in old age // *Nat Commun.* 2015. Vol. 6. P. 6702. doi: 10.1038/ncomms7702

12. Dodge I.L., Carr M.W., Cernadas M., Brenner M.B. IL-6 production by pulmonary dendritic cells impedes Th1 immune responses // *J Immunol*. 2003. Vol. 170, N 9. P. 4457–4464. doi: 10.4049/jimmunol.170.9.4457
 13. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // *Медицинская иммунология*. 2001. Т. 3, № 3. С. 361–368.
 14. Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Мишанина Л.С. Изменения моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 при *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях // *Инфекция и иммунитет*. 2018. Т. 8, № 2. С. 150–156. doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-150-156
 15. Bester J., Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity // *Sci Rep*. 2016. Vol. 6, N 1. P. 32188. doi: 10.1038/srep32188
 16. Садчикова Т.Л., Белан Э.Б., Панина А.А., и др. Роль динамики некоторых биомаркеров аллергического воспаления в прогнозе эффективности аллергенспецифической иммунотерапии // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2014. № 4. С. 65–67.
- REFERENCES
1. König K, Klemens C, Eder K, et al. Cytokine profiles in nasal fluid of patients with seasonal or persistent allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2015;11(1):26. doi: 10.1186/s13223-015-0093-x
 2. Gushchin IS, Kurbacheva OM. Allergy and allergen-specific immunotherapy with. Moscow: Farmarus Print Media; 2010. 228 p. (In Russ).
 3. Sadchikova TL. Allergen-specific immunotherapy in the primary prevention of bronchial asthma in children with polyvalent sensitization [dissertation]. Volgograd; 2009. 123 p. (In Russ).
 4. Ilina NI, Kurbacheva OM, Pavlova KS, Polner SA. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of allergic rhinitis. Moscow: Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists; 2018. 23 p. (In Russ).
 5. Iraklionova NS, Belan EB, Turkina SV, et al. The features of the pollen sensitization in seasonal allergic rhinitis patients with gastrointestinal tract inflammatory diseases comorbidity. *Russian Journal of Allergy*. 2020;17(3):57–63. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1371
 6. Boitsova EA, Azimurodova GO, Kosenkova TV. Interleukin 4. Biological functions and clinical significance in the development of allergy (scientific review). *Preventive and Clinical Medicine*. 2020;(2):70–79. (In Russ).
 7. Kratzer B, Pickl WF. Years in review: recent progress in cellular allergology. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;169(1):1–12. doi: 10.1159/000444753
 8. Kimata H, Yoshida A, Ishioka C, et al. Interleukin 8 (IL-8) selectively inhibits immunoglobulin E production induced by IL-4 in human B cells. *J Exp Med*. 1992;176(4):1227–1231. doi: 10.1084/jem.176.4.1227
 9. Kzhyshkowska JG, Gratchev AN. Markers of monocytes and macrophages for the diagnosis of immunopathology. *Pathogenesis*. 2012;10(1):14–19.
 10. Gonza'lez-Quintela A, Vidal C, Lojo S, et al. Serum cytokines and increased total serum IgE in alcoholics. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(1):61–67. doi: 10.1016/S1081-1206(10)63514-4
 11. Tsukamoto H, Senju S, Matsumura K, et al. IL-6-mediated environmental conditioning of defective Th1 differentiation dampens antitumour immune responses in old age. *Nat Commun*. 2015;6:6702. doi: 10.1038/ncomms7702
 12. Dodge IL, Carr MW, Cernadas M, Brenner MB. IL-6 production by pulmonary dendritic cells impedes Th1 immune responses. *J Immunol*. 2003;170(9):4457–4464. doi: 10.4049/jimmunol.170.9.4457
 13. Chereshevnev VA, Gusev EYu. Immunology of inflammation: the role of cytokines. *Medical Immunology*. 2001;3(3):361–368. (In Russ).
 14. Matveeva LV, Kapkaeva RC, Chudajkin AN, Mishanina LS. Changes monocyte chemoattractants protein-1 in *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal diseases. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018;8(2):150–156. (In Russ). doi: 10.15789/2220-7619-2018-2-150-156
 15. Bester J, Pretorius E. Effects of IL-1 β , IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci Rep*. 2016;6(1):32188. doi: 10.1038/srep32188
 16. Sadchikova TL, Belan EB, Panina AA, et al. Role of the dynamics of some biomarkers of allergic inflammation in the prognosis of the effectiveness of allergen-specific immunotherapy. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2014;(4):65–67. (In Russ).

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:
Ираклионова Наталья Сергеевна;
 адрес: Россия, 400081, Волгоград, ул. Ангарская, д. 13;
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3186-260X>;
 eLibrary SPIN: 9798-6293; e-mail: ins2904@rambler.ru

Соавтор:

Белан Элеонора Борисовна, д.м.н., профессор;
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2674-4289>;
 eLibrary SPIN: 6037-1995;
 e-mail: belan.eleonora@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:
Natalia S. Iraklionova, MD; address: 13, Angarskaya st.,
 400081 Volgograd, Russia;
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3186-260X>;
 eLibrary SPIN: 9798-6293; e-mail: ins2904@rambler.ru

Co-author:

Eleonora B. Belan, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
 ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2674-4289>;
 eLibrary SPIN: 6037-1995;
 e-mail: belan.eleonora@yandex.ru