



Султанова Н.Г. ✉, Шихаммадова А.Дж.

Азербайджанский медицинский университет, Баку, Азербайджан

Особенности цитокинового статуса у детей с острой крапивницей

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Султанова Н.Г. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Шихаммадова А.Дж. – концепция и дизайн исследования, обзор литературы.

Подана: 07.06.2022

Принята: 12.12.2022

Контакты: nailasultanova@hotmail.com

Резюме

Введение. Исследование цитокинового профиля пациентов, страдающих крапивницей, является определяющим в понимании механизмов развития различных форм заболевания.

Цель. Определение показателей уровня цитокинов (IL-9, IL-17, TNF β) у детей с острой крапивницей.

Материалы и методы. Обследовано 80 детей обоего пола, поступивших под наблюдение с диагнозом «острая крапивница». Количество мальчиков составило 43 (53,7%), девочек – 37 (46,3%). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых детей. Средний возраст детей составил (7,48 $\pm$ 0,39) года. Уровень содержания интерлейкинов IL-9, IL-17 и TNF β в периферической крови был определен у 70 пациентов с острой крапивницей и 20 здоровых детей контрольной группы методом твердофазного иммуноферментного анализа из единой пробы сыворотки крови. Межгрупповые показатели сравнивали с применением критерия χ^2 Пирсона (Pearson Chi-Square – p_{χ^2}), с дополнительным уточнением результатов критерием U Манна – Уитни (U-Mann – Whitney – p_U). Внутригрупповые сравнения проводили критериями W Вилкоксона (Wilcoxon test – p_W) и Z-знаков (Sign test – p_Z).

Результаты. Острая крапивница у детей сопровождалась гиперпродукцией в крови провоспалительных цитокинов. Отмечалось достоверное повышение уровня IL-9 ($p < 0,000$) и IL-17 ($p < 0,000$) в крови у детей с острой крапивницей и отеком Квинке. Установленные межсистемные связи выявили достоверную корреляцию между клиническими симптомами острой крапивницы и повышенными уровнями содержания провоспалительных цитокинов IL-9 и IL-17, а также достоверную корреляционную связь между повышенными уровнями содержания в крови IL-9, IL-17 и представителями кишечной микробиоты.

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о важной роли цитокинов в патогенезе острой крапивницы и отека Квинке, а также об участии кишечной микрофлоры в развитии данной патологии у детей.

Ключевые слова: острая крапивница, дети, IL-9, IL-17, TNF β , цитокины, микробиота кишечника

Sultanova N. ✉, Shikhammadova A.
Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Features of Cytokine Status in Children with Acute Urticaria

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sultanova N. – study concept and design, editing; Shikhammadova A. – study concept and design, literature review.

Submitted: 07.06.2022

Accepted: 12.12.2022

Contacts: nailasultanova@hotmail.com

Abstract

Introduction. The study of the cytokine profile of patients suffering from urticaria is decisive in understanding mechanisms of development of various forms of the disease.

Purpose. To determine cytokines (IL-9, IL-17, TNF β) levels in children with acute urticaria.

Materials and methods. We examined 80 children of both genders admitted under observation with diagnosis of acute urticaria.

The number of boys was 43 (53.7%), girls – 37 (46.3%). The control group consisted of 20 practically healthy children. The average age of the children was 7.48 ± 0.39 years. The level of interleukins IL-9, IL-17 and TNF β in peripheral blood was determined in 70 patients with acute urticaria and 20 healthy children of the control group by enzyme-linked immunosorbent assay from a single blood serum sample. Intergroup indicators were compared using the χ^2 -Pearson test (Pearson Chi-Square – p_{χ^2}), with additional refinement of the results by the U-Wilcoxon test (U-Mann-Whitney – p_U). Intragroup comparisons were performed using W-Wilcoxon test (Wilcoxon test – p_W) and Z-signs (Sign test – p_Z).

Results. Acute urticaria in children was accompanied by hyperproduction of pro-inflammatory cytokines in the blood. There was a significant increase in IL-9 ($p < 0.000$) and IL-17 ($p < 0.000$) levels in the blood of children with acute urticaria and Quincke's edema. The established intersystem relationships revealed a significant correlation between clinical symptoms of acute urticaria and elevated levels of pro-inflammatory cytokines IL-9 and IL-17, as well as a significant correlation between elevated blood levels of IL-9, IL-17 and representatives of intestinal microbiota.

Conclusion. The results of the study indicate the important role of cytokines in the pathogenesis of acute urticaria and Quincke's edema, as well as the participation of intestinal microflora in the development of this pathology in children.

Keywords: acute urticaria, children, IL-9, IL-17, TNF β , cytokines, intestinal microbiota

■ ВВЕДЕНИЕ

Крапивница представляет собой гетерогенное, широко распространенное заболевание, в основе которого лежат как иммунные, так и неиммунные механизмы развития [1, 2]. Острая крапивница – это спонтанное возникновение волдырей и/или ангиоотеков на протяжении временного периода менее 6 недель.

Исследование цитокинового профиля пациентов, страдающих крапивницей, является определяющим в понимании механизмов развития различных форм заболевания. Основная функция цитокинов заключается в их непосредственном участии в развитии воспалительных и иммунных реакций. Патогенетическую основу острой крапивницы составляет реакция гиперчувствительности 1-го типа. При этом активация Th2-лимфоцитов сопровождается избыточным синтезом интерлейкинов. Активация и стимуляция Th2 приводит к усилению продукции IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 – цитокинов, принимающих участие в регуляции синтеза IgE [3]. Однако если роли некоторых интерлейкинов (IL-4, IL-5, IL-13) посвящено достаточное количество публикаций [4–7], то сведений о значении IL-9 в развитии данной патологии в доступной литературе практически нет.

В настоящее время в патогенезе аутоиммунных реакций установлена существенная роль Т-хелперов 17-го типа (Th17) и продуцируемых ими цитокинов, достоверное повышение которых подтверждено положительным тестом с аутологичной сывороткой [8, 9]. На основании результатов ряда исследований цитокины семейства IL-17 рассматриваются в качестве одного из потенциальных биомаркеров хронической спонтанной крапивницы [10]. Однако выявление роли данных цитокинов в развитии острой крапивницы все еще требует дополнительных исследований.

В патогенезе аллергических заболеваний кожи значительное место отводится состоянию желудочно-кишечного тракта, играющего ведущую роль в обеспечении гомеостаза организма ребенка [11]. Однако к настоящему времени не в полной мере изученным остается вопрос взаимосвязи представителей микробной экологии пищеварительного тракта с синтезом цитокинов при острой крапивнице у детей.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение показателей уровня цитокинов IL-9, IL-17, TNF β у детей с острой крапивницей.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 80 детей обоего пола, поступивших под наблюдение с диагнозом «острая крапивница». Количество мальчиков – 43 (53,7%), девочек – 37 (46,3%). В контрольную группу вошли 20 практически здоровых детей. Средний возраст детей составил $(7,48 \pm 0,39)$ [DU: 5,28–7,35] года. Диагноз был выставлен на основании анамнестических данных и клинических симптомов заболевания в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Общеклинические методы исследования включали анализ анамнестических данных, объективный осмотр ребенка с определением степени тяжести заболевания по T. Zuberbier [12].

Основными критериям включения пациентов в исследование явились: возраст детей от 0 до 16 лет, наличие эпизода крапивницы длительностью менее 6 недель, информированные согласия от родителей детей. Критериями исключения были следующие: возраст пациентов старше 16 лет, отсутствие подтвержденного диагноза «острая крапивница», отсутствие согласия родителей на обследование и лечение детей.

У 70 пациентов с острой крапивницей и 20 здоровых детей контрольной группы определение уровня IgE и интерлейкинов IL-9, IL-17 и TNF β в периферической крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа из единой пробы сыворотки крови (наборы фирмы Invitrogen, США).

Межгрупповые показатели сравнивали с применением критерия χ^2 Пирсона (Pearson Chi-Square – p_{χ^2}), с дополнительным уточнением результатов критерием U Манна – Уитни (U-Mann-Whitney – p_U). Внутригрупповые сравнения проводили критериями W Вилкоксона (Wilcoxon test – p_W) и Z-знаков (Sign test – p_Z). Вычисление осуществляли в статистическом пакете SPSS-26.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных аллергологического анамнеза показал, что у наблюдаемых пациентов пищевая аллергия была причиной более чем половины (71,3%) случаев острой крапивницы. Вторая наиболее распространенная этиология, которую мы выявили у обследованных детей с острой крапивницей (18,8%), была вызвана лекарственными препаратами. Инсектная аллергия составляла 2,5% случаев, аллергическая реакция на смешанные аллергены – 6,3%. В 1,3% случаев наблюдений этиологический фактор не был установлен. Наследственный аллергологический анамнез был отягощен у 43 (53,8%) детей с острой крапивницей. Среди них у 8 (18,6%) детей – со стороны обоих родителей, у 19 (44,2%) детей – по отцовской и у 16 (37,2%) – по материнской линии. В личном аллергологическом анамнезе у 1 (1,3%) ребенка было указание на аллергический ринит.

Анализ клинических проявлений острой аллергической реакции показал, что у 25 (31,3%) детей острой крапивнице сопутствовал отек Квинке. Средний возраст детей с отеком Квинке был $(6,0 \pm 0,64)$ [DU: 5,68–7,30] года. У всех детей с отеком Квинке отмечались уртикарные высыпания, у 23 (92,0%) – кожный зуд и у 3 (12,0%) – отек. Изучение анамнеза показало, что ангиоотек в ответ на пищевые продукты развился у 17 (68%) таких пациентов, на лекарственные препараты – у 5 (20%). Зарегистрирован 1 случай реакции на укусы насекомых (1%). Этиологический фактор не был определен у 2 (8%) детей.

По результатам иммунологического исследования выявлено достоверное повышение уровня общего IgE в сыворотке крови у детей с острой крапивницей ($428,3 \pm 75,2$; $p < 0,000$) по сравнению со значениями у здоровых детей ($92,1 \pm 13,4$) МЕ/мл).

С учетом патогенетической роли цитокинов в развитии крапивницы были изучены показатели уровней IL-9, IL-17 и TNF β в сыворотке крови у пациентов с острой крапивницей и здоровых детей (табл. 1).

Таблица 1
Показатели цитокинов у пациентов с острой крапивницей и здоровых детей, $M \pm m$ (min–max)
Table 1
Parameters of cytokines in patients with acute urticaria and healthy children, $M \pm m$ (min–max)

Показатели	Пациенты с острой крапивницей (n=70)	Контрольная группа (n=20)	Достоверность p_U
IL-9, пг/мл	$3,84 \pm 0,24$ (1,0–9,0)	$0,97 \pm 0,07$ (0,0–2,0)	$p < 0,000$
IL-17, пг/мл	$6,69 \pm 0,52$ (4,0–33,0)	$4,55 \pm 0,51$ (3,0–14,0)	$p < 0,000$
TNF β , пг/мл	$62,0 \pm 4,2$ (4,0–181,0)	$64,6 \pm 4,1$ (32,0–94,0)	$p = 0,339$

При сравнительном анализе показателей уровня IL-9 в сыворотке крови было отмечено, что в группе пациентов с острой крапивницей его среднее значение составило $(3,84 \pm 0,24)$ пг/мл, что было в 4,0 раза выше по сравнению с группой контроля – $(0,97 \pm 0,07)$ пг/мл ($p < 0,000$). При анализе показателей уровня IL-17 также наблюдалось достоверное его повышение в сыворотке крови у пациентов с острой крапивницей $((6,69 \pm 0,52)$ пг/мл) по сравнению с контрольной группой $((4,55 \pm 0,51)$ пг/мл) ($p < 0,000$). Сравнение показателей уровня TNF β в сыворотке крови у пациентов с острой крапивницей $((62,0 \pm 4,2)$ пг/мл) и в контрольной группе $((64,6 \pm 4,1)$ пг/мл) не выявило достоверных различий ($p = 0,339$). Вместе с тем обращает на себя внимание более широкий диапазон показателей уровня TNF β в циркулирующей крови у пациентов с острой крапивницей по отношению к группе контроля.

Изучение корреляционных взаимодействий определяемых цитокинов с уровнем IgE показало достоверную корреляцию с IL-9 и IL-17 ($r_s = 0,597$; $p < 0,001$ и $r_s = 0,633$; $p < 0,001$ соответственно), в то время как с TNF β связь была достаточно слабой ($r_s = 0,322$; $p < 0,003$).

Как показали результаты исследования, в группе детей с острой крапивницей достоверно повышены показатели уровня цитокинов IL-9 и IL-17 по сравнению с показателями контрольной группы, а содержание TNF β в сыворотке крови сравнимо с показателями контроля.

Значимое увеличение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пациентов с острой крапивницей происходит в рамках реакции острой фазы, развивающейся в ответ на воспаление. Повышенная продукция IL-17 у детей данной группы свидетельствует о важной роли данного цитокина в патогенезе острой крапивницы. Достоверная корреляционная связь между повышенным уровнем сывороточного IgE и IL-17 позволяет сделать предположение, что высокий уровень сывороточного IgE при острой крапивнице отражает не только IgE-обусловленный ответ, но и возможность развития Th2-ответа в условиях аутореактивности [10].

Кишечная микрофлора играет ключевую роль в формировании и функционировании иммунной системы, влияя на течение иммунопатологических процессов во всех органах и тканях. Учитывая влияние кишечной микробиоты на иммунные функции, в настоящее время активно обсуждается ее роль в патогенезе аллергической патологии [13, 14]. Кишечная микробиота может определять физиологические и патологические процессы в коже, регулируя иммунный ответ через транслокацию кишечных бактерий и их метаболитов непосредственно в кожу [15]. Микробиота кишечника оказывает модулирующее влияние на иммунокомпетентные клетки, продуцирующие про- и противовоспалительные цитокины, в различных органах и тканях, в том числе и в коже [16].

В настоящее время для лечения дисбиоза кишечника применяются различные пробиотические препараты. Способность пробиотиков оказывать иммуномодулирующее действие была ранее продемонстрирована в экспериментальных моделях [17, 18]. Применение пробиотических препаратов у детей является эффективным подходом к профилактике развития аллергических заболеваний в дальнейшем [19]. Одним из симбиотических препаратов, нормализующих кишечную микрофлору, является Пробиоксин Кидс (Novator Pharma, Великобритания). Все дети с острой крапивницей помимо базисной терапии получали пробиотическую коррекцию данным препаратом.

Проведена сравнительная оценка содержания в сыворотке крови IL-9, IL-17 и TNF β у пациентов с острой крапивницей в динамике лечения. Результаты исследования приведены в табл. 2.

Установлено, что после проведенного лечения средние показатели уровня содержания IL-9 ($2,06 \pm 0,23$ пг/мл) и TNF β ($32,1 \pm 6,8$ пг/мл) в сыворотке крови понизились практически вдвое и достоверно отличались от контрольных значений ($p=0,000$). Статистически значимого различия среднего показателя уровня содержания IL-17 ($4,46 \pm 0,60$ пг/мл) в сыворотке крови у пациентов после лечения в сравнении с контрольными значениями не установлено ($p = 0,612$).

В табл. 3 представлены результаты сравнительного анализа показателей уровня содержания исследуемых цитокинов в крови у пациентов с изолированным отеком Квинке.

При сравнении значений показателей до и после лечения в группе пациентов с отеком Квинке установлено статистически значимое различие только для IL-17 – ($7,26 \pm 1,42$) пг/мл и ($4,81 \pm 1,35$) пг/мл до лечения и после лечения соответственно.

Таблица 2
Показатели цитокинов у пациентов с острой крапивницей в динамике лечения, $M \pm m$ (min–max)
Table 2
Parameters of cytokines in patients with acute urticaria in treatment dynamics, $M \pm m$ (min–max)

Показатели	Пациенты с острой крапивницей до лечения (n=70)	Пациенты с острой крапивницей после лечения (n=25)	Контрольная группа (n=20)	Достоверность P_w
IL-9, пг/мл	$3,84 \pm 0,24$ (1,0–9,0)	$2,06 \pm 0,23$ (1,0–5,0)	$0,97 \pm 0,07$ (0,0–2,0)	$p=0,024$
IL-17, пг/мл	$6,69 \pm 0,52$ (4,0–33,0)	$4,46 \pm 0,60$ (1,0–18,0)	$4,55 \pm 0,51$ (3,0–14,0)	$p=0,003$
TNF β , пг/мл	$62,0 \pm 4,2$ (4,0–181,0)	$32,1 \pm 6,8$ (7,0–116,0)	$64,6 \pm 4,1$ (32,0–94,0)	$p=0,002$

Таблица 3
Показатели цитокинов у пациентов с изолированным отеком Квинке в динамике лечения, $M \pm m$ (min–max)
Table 3
Parameters of cytokines in patients with isolated Quincke's edema in treatment dynamics, $M \pm m$ (min–max)

Показатели	Пациенты с изолированной острой крапивницей (n=48)		Пациенты с изолированным отеком Квинке (n=22)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
IL-9, пг/мл	$4,05 \pm 0,31$ (0,8–8,8)	$2,36 \pm 0,36$ (0,8–4,9)	$3,38 \pm 0,38$ (1,5–7,0)	$1,67 \pm 0,21$ (0,5–3,0)
	$p=0,401$		$p=0,011$	
IL-17, пг/мл	$6,43 \pm 0,40$ (4,1–17,5)	$4,18 \pm 0,25$ (1,8–5,9)	$7,26 \pm 1,42$ (3,6–32,8)	$4,81 \pm 1,35$ (0,8–17,6)
	$p=0,019$		$p=0,037$	
TNF β , пг/мл	$60,5 \pm 5,1$ (7,0–181,0)	$36,1 \pm 9,8$ (6,5–112,0)	$65,2 \pm 7,5$ (4,0–135,0)	$25,2 \pm 9,3$ (6,5–115,9)
	$p=0,052$		$p=0,008$	

Таблица 4

Результаты исследования кишечной микробиоты у детей с острой крапивницей

Table 4

Results of intestinal microbiota studies in children with acute urticaria

Представитель микробиоты	Результат	Обследованные				χ^2	p
		Контрольная группа (n=20)		Основная группа (n=20)			
		Абс. значение	%	Абс. значение	%		
Bifidobacterium	негативный	12	60,0%	2	2,5%	43,937	0,000
	позитивный	8	40,0%	78	97,5%		
E. coli	негативный	7	35,0%	9	11,3%	6,715	0,010
	позитивный	13	65,0%	71	88,8%		
B. fragilis	негативный	10	50,0%	3	3,8%	30,261	0,000
	позитивный	10	50,0%	77	96,3%		
C. difficile	негативный	20	100,0%	74	92,5%	1,596	0,207
	позитивный	0	0,0%	6	7,5%		
Lactobacillus	+	7	35,0%	31	38,8%	0,096	0,757
	++	13	65,0%	49	61,3%		
	+++	0	0,0%	0	0,0%		

Статистически значимого различия показателей уровней содержания IL-9 и TNF β в крови у пациентов с ангиоотеком в динамике лечения не выявлено ($p > 0,05$). Среди пациентов с изолированной крапивницей, протекающей без ангиотека, показатель уровня изучаемых цитокинов в крови после лечения был достоверно снижен и составил для IL-9 – (2,36 $\pm$ 0,36) пг/мл, для IL-17 – (4,18 $\pm$ 0,25) пг/мл и для TNF β – (36,1 $\pm$ 9,8) пг/мл.

В целях изучения взаимосвязей между параметрами цитокинового статуса, клиническими симптомами заболевания и кишечной микробиотой нами было проведено определение некоторых представителей кишечной микробиоты с последующим корреляционным анализом полученных данных. Результаты представлены в табл. 4.

В результате проведенного анализа при острой крапивнице у детей были установлены различные межсистемные и внутрисистемные корреляционные взаимосвязи.

Межсистемные связи отличались положительной корреляцией умеренной тесноты связи между содержанием:

- IL-9 в крови и клиническими симптомами заболевания: уртикарии ($r_s = 0,651$; $p < 0,000$) и зуд ($r_s = 0,648$; $p < 0,000$);
- IL-9 в крови и Bifidobacterium spp в толстом кишечнике ($r_s = 0,476$; $p < 0,000$);
- IL-17 в крови и клиническими симптомами заболевания: уртикарии ($r_s = 0,509$; $p < 0,000$) и зуд ($r_s = 0,507$; $p < 0,000$).

Несколько слабее оказались корреляционные связи:

- между IL-9 в крови и B. fragilis в толстом кишечнике ($r_s = 0,337$; $p < 0,001$);
- IL-17 в крови и Bifidobacterium spp в толстом кишечнике ($r_s = 0,387$; $p < 0,000$).

Внутрисистемные показатели цитокинового профиля отличались положительной корреляцией умеренной тесноты связи между уровнями содержания IL-9 и IL-17 в крови ($r_s = 0,600$; $p < 0,000$).

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ полученных результатов показал, что острая крапивница у детей сопровождается гиперпродукцией в крови провоспалительных цитокинов. Достоверное повышение уровня IL-9 ($p < 0,000$) и IL-17 ($p < 0,000$) в крови у детей с острой крапивницей и отеком Квинке свидетельствует о важной роли этих цитокинов в патогенезе заболевания. Установленные межсистемные связи выявили достоверную корреляцию между клиническими симптомами острой крапивницы, повышением IgE и повышенными уровнями содержания провоспалительных цитокинов IL-9 и IL-17. Достоверная корреляционная связь между повышенными уровнями содержания в крови IL-9, IL-17 и представителями кишечной микробиоты свидетельствует об участии кишечной микрофлоры в патогенезе острой крапивницы у детей.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Khaïtov RM, Ilyina NI, Vishneva EA, Alekseeva AA. Modern approaches to the management of children with urticaria. *Pediatric pharmacology*. 2019;16(2):67–84. (in Russian)
2. Radonjic-Hoesli S, Hofmeier KS, Micalletto S, Schmid-Grendelmeier P, Bircher A, Simon D. Urticaria and Angioedema: an Update on Classification and Pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(1):88–101.
3. Kudryavtseva AV, Neskorodova KA. Urticaria in children: pathogenetic mechanisms and possibilities of modern therapy. *Bulletin of dermatology and venereology*. 2017;2:73–82. (in Russian)
4. Maltsev S.V., Sizyakina L.P., Lebedenko A.A., Pampura A.N. Cytokine status disorders in children with urticaria. *Medical Herald of the South of Russia*. 2020;11(4):51–57. (in Russian). Available at: <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-4-51-57>.
5. Mathur A.N., Mathes E.F. Urticaria mimickers in children. *Dermatol Ther*. 2013;26:467–475. DOI: 10.1111/dth.12103.
6. Sorokina EV, Sivakova NG, Akhmatova NK, Skhodova SA. Effects of innate immunity in chronic spontaneous urticaria. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2020;19(3):337–342. (in Russian). DOI: 10.17116/klinderma202019031337.
7. Pereverzina NO, Kruglova LS, Musaev IE. Present and future in the treatment of chronic spontaneous urticaria. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2020;19(5):604–612. (in Russian). DOI: 10.17116/klinderma202019051604.
8. Chen Q, Zhong H, Chen W.C., Zhai Z., Zhou Z., Song Z., Hao F. Different expression patterns of plasma Th1-, Th2-, Th17- and Th22-related cytokines correlate with serum autoreactivity and allergen sensitivity in chronic spontaneous urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32(3):441–448. DOI: 10.1111/jdv.14541.
9. Degimenci P.B., Kırmaz C., Vatansever S., Onur E., Nal E., Erdin S., Ozyurt B. Analysis of the association of chronic spontaneous urticaria with interleukin-4, -10, transforming growth factor- β 1, interferon- γ , interleukin-17A and -23 by autologous serum skin test. *Postepy Dermatol Alergol*. 2017;34(1):70–76. DOI: 10.5114/pdia.2016.57679.
10. Deza G., Ricketti P.A., Giménez-Arnau A.M., Casale T.B. Emerging Biomarkers and Therapeutic Pipelines for Chronic Spontaneous Urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1108–1117. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.02.024.
11. Znamenskaya L.K. State of intestinal microbiocenosis in patients with chronic recurrent urticaria. *Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2014;17(1):54–56. (in Russian)
12. Zuberbier T, Aberer W, Asero R. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*. 2018;73(7):1393–1414.
13. Aminova AI, Gumbatova ZF, Eryushova TYu. The importance of the gut microbiota in the development of food allergy. *Smolensk medical almanac*. 2020;2:176–179. (in Russian)
14. Legatzki A, Rosler B, von Mutius E. Microbiome diversity and asthma and allergy risk. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2014;14(10):466.
15. O'Neill C.A., Monteleone G., McLaughlin J.T., Paus R. The gut-skin axis in health and disease: a paradigm with therapeutic implications. *Bioessays*. 2016;38:1167–1176.
16. Forbes JD, van Domselaar G, Bernstein CN. The gut microbiota in immune-mediated inflammatory diseases. *Front. Microbiol*. 2015;7:1081.
17. Peters V, van de Steeg E, van Bilsen J, Meijerink M. Mechanisms and immunomodulatory properties of pre and probiotics. *Benef Microbes*. 2019;4:1–12.
18. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr*. 2019;10(1):S49–S66.
19. Wang HT, Anvari S, Anagnostou K. The Role of Probiotics in Preventing Allergic Disease. *Children (Basel)*. 2019;6(2):pii:E24.