

Статья поступила в редакцию 21.07.2022 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2022-3-27-29

EDN: QWRLXK

**Информация для цитирования:**

Загрешенко Д.С., Климов В.В., Трофименко Н.А., Дорощеева М.С. ИНТЕРЛЕЙКИН-1В И ИНТЕРЛЕЙКИН-18 В ЭКССУДАТАХ «КОЖНОГО ОКНА» У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ // Медицина в Кузбассе. 2022. №3. С. 27-29.

**Загрешенко Д.С., Климов В.В., Трофименко Н.А., Дорощеева М.С.**

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ГБУЗ Новокузнецкий наркологический диспансер, г. Новокузнецк, Россия  
ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия



## ИНТЕРЛЕЙКИН-1В И ИНТЕРЛЕЙКИН-18 В ЭКССУДАТАХ «КОЖНОГО ОКНА» У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

**Предмет исследования (наблюдения).** Обследовано 26 больных с хронической крапивницей в возрасте от 18 до 45 лет. Контрольную группу составили 25 практически здоровых доноров-добровольцев в возрасте 20-35 лет. На уровне шокового органа (в коже) выявлена локальная гиперпродукция цитокинов, относящихся к суперсемейству интерлейкина (IL)-1, а именно IL-1 $\beta$  и IL-18 у больных хронической рецидивирующей крапивницей в сравнении с контрольной группой.

**Цель исследования** – определить содержание цитокинов в бесклеточной фракции экссудата «кожного окна» у больных с хронической крапивницей.

**Методы исследования.** Для выявления цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 в коже использовался метод «кожного окна» в модификации В.В. Климова и др. (патент № 1534395), а определение их уровня в полученных экссудатах проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Предварительно осуществлялась стандартизация концентрации цитокинов по содержанию общего белка микробиуретовым методом.

**Основные результаты.** У больных с хронической крапивницей наблюдается достоверное повышение уровней провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 на уровне шокового органа (в коже) по сравнению с группой здоровых лиц, что может быть результатом образования мультимолекулярных комплексов (инфламмасом) в разнообразных клетках кожи, задействованных в воспалительном процессе.

**Выводы.** При хронической крапивнице исследование концентраций провоспалительных цитокинов в экссудатах «кожного окна» является очень результативным, поскольку непосредственно на уровне такого «шокового органа», как кожа, становится возможным изучение воспалительной активности и образования инфламмасом.

**Ключевые слова:** хроническая крапивница; цитокины; «кожное окно»; IL-1 $\beta$ ; IL-18.

**Zagreshenko D.S., Klimov V.V., Trofimenko N.A., Doroshcheva M.S.**

Novokuznetsk State Institute for Training of Physicians,  
Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1,  
Novokuznetsk Narcological Dispensary, Novokuznetsk, Russia  
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

### "SKIN WINDOW" EXUDATE IL-1 $\beta$ AND IL-18 IN PATIENTS WITH CHRONIC URTICARIA

**Research subject.** 26 patients at the age of 18 to 45 years with chronic urticaria were studied. The control group was composed of 25 healthy persons of 20 to 35 age.

**Research purpose** was to pick up a cell-free "skin window" exudate fraction and study its pro-inflammatory cytokine values in chronic urticaria.

**Methods.** The method of "skin window" chamber modified by Klimov V.V. et al. (patent № 1534395 and medical technology ФС № 2010.217) has been used to evaluate cytokine IL-1 $\beta$  and IL-18 values in the skin. The ELISA was exploited to assess cytokine concentrations in exudates, whereas they were previously standardized using the microbiuret approach in relation to the total protein value.

**Results.** At the "shock organ" level, a statistical validity regarding the control increase in pro-inflammatory cytokines IL-1 $\beta$  and IL-18 was revealed in chronic urticaria. It can be a hidden cause behind inflammasomes as multimolecular complexes in many inflammatory cells in the skin.

**Conclusions.** In chronic urticaria, the study of "skin window" exudate pro-inflammatory cytokines is important for such "shock organ" as the skin that enables the assessment of inflammatory activity and may correspond to inflammasome formation.

**Key words:** chronic urticaria; cytokines; "skin window"; IL-1 $\beta$ ; IL-18.

Крапивница (от лат. *urtica* – крапива) – генетическая группа заболеваний, характеризующаяся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотеков. Крапивница является одной из сложных и неодно-

значных проблем современной практической медицины. Различные ее варианты диагностируют у 15-25 % людей в популяции, при этом четверть случаев приходится на хроническую форму крапивницы [1].

Общим патогенетическим звеном крапивницы является повышенная проницаемость сосудов микроциркуляторного русла и острое развитие отека вокруг этих сосудов. Ключевой клеткой в патогенезе крапивницы является тучная клетка, которая выделяет большое количество медиаторов, ключевым из которых является гистамин, а также готовые цитокины: IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  и др. [1]. Индукция данных цитокинов, в свою очередь, опосредована эффектами провоспалительных цитокинов, относящихся к суперсемейству IL-1, а именно IL-1 $\beta$  и IL-18. Оба цитокина, изначально, находятся в неактивной форме и с помощью каспазы-1 подвергаются протеолитическому процессингу с превращением в активные формы IL-1 $\beta$  и IL-18. Процесс «созревания» цитокинов протекает на особых мультимерных цитоплазматических комплексах – инфламмасомах [2, 4, 5].

Инфламмасомы являются важными элементами врожденного иммунитета, и нарушения регуляции его образования лежат в основе развития множества воспалительных заболеваний кожи, желудочно-кишечного тракта, нервной системы и др. Избыточная активность инфламмасом приводит к избыточной продукции провоспалительных цитокинов – IL-1 $\beta$  и IL-18 [2, 4, 5]. Так как для большинства цитокинов характерно аутокринное и паракринное действие на клетки-мишени, изучение их на системном уровне становится малоинформативным, что определяет актуальность исследования цитокинов на местном уровне, в коже.

**Цель работы** – определить содержание цитокинов в бесклеточной фракции экссудата «кожного окна» у больных с хронической крапивницей.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 26 больных с хронической рецидивирующей крапивницей в возрасте от 18 до 45 лет, находившихся под наблюдением в ООО «Медиа-Сервис» (г. Новокузнецк). Материалом для исследования цитокинов на местном уровне (в коже) была бесклеточная фракция экссудата «кожного окна», получаемая из устанавливаемой на скарифи-

цированный участок кожи камеры объемом 1 мл, предварительно заполненной стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида. Методика выполнялась согласно медицинской технологии [3]. Определение IL-1 $\beta$  и IL-18 проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа (реактивы фирмы «Вектор-Бест»). Выбор данных цитокинов был связан с исследованием процессов, в основе которых лежит формирование инфламماسомы – единицы воспаления, необходимой для «созревания» про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 до активных форм и от регуляции которой зависит характер воспаления (физиологический или патологический). Контрольную группу составили 25 практически здоровых доноров-добровольцев в возрасте 20-35 лет.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистических программ «SPSS». Для всех имеющихся выборок данных применялся непараметрический критерий Манна-Уитни для оценки различий между двумя независимыми выборками. Значения представлены в виде медиан и квартилей Q1 и Q3.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание IL-1 $\beta$  и IL-18 в бесклеточной фракции экссудатов «кожного окна» при хронической рецидивирующей крапивнице и в контрольной группе представлены в таблице.

Из приведенных в таблице результатов видно, что содержание провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  в экссудатах «кожного окна» у больных с хронической рецидивирующей крапивницей статистически достоверно превышает аналогичный уровень данного цитокина в контрольной группе. Также достоверные различия наблюдаются между уровнями концентрации IL-18, определяемого на уровне шокового органа (кожа), в обеих сравниваемых выборках. Таким образом, на основании полученных результатов, а также по данным литературы [4, 5], можно сказать, что избыточная продукция мощных медиаторов воспаления IL-1 $\beta$  и IL-18 на локальном уровне может быть результатом образования мультимолекулярных комплексов (инфламмасом) в клетках кожи (макрофаги, дендритные клетки, ке-

Таблица  
Содержание цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 в экссудатах «кожного окна» при хронической крапивнице и у здоровых лиц, Me (Q1-Q3)  
Table  
Cytokine IL-1 $\beta$  and IL-18 values in "skin window" exudates in chronic urticaria and healthy condition, Me (Q1-Q3)

Цитокины «кожного окна»	Группы обследованных	
	Хроническая крапивница (n = 26)	Контрольная группа (n = 25)
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	15* (12,58-22,24)	7,2 (4,62-9,66)
IL-18 (пг/мл)	854,4*(645,15-1194,15)	270,8 (213,7-548)

**Примечание:** Me – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль, \* – достоверность различий в сравнении с контрольной группой (P < 0,05).

**Note:** Me – median, Q1 – 1<sup>st</sup> quartile, Q3 – 3<sup>rd</sup> quartile, \* – statistical validity regarding the control (P < 0,05).

ратиноциты, фибробласты), которым отводится ключевая роль в развитии воспалительного процесса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При хронической крапивнице исследование концентраций провоспалительных цитокинов в экссудатах «кожного окна» является очень результативным, поскольку непосредственно на уровне такого

«шокового органа», как кожа, становится возможным изучение воспалительной активности и образования инфламмасом.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Iliina N.I., Danilycheva I.V., Dorofeeva M.S. et al. Chronic urticaria in theory and practice. UCARE center experience committed to practitioners. *Russian Allergy Journal*. 2021; 18(1): 79-96. Russian (Ильина Н.И., Данилычева И.В., Дорофеева И.В. и др. Хроническая крапивница в теории и практике. Опыт UCARE-центров – практическим врачам //Российский аллергологический журнал. 2021. Т. 18, № 1. С. 79-96.)
2. Pirozhkov SV, Litvitsky PF. Inflammasome diseases. *Immunology*. 2018; 39(2-3): 158-165. Russian (Пирожков С.В., Литвицкий П.Ф. Инфламмасомные болезни //Иммунология. 2018. Т. 39, № 2-3. С. 158-165.)
3. Medical technology entitled "Method of the minimal skin inflammatory activity in atopic dermatitis remission stage" / Klimov VV, Denisov AA, Firsova EK, Salikova TI, Zagreshenko DS. //ФС N 2010/217, date: 10.06.2010. Russian (Медицинская технология «Способ оценки минимальной воспалительной активности кожи при атопическом дерматите в стадии ремиссии» /Климов В.В., Денисов А.А., Фирсова Е.К., Саликова Т.И., Загрешенко Д.С. //ФС № 2010/217 от 10.06.2010.)
4. Tang L, Zhou F. Inflammasomes in common immune-related skin diseases. *Front Immunol*. 2020; 11: 882. doi: 10.3389/fimmu.2020.00882
5. Lee JH, Cho DH, Park HJ. IL-18 and Cutaneous Inflammatory Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2015; 16(12): 29357-29369.

### Сведения об авторах:

ЗАГРЕШЕНКО Денис Сергеевич, канд. мед. наук, ассистент, кафедра клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: zagreshenko@rambler.ru

КЛИМОВ Владимир Васильевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

ТРОФИМЕНКО Наталья Александровна, канд. мед. наук, зав. терапевтическим отделением, ГАУЗ НГКБ № 1, г. Новокузнецк, Россия.

ДОРОФЕЕВА Маргарита Сергеевна, врач клинической лабораторной диагностики, химико-токсикологическая лаборатория, ГБУЗ ННД, г. Новокузнецк, Россия.

### Information about authors:

ZAGRESHENKO Denis Sergeevich, candidate of medical sciences, assistant, department of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute for Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: zagreshenko@rambler.ru

KLIMOV Vladimir Vasilievich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of immunology and allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

TROFIMENKO Natalya Aleksandrovna, candidate of medical sciences, physician-therapist, head of the therapeutic department, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1, Novokuznetsk, Russia.

DOROFEEVA Margarita Sergeevna, researcher of clinical laboratory diagnostics, chemical-toxicological laboratory, Novokuznetsk Narcological Dispensary, Novokuznetsk, Russia.

**Корреспонденцию адресовать:** ЗАГРЕШЕНКО Денис Сергеевич, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Тел: 8 (3843) 32-45-65 E-mail: [zagreshenko@rambler.ru](mailto:zagreshenko@rambler.ru)