

*Д.С. Загрешенко<sup>1</sup>, Я.В. Кухарев<sup>2</sup>, А.В. Климов<sup>2</sup>, В.В. Климов<sup>2</sup>,  
М.М. Рахманова<sup>3</sup>, М.И. Мусина<sup>4</sup>, А.Н. Шкатова<sup>4</sup>, М.И. Слёзкин<sup>5</sup>,  
С.А. Хардикова<sup>2</sup>, В.В. Пестова<sup>4</sup>, И.С. Яковенко<sup>3</sup>, И.Ю. Баркова<sup>3</sup>, А.Р. Вагуль<sup>4</sup>*

## БИОМАРКЕРЫ ОБЩЕГО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЗВЕНА ИММУНОПОСРЕДОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОЖИ

<sup>1</sup>Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет»  
Минздрава России, г. Томск, Российская Федерация;

<sup>3</sup>ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница №1 имени Г.П.Курбатова»,  
г. Новокузнецк, Российская Федерация;

<sup>4</sup>ОГАУЗ «Межвузовская поликлиника», г. Томск, Российская Федерация;

<sup>5</sup>ООО «Центр иммунопатологии», г. Томск, Российская Федерация

**Резюме.** В настоящее время далеко не у всех заболеваний кожи достаточно хорошо изучены этиология и патогенез. **Цель работы:** определить концентрацию адренокортикотропного гормона, цинка и цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6, TNF- $\alpha$ ) в бесклеточной фракции экссудата «кожного окна» при склеродермии, псориазе, атопическом дерматите и хронической форме крапивницы. **Материалы и методы.** Обследовано 42 пациента с атопическим дерматитом лёгкой и среднетяжёлой форм, 41 – с ограниченной склеродермией, 44 пациента с хронической спонтанной крапивницей и 40 больных с бляшечным псориазом в возрасте от 18 до 50 лет. Контрольную группу составили 25 доноров в возрасте от 20 до 35 лет. Материалом для исследования адренокортикотропного гормона, цинка и цитокинов на местном уровне (в коже) являлась бесклеточная фракция экссудата «кожного окна», получаемая из устанавливаемой на скарифицированном участке кожи камеры объемом 1 мл. Резервуар предварительно заправляли стерильным 0,9% раствором натрия хлорида. **Результаты.** У больных со всеми изученными иммуноопосредованными заболеваниями кожи разной этиологии и патогенеза в бесклеточном экссудате кожного окна выявлены однотипные изменения. **Заключение.** Показана ассоциация наличия патологического процесса с повышением локального уровня провоспалительных цитокинов и цинка, а также с сокращением концентрации адренокортикотропного гормона ниже, чем в группе доноров.

**Ключевые слова:** цитокины, «кожное окно», коморбидность, атопия, АКТГ, цинк, инфламмоса, дерматология, атопический дерматит, аллергический ринит

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Кухарев Ярослав Викторович

kukharev78@mail.ru

Дата поступления: 01.09.2024

Образец цитирования: Загрешенко Д.С., Кухарев Я.В., Климов А.В., Климов В.В., Рахманова М.М., Мусина М.И., Шкатова А.Н., Слёзкин М.И., Хардикова С.А., Пестова В.В., Яковенко И.С., Баркова И.Ю., Вагуль А.Р. Биомаркеры общего патогенетического звена иммуноопосредованных заболеваний кожи. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 4, с. 377–389, DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-4-377-389

### Введение

Генетические особенности могут обуславливать развитие патогенетически близких заболеваний, при этом схожая сеть патологических реакций в организме приводит к поражению разных органов

и систем, а также их сочетанию (коморбидность). В частности, у людей с атопической конституцией воспалительный процесс аллергической природы может развиваться в слизистой носа (аллергический ринит), оболочке глаза (аллергический конъюнктивит), тканях бронхов (бронхиальная астма), коже (атопический дерматит) и так далее. Зачастую, заболевания с разной этиологией и патогенезом, но совпадающие по сочетанию поражаемых патологическим процессом органов, требуют дифференциальной диагностики.

С целью выявления общих факторов патогенеза целесообразно исследовать *in vivo* иммунологические и биохимические показатели, критерии оценки состояния эндокринной системы больных с заболеваниями дермы в сравнении с группой здоровых людей. Для решения этой задачи можно воспользоваться методом «кожного окна».

Псориаз, атопический дерматит, крапивница и склеродермия являются одними из самых распространенных иммуноопосредованных заболеваний кожи. Помимо высокой распространенности, данные болезни характеризуются увеличением числа случаев тяжелых форм и частыми коморбидными ассоциациями.

Известным фактом является то, что сенсibilизация к аллергенам при большинстве атопий может формироваться в процессе контакта с поверхностью кожи [1], поэтому атопический дерматит редко протекает как изолированное заболевание, чаще сопровождается одной или несколькими атопиями. Самое распространённое атопическое заболевание – аллергический ринит, статистически значимо чаще встречается у пациентов с атопическим дерматитом [2], крапивницей [3] и псориазом [4, 5]. Очевидно, что наличие коморбидных заболеваний приводит к ухудшению качества жизни пациентов; ведущая роль в патогенезе нозологических форм отводится иммунным нарушениям.

Кожа ограничивает организм от внешней среды при участии связанных между собой функционально различающихся клеток [6] и выступает в качестве мишени для некоторых гормонов, таких как адренкортикотропный гормон (АКТГ), глюкокортикоиды, гормоны щитовидной железы и половые гормоны, и имеет два важных физиологических барьера: хорошо изученный эпидермальный [7] и реже упоминаемый кожный гистогематический [8]. Эпидермальный барьер защищает кожу и весь человеческий организм от внешних неблагоприятных воздействий. Кожный гистогематический барьер является пространством между стенками капилляров и внутритканевой жидкостью кожи, где осуществляется регуляция структурного, метаболического и иммунного гомеостаза и протекают внутрикожные процессы на локальном уровне. Тем не менее кожа оказывает влияние на всё тело, в том числе за пределами кожного гистогематического барьера. Нарушения в обоих барьерах являются существенными для всех иммуноопосредованных болезней.

Сенсibilизация при атопических аллергических заболеваниях, например, при атопическом дерматите, происходит при дефектах эпидермального барьера, включая мутации гена филаггрина [9]. Преграда важна в процессе сдерживания аутоиммунных реакций кожи (при склеродермии [10], псориазе [11], спонтанной крапивнице [12]), при которых наблюдается крушение механизмов аутоотолерантности [1].

В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе значительное место занимает изучение соотношения реакций про- и противовоспалительных цитокинов [13-15], а также исследование внутриклеточного цитозольного комплекса – инфламмосомы – платформы для созревания проформ цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 в активные формы [16-21] и фактора пироптоза – механизма особой клеточной гибели [22-23].

Гормональная регуляция клеток кожи, в том числе иммунокомпетентных, осуществляется как на системном, так и на местном уровне. Имеются публикации о неканонической, локальной продукции адренкортикотропного гормона (АКТГ) и его влиянии на кожу [24-25].

Хроническое воспаление кожи приводит к её поражению, нарушению микроциркуляции и обмена веществ. Важная роль в жизнедеятельности клеток кожи отводится эссенциальному микроэлементу цинку, который входит в состав многих клеточных ферментов и факторов транскрипции. Нарушение цинкового гомеостаза ассоциировано с воспалением, протекающим в коже [26-28]. Исследование цитокинов, адренкортикотропного гормона и цинка в коже дерматологических больных поможет расширить представление о патогенезе иммуноопосредованных заболеваний кожи.

**Цель работы:** определить концентрацию адренкортикотропного гормона, цинка и цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6, TNF- $\alpha$ ) в бесклеточной фракции экссудата «кожного окна» при склеродермии, псориазе, атопическом дерматите и хронической форме крапивницы.

## Материалы и методы

Обследовано 42 пациента с атопическим дерматитом лёгкой и среднетяжёлой форм, 41 – с ограниченной склеродермией, 44 больных с хронической спонтанной крапивницей и 40 больных с бляшечным псориазом в возрасте от 18 до 50 лет, обоего пола. Больные проходили лечение в ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница №1 имени Г.П.Курбатова» и ООО «Медиа-Сервис» (город Новокузнецк).

Контрольную группу составили 25 практически здоровых людей, доноров в возрасте от 20 до 35 лет. Всеми участниками было подписано добровольное информированное согласие. Больные были осведомлены о возможном риске.

Материалом для локального (в коже) исследования адренокортикотропного гормона, цинка и цитокинов выступала бесклеточная фракция экссудата «кожного окна», которая была получена из устанавливаемой на скарифицированный участок кожи камеры объемом 1 мл со стерильным 0,9% раствором натрия хлорида согласно известной медицинской технологии [28]. Камера устанавливалась на участок кожи, на котором визуально фиксировалось отсутствие проявлений заболевания.

Уровень АКТГ измерялся с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа (Cobas e411 rack, Roche Diagnostics GmbH, Германия).

Исследование содержания цинка проводилось колориметрическим методом без депротеинизации с помощью набора реактивов «Цинк-Ново» (Вектор-Бест, г.Новосибирск), основным компонентом которого является специфический комплексон 2-(5-бром-2-пиридилазо)-5-(N-пропил-N-сульфопропиламино)-фенол (5-Br-PAPS).

Измерение концентрации IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-18, и TNF- $\alpha$  осуществлялось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа и соответствующих наборов реактивов (Вектор-Бест, г.Новосибирск). Перечень изучаемых цитокинов был обусловлен решаемой задачей – исследованием процессов, происходящих с формированием инфламмосомы – единицы воспаления, необходимой для «созревания» про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 до активных форм. Регуляция процессов в инфламмосоме определяет физиологический или патологический характер воспаления [19-21]; IL-6 и TNF- $\alpha$  являются «классическими» провоспалительными цитокинами.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программы «SPSS Statistics» (IBM, США). Использовался непараметрический критерий Манна-Уитни для оценки различий между двумя независимыми выборками. Значения представлены в виде медианы и межквартильного размаха (Me (Q1-Q3)). Статистически значимыми принимались различия при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ осуществлялся с помощью непараметрического статистического теста Спирмена.

## Результаты и обсуждение

Показатели концентрации АКТГ, цинка и цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6 и TNF- $\alpha$ ) в бесклеточной фракции экссудатов «кожного окна» при атопическом дерматите, склеродермии, крапивнице и псориазе в сравнении с контрольной группой представлены в таблице.

Данные, приведенные в таблице, свидетельствуют, что концентрация АКТГ в экссудатах «кожного окна» в группах больных с атопическим дерматитом, склеродермией и псориазом была значительно ниже, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). У пациентов с хронической формой крапивницы также было обнаружено более низкое, чем в группе контроля, содержание АКТГ, однако статистически значимо более высокое, чем у больных с псориазом, атопическим дерматитом и склеродермией. У пациентов с изученными кожными заболеваниями концентрация АКТГ в экссудатах «кожного окна» была ниже, чем у здоровых лиц ( $p < 0,05$ ).

Во всех исследуемых нозологических группах уровень цинка в бесклеточной фракции экссудатов «кожного окна» в 3-4 раза превышал показатель в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

Концентрация IL-1 $\beta$  в кожных экссудатах при атопическом дерматите, крапивнице и псориазе превышала уровень данного цитокина в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). У пациентов со склеродермией содержание IL-1 $\beta$  достоверно не отличалось от показателей у доноров. В группах с атопическим дерматитом и псориазом наблюдалось значимое повышение уровня IL-1 $\beta$  в экссудатах, в сравнении с показателями пациентов со склеродермией.

Концентрация IL-18 у больных атопическим дерматитом и псориазом была значимо выше, чем у доноров-добровольцев и пациентов со склеродермией. Зарегистрированы сниженные значения уров-

ния IL-18 в сравнении с контрольными показателями, однако эти различия статистически не подтвердились ( $p>0,05$ ). У пациентов со склеродермией и крапивницей различий в концентрации IL-18 в сравнении с группой доноров не выявлено.

Таблица

Содержание АКТГ, цинка и цитокинов в экссудатах «кожного окна» при атопическом дерматите, склеродермии, крапивнице и псориазе и у здоровых лиц

Table

Values of ACTH, zinc, ILs in «skin window» exudates of atopic dermatitis, scleroderma, urticarial, and psoriasis, and in healthy persons

Группы обследуемых Groups	Концентрация АКТГ, цинка и цитокинов в экссудате «кожного окна» “Skin window” exudate ACTH, zinc and cytokine values					
	АКТГ (пг/мл) ACTH (pg/mL)	Цинк (мкмоль/л) Zinc (mcmol/L)	IL-1 $\beta$ (пг/мл) IL-1 $\beta$ (pg/mL)	IL-18 (пг/мл) IL-18 (pg/mL)	IL-6 (пг/мл) IL-6 (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (пг/мл) TNF- $\alpha$ (pg/mL)
Атопический дерматит Atopic dermatitis (n=42)	3,54 (2,70-4,91)* **	1,60 (1,10-2,32)*	15,36 (9,47-24,92)* ***	1208,65 (914,40-1397,20) * ***	557,60 (441,10-600,00)*	4,97 (3,30-6,60)*
Склеродермия Scleroderma (n=41)	3,96 (3,19-4,77)* **	1,90 (1,35-2,50)*	9,30 (5,22-12,50)	597,90 (381,30-929,30)	600,00 (443,50-600,00)*	4,50 (2,40-5,55)*
Крапивница Urticaria (n=44)	5,0 (4,28-5,82)*	1,20 (1,00-1,90)*	11,49 (6,94-14,88)*	779,20 (524,30-1098,80)	600,00 (499,20-600,00)*	4,20 (3,00-7,90)*
Псориаз Psoriasis (n=40)	3,22 (2,80-4,00)* **	1,55 (1,10-2,50)*	15,09 (8,38-20,23) * ***	989 (612,60-1309,30) * ***	600,00 (483,80-600,00)*	6,00 (4,30-9,30)*
Контрольная группа Control (n=25)	6,31 (5,59-6,80)	0,50 (0,40-1,05)	8,40 (4,90-11,30)	665,90 (250,30-1023,30)	276,50 (186,40-307,20)	2,50 (1,42-3,97)

Примечание: данные представлены в виде Ме (Q1-Q3), Ме – медиана, Q1 – первый квартиль, Q3 – третий квартиль; \* – достоверность различий в сравнении с контрольной группой ( $p<0,05$ ); \*\* – достоверность различий в сравнении с группой больных крапивницей ( $p<0,05$ ); \*\*\* – достоверность различий в сравнении с группой больных склеродермией ( $p<0,05$ )

Note: the data is presented in the form of Me (Q1-Q3), Me – median, Q1 – the first quartile, Q3 – the third quartile; \* – validity of differences compared to the control group ( $p<0,05$ ); \*\* – validity of differences compared to the urticaria group ( $p<0,05$ ); \*\*\* – validity of differences compared to the scleroderma group ( $p<0,05$ )

Уровни играющих значительную роль в воспалительном процессе цитокинов IL-6 и TNF- $\alpha$  в экссудатах «кожного окна» при всех исследуемых нозологиях, аналогично концентрации цинка, превышали содержание данных цитокинов в контрольной группе. Отличия были значимыми.

Проведение корреляционного анализа позволило установить связи средней силы между следующими показателями:

- в контрольной группе: обратные корреляционные связи между уровнями TNF- $\alpha$  и АКТГ ( $r=-0,439$ ,  $p<0,05$ ), прямые корреляционные связи между концентрациями IL-1 $\beta$  и цинка ( $r=0,484$ ,  $p<0,05$ ), а также содержанием TNF- $\alpha$  и цинка ( $r=0,481$ ,  $p<0,05$ );
- при склеродермии: обратные корреляции между уровнями IL-1 $\beta$  и АКТГ ( $r=-0,479$ ,  $p<0,01$ ) и концентрациями TNF- $\alpha$  и АКТГ ( $r=-0,423$ ,  $p<0,01$ ), а также прямые корреляции между содержанием IL-6 и цинка ( $r=0,379$ ,  $p<0,05$ );
- при псориазе: обратная связь между уровнями IL-6 и АКТГ ( $r=-0,456$ ,  $p<0,01$ );
- при атопическом дерматите: обратные корреляционные связи между уровнями TNF- $\alpha$  и АКТГ ( $r=-0,308$ ,  $p<0,05$ ), концентрациями АКТГ и цинка ( $r=-0,362$ ,  $p<0,05$ ), а также прямая связь между содержанием TNF- $\alpha$  и цинка ( $r=0,321$ ,  $p<0,05$ );

• у пациентов с хронической формой крапивницы: обратная корреляционная связь между уровнями IL-18 и АКТГ ( $r=-0,342$ ,  $p<0,05$ ).

Крушение иммунной толерантности при иммуно-эндокринной дисрегуляции может быть результатом снижения концентрации АКТГ в коже и проявляться соответствующей клинической картиной [1]. Помимо иммунных факторов, таких, как совокупность секретируемых на местном уровне цитокинов, субпопуляций Т-лимфоцитов Th2 и Th22, связанных с развитием хронических воспалительных заболеваний кожи, сниженная на локальном уровне концентрация АКТГ может влиять на течение изученных заболеваний.

По аналогии с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) осью целостного организма, реализующей функции путем взаимного влияния гормонов соответствующих эндокринных желез, на местном уровне (в коже) также рассматривают систему регуляции при участии гормонов системы ГГН. Этой структуре присвоили условное название «периферическая ГГН ось». Ее гормоны оказывают короткодистантные эффекты, в частности на клетки кожи, в том числе, иммунокомпетентные, посредством взаимодействия с меланокортиновыми рецепторами (MCR1-MCR5), что проявляется в противовоспалительном действии и регуляции кожного гомеостаза при взаимодействии с факторами внешней и внутренней среды. Однако АКТГ, по-видимому, не может в полной мере ингибировать избыточный воспалительный процесс, вследствие чего нарушается контроль над иммунными процессами кожи.

На локальном уровне избыточная концентрация провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 – результат активации мультимолекулярных внутриклеточных комплексов (инфламмасом) в клетках кожи (макрофаги, дендритные клетки, кератиноциты, фибробласты). Отсутствие статистически значимых различий в концентрации IL-1 $\beta$  и IL-18 в кожных экссудатах группы больных со склеродермией в сравнении с контрольной группой позволяет размышлять о необходимости деления данной группы на когорты с ограниченной и системной формой болезни.

Гиперпродукция IL-6 и TNF- $\alpha$  может свидетельствовать о важной роли этих провоспалительных цитокинов в пролонгации хронического воспаления в коже, а, исходя из их известных функций – об участии в привлечении в очаг воспаления иммунокомпетентных клеток.

Повышение уровня цинка в экссудатах «кожного окна» свидетельствует о снижении внутриклеточного депо цинка, и соответственно, повышение его внеклеточной фракции (выход внутриклеточного содержимого во внеклеточную среду). Вероятно, данный процесс может быть результатом формирования гасдерминовых пор в клеточной мембране, что является результатом активации инфламмасом и гиперпродукции цитокинов семейства IL-1, приводящей к особой форме клеточной гибели – пироптозу. Выявление причин повышения концентрации цинка в экссудатах «кожного окна» требует сопоставления его содержания не только у больных и здоровых людей, но и в разных тканях и органах пациентов.

Поскольку патогенез изученных в исследовании воспалительных нозологий различен, а отличительные особенности, связанные с содержанием в бесклеточной фракции экссудата «кожного окна» цинка, АКТГ и провоспалительных цитокинов у больных всех групп заболеваний, в сравнении со здоровыми людьми, схожи, можно предположить, что выявленные различия связаны не столько с конкретными заболеваниями, сколько с топическими особенностями формирования патологического процесса (кожа) и являются общими маркерами изученных заболеваний.

## Заключение

У больных с исследованными иммуно-опосредованными заболеваниями кожи, вне зависимости от этиологии и патогенеза, наблюдались схожие концентрации исследованных веществ в экссудатах «кожного окна» в сравнении со здоровыми людьми: статистически значимо более высокое содержание цинка и провоспалительных цитокинов и более низкие значения АКТГ. Содержание зависимых от инфламмасом IL-1 $\beta$  и IL-18 было значимо выше в экссудатах «кожного окна» у больных с атопическим дерматитом и псориазом в сравнении с контрольной группой, а также с показателями больных склеродермией. Отсутствие гиперпродукции IL-1 $\beta$ , IL-18 у больных со склеродермией и IL-18 у пациентов с крапивницей требует дальнейшего исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Klimov V.V. Textbook of Allergen Tolerance. Switzerland: Cham: Springer. 2022; 326. doi:10.1007/978-3-031-04309-3.
2. Knudgaard M.H., Andreassen T.H., Ravnborg N., Bieber T., Silverberg J.I., Egeberg A., Halling A.S., Thyssen J.P. Rhinitis prevalence and association with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 127(1):49-56.e1. doi:10.1016/j.anai.2021.02.026.
3. Ogulur I., Pat Y., Ardicli O., Barletta E., Cevhertas L., Fernandez-Santamaria R., Huang M., Bel Imam M., Koch J., Ma S., Maurer D.J., Mitamura Y., Peng Y., Radzikowska U., Rinaldi A.O., Rodriguez-Coira J., Satitsuksanoa P., Schneider S.R., Wallimann A., Zhakparov D., Ziadlou R., Brügggen M.C., van de Veen W., Sokolowska M., Baerenfaller K., Zhang L., Akdis M., Akdis C.A. Advances and highlights in biomarkers of allergic diseases. *Allergy.* 2021; 76(12):3659-3686. doi:10.1111/all.15089.
4. Galili E., Barzilai A., Twig G., Caspi T., Daniely D., Shreberk-Hassidim R., Astman N. Allergic Rhinitis and Asthma Among Adolescents with Psoriasis: A Population-based Cross-sectional Study. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100(10):adv00133. doi:10.2340/00015555-3485.
5. Joel M.Z., Fan R., Damsky W., Cohen J.M. Psoriasis associated with asthma and allergic rhinitis: a US-based cross-sectional study using the All of US Research Program. *Arch Dermatol Res.* 2023; 315(6):1823-1826. doi:10.1007/s00403-023-02539-z.
6. Afshari M., Kolackova M., Rosecka M., Celakovska J., Krejsek J. Unraveling the skin; a comprehensive review of atopic dermatitis, current understanding, and approaches. *Front Immunol.* 2024; 15:1361005. doi:10.3389/fimmu.2024.1361005.
7. Bouwstra J.A., Nadaban A., Bras W., McCabe C., Bunge S.A. The skin barrier: An extraordinary interface with an exceptional lipid organization. *Progr Lip Res.* 2023; 92 (2023):101252. doi:10.1016/j.plipres.2023.101252.
8. Wettschureck N., Strilic B., Offermanns S. Passing the Vascular Barrier: Endothelial Signaling Processes Controlling Extravasation. *Physiol Rev.* 2019; 99(3):1467-1525. doi:10.1152/physrev.00037.2018.
9. Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int.* 2022; 71(1):14-24. doi:10.1016/j.alit.2021.07.003.
10. Woo S., Gandhi S., Ghincea A., Saber T., Lee C.J., Ryu C. Targeting the NLRP3 inflammasome and associated cytokines in scleroderma associated interstitial lung disease. *Front Cell Dev Biol.* 2023; 11:1254904. doi:10.3389/fcell.2023.1254904.
11. Deepti V., Shora Z.F., Gunthorunn S., Cecilia B.E., Charlotta S., Charlotta E. Enhanced inflammasome activity in patients with psoriasis promotes systemic inflammation. *J Invest Dermatol.* 2021; 141(3):586–595.e5. doi:10.1016/j.jid.2020.07.012.
12. Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M., Aquilina S., Asero R., Baker D., Ballmer-Weber B., Bangert C., Ben-Shoshan M., Bernstein J.A., Bindslev-Jensen C., Brockow K., Brzoza Z., Chong Neto H.J., Church M.K., Criado P.R., Danilycheva I.V., Dressler C., Ensina L.F., Fonacier L., Gaskins M., Gáspár K., Gelincik A., Giménez-Arnau A., Godse K., Gonçalo M., Grattan C., Grosber M., Hamelmann E., Hébert J., Hide M., Kaplan A., Kapp A., Kessel A., Kocatürk E., Kulthanan K., Larenas-Linnemann D., Lauerma A., Leslie T.A., Magerl M., Makris M., Meshkova R.Y., Metz M., Micaleff D., Mortz C.G., Nast A., Oude-Elberink H., Pawankar R., Pigatto P.D., Ratti Sisa H., Rojo Gutiérrez M.I., Saini S.S., Schmid-Grendelmeier P., Sekerel B.E., Siebenhaar F., Siiskonen H., Soria A., Staubach-Renz P., Stingeni L., Sussman G., Szegedi A., Thomsen S.F., Vadasz Z., Vestergaard C., Wedi B., Zhao Z., Maurer M. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy.* 2022; 77(3):734-766. doi:10.1111/all.15090.
13. Grieco T., Porzia A., Paolino G., Chello C., Sernicola A., Faina V., Carnicelli G., Moliterni E., Mainiero F. IFN- $\gamma$ /IL-6 and related cytokines in chronic spontaneous urticaria: evaluation of their pathogenetic role and changes during omalizumab therapy. *Int J Dermatol.* 2020; 59(5):590-594. doi:10.1111/ijd.14812.
14. Klimov V.V. From Basic to Clinical Immunology. Springer, 2019; 377. doi:10.1007/978-3-030-03323-10
15. Lyubchenko T., Collins H., Goleva E., Leung D. Skin Tape Sampling Technique Identifies Proinflammatory Cytokines in Atopic Dermatitis Skin *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 126(1):46–53. e2. doi:10.1016/j.anai.2020.08.397.
16. Angosto-Bazzara D., Molina-López C., Peñín-Franch A., Hurtado-Navarro L., Pelegrín P. Techniques

to study inflammasome activation and inhibition by small molecules. *Molecules*. 2021; 26:1704. doi:10.3390/molecules26061704.

17. Ciężyńska A., Bednarski I.A., Wódz K., Narbutt J., Lesiak A. NLRP1 and NLRP3 inflammasomes as a new approach to skin carcinogenesis (Review). *Oncol Letters*. 2020; 19:1649-1656. doi:10.3892/ol.2020.11284.

18. Cyr B., Hadad R., Keane R.W., de Rivero Vaccari J.P. The role of non-canonical and canonical inflammasomes in inflammaaging. *MolNeurosci*. 2022; 15:774014. doi:10.3389/fnmol.2022.774014.

19. Lara-Reyna S., Caseley E.A., Topping J., Rodrigues F., Jimenez Macias J., Lawler S.E., McDermott M.F. Inflammasome activation: from molecular mechanisms to autoinflammation. *Clin Transl Immunology*. 2022; 11(7):e1404. doi:10.1002/cti2.1404.

20. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspase and processing of proIL-beta. *Mol Cell*. 2002; 10:417-426. doi:10.1016/s1097-2765(02)00599-3.

21. Tang L., Zhou F. Inflammasomes in common immune-related skin diseases. *Immunol*. 2020; 11:882. doi:10.3389/fimmu.2020.00882.

22. El-Gamal R., Abdelrahim M., El-Sherbiny M., Enan E.T., El-Nablaway M. Gasdermin D: A potential mediator and prognostic marker of bladder cancer. *Front Mol Biosci*. 2022; 9:972087. doi:10.3389/fmolb.2022.972087.

23. Li L., Jiang M., Qi L., Wu Y., Song D., Gan J., Li Y., Bai Y. Pyroptosis, a new bridge to tumor immunity. *Cancer Sci*. 2021; 112(10):3979-3994. doi:10.1111/cas.15059.

24. Tsuchiya K. Inflammasome-associated cell death: Pyroptosis, apoptosis, and physiological implications. *Microbiology and Immunology*. 2020; 64:252–269. doi:10.1111/1348-0421.12771.

25. Campione E., Lanna C., Diluvio L., Cannizzaro M.V., Grelli S., Galluzzo M., Talamonti M., Annicchiarico-Petruzzelli M., Mancini M., Melino G., Candi E., Schiavone G., Wang Y., Shi Y., Bianchi L. Skin immunity and its dysregulation in atopic dermatitis, hidradenitis suppurativa and vitiligo. *Cell Cycle*. 2020; 19(3):257-267. doi:10.1080/15384101.2019.1707455.

26. Khabir Z., Holmes A.M., Lai Y., Liang L., Deva A., Polikarpov M.A., Roberts M.S., Zvyagin A.V. Human Epidermal Zinc Concentrations after Topical Application of ZnO Nanoparticles in Sunscreens. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(22):12372. doi:10.3390/ijms222212372.

27. Suzuki M., Suzuki T., Watanabe M., Hatakeyama S., Kimura S., Nakazono A., Honma A., Nakamaru Y., Vreugde S., Homma A. Role of intracellular zinc in molecular and cellular function in allergic inflammatory diseases. *Allergol Int*. 2021; 70(2):190-200. doi:10.1016/j.alit.2020.09.007.

28. Zagreshenko D.S., Klimov V.V., Denisov A.A., Salikova T.I., Firsova Ye.K. «Skin window» cytokines in atopic dermatitis. *Bull Sib Med*. 2009; 8(3):32-46. doi:10.20538/1682-0363-2009-3-32-36.

## Авторы

Загрешенко Денис Сергеевич

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России)

К. м. н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики

Новокузнецк, Российская Федерация

zagreshenko@rambler.ru

Кухарев Ярослав Викторович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

К. м. н., ассистент кафедры иммунологии и аллергологии

Томск, Российская Федерация

kukharev78@mail.ru

Климов Андрей Владимирович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

К. м. н., доцент кафедры иммунологии и аллергологии

Томск, Российская Федерация

klimov.lor@mail.ru

Климов Владимир Васильевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Д. м. н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии

Томск, Российская Федерация

vlklimov54@gmail.com

Рахманова Малика Михайловна

Государственное автономное учреждение здравоохранения «Новокузнецкая городская клиническая больница №1 имени Г.П.Курбатова» (ГАУЗ «НГКБ №1»)

Врач-терапевт

Новокузнецк, Российская Федерация

rahmanova.malika93@mail.ru

Мусина Марина Ивановна

Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Межвузовская поликлиника» (ОГАУЗ «Межвузовская поликлиника»)

Главный врач

Томск, Российская Федерация

mvpol@tomsk.gov70.ru

Шкатова Алина Николаевна

Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Межвузовская поликлиника» (ОГАУЗ «Межвузовская поликлиника»)

К. м. н., заведующая аллергологическим отделением

Томск, Российская Федерация

alinashkatik@gmail.com

Слѐзкин Михаил Игоревич

Общество с ограниченной ответственностью «Центр иммунопатологии» (ООО «Центр иммунопатологии»)

Врач-биохимик

Томск, Российская Федерация

smimmm5@gmail.com

Хардикова Светлана Анатольевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

Д. м. н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии

Томск, Российская Федерация

khardikova.s.a@mail.ru

Пестова Вера Владимировна  
 Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Межвузовская поликлиника» (ОГАУЗ «Межвузовская поликлиника»)  
 Заместитель главного врача  
 Томск, Российская Федерация  
 mvpol@tomsk.gov70.ru

Яковенко Ирина Сергеевна  
 Государственное автономное учреждение здравоохранения «Новокузнецкая городская клиническая больница №1 имени Г.П. Курбатова» (ГАУЗ «НГКБ №1»)  
 Врач-терапевт  
 Новокузнецк, Российская Федерация  
 andrianova-inna2@mail.ru

Баркова Ирина Юрьевна  
 Государственное автономное учреждение здравоохранения «Новокузнецкая городская клиническая больница №1 имени Г.П. Курбатова» (ГАУЗ «НГКБ №1»)  
 Врач-терапевт  
 Новокузнецк, Российская Федерация  
 nuisible3@mail.ru

Вагуль Алла Робертовна  
 Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Межвузовская поликлиника» (ОГАУЗ «Межвузовская поликлиника»)  
 Заведующая клинко-диагностической лабораторией  
 Томск, Российская Федерация  
 mvpol@tomsk.gov70.ru

*D.S. Zagreshenko<sup>1</sup>, Ya.V. Kukharev<sup>2</sup>, A.V. Klimov<sup>2</sup>, V.V. Klimov<sup>2</sup>,  
 M.M. Rahmanova<sup>3</sup>, M.I. Musina<sup>4</sup>, A.N. Shkatova<sup>4</sup>, M.I. Slezkin<sup>5</sup>, S.A. Hardikova<sup>2</sup>,  
 V.V. Pestova<sup>4</sup>, I.S. Yakovenko<sup>3</sup>, I.Yu. Barkova<sup>3</sup>, A.R. Vagul<sup>4</sup>*

## BIOMARKERS OF THE COMMON PATHOGENETIC LINK OF IMMUNE-MEDIATED SKIN DISEASES

<sup>1</sup>Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education,  
 Novokuznetsk, Russian Federation;

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation;

<sup>3</sup>Novokuznetsk City Clinical Hospital No.1 named after G.P.Kurbatov,  
 Novokuznetsk, Russian Federation;

<sup>4</sup>Interuniversity polyclinic, Tomsk, Russian Federation;

<sup>5</sup>Immunopathology Center Ltd, Tomsk, Russian Federation

**Resume.** Currently, not all skin diseases have a sufficiently well-studied etiology and pathogenesis. **Objective:** to determine the concentration of adrenocorticotrophic hormone, zinc and cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6, TNF- $\alpha$ ) in the cell-free fraction of the exudate of the «skin window» in scleroderma, psoriasis, atopic dermatitis and chronic urticaria. **Materials and methods.** 42 patients with mild and moderate atopic dermatitis, 41 with limited scleroderma, 44 patients with chronic spontaneous urticaria and 40 patients with plaque psoriasis aged 18 to 50 years were examined. The control group consisted of 25 donors aged 20 to 35 years. The material for the study of adrenocorticotrophic hormone, zinc and cytokines at the local level (in the skin) was a cell-free fraction of the «skin window» exudate obtained from a 1 ml chamber installed on a scarified

area of the skin. The tank was pre-filled with a sterile 0.9% sodium chloride solution. **Results.** In patients with all studied immuno-mediated skin diseases of different etiology and pathogenesis, the same type of changes were revealed in the cell-free exudate of the cutaneous window. **Conclusion.** The association of the presence of a pathological process with an increase in the local level of proinflammatory cytokines and zinc, as well as with a decrease in the concentration of adrenocorticotrophic hormone lower than in the donor group, is shown.

**Keywords:** cytokines, “skin window”, comorbidity, atopy, adrenocorticotrophic hormone, zinc, inflamma-soma, dermatology, atopic dermatitis, allergic rhinitis

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Yaroslav V. Kukharev

kukharev78@mail.ru

Received: 01.09.2024

For citation: Zagreshenko D.S., Kukharev Ya.V., Klimov A.V., Klimov V.V., Rahmanova M.M., Musina M.I., Shkatova A.N., Slezkin M.I., Hardikova S.A., Pestova V.V., Yakovenko I.S., Barkova I.Yu., Vagul A.R. Biomarkers of the common pathogenetic link of immune-mediated skin diseases. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 4, pp. 377–389. DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-4-377-389 (In Russ)

#### REFERENCES

1. Klimov V.V. Textbook of Allergen Tolerance. Switzerland: Cham: Springer. 2022; 326. doi:10.1007/978-3-031-04309-3.
2. Knudgaard M.H., Andreassen T.H., Ravnborg N., Bieber T., Silverberg J.I., Egeberg A., Halling A.S., Thyssen J.P. Rhinitis prevalence and association with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021; 127(1):49-56.e1. doi:10.1016/j.anai.2021.02.026.
3. Ogulur I., Pat Y., Ardicli O., Barletta E., Cevhertas L., Fernandez-Santamaria R., Huang M., Bel Imam M., Koch J., Ma S., Maurer D.J., Mitamura Y., Peng Y., Radzikowska U., Rinaldi A.O., Rodriguez-Coira J., Satitsuksanoa P., Schneider S.R., Wallimann A., Zhakparov D., Ziadlou R., Brüggem M.C., van de Veen W., Sokolowska M., Baerenfaller K., Zhang L., Akdis M., Akdis C.A. Advances and highlights in biomarkers of allergic diseases. *Allergy.* 2021; 76(12):3659-3686. doi:10.1111/all.15089.
4. Galili E., Barzilai A., Twig G., Caspi T., Daniely D., Shreberk-Hassidim R., Astman N. Allergic Rhinitis and Asthma Among Adolescents with Psoriasis: A Population-based Cross-sectional Study. *Acta Derm Venereol.* 2020; 100(10):adv00133. doi:10.2340/00015555-3485.
5. Joel M.Z., Fan R., Damsky W., Cohen J.M. Psoriasis associated with asthma and allergic rhinitis: a US-based cross-sectional study using the All of US Research Program. *Arch Dermatol Res.* 2023; 315(6):1823-1826. doi:10.1007/s00403-023-02539-z.
6. Afshari M., Kolackova M., Rosecka M., Celakovska J., Krejsek J. Unraveling the skin; a comprehensive review of atopic dermatitis, current understanding, and approaches. *Front Immunol.* 2024; 15:1361005. doi:10.3389/fimmu.2024.1361005.
7. Bouwstra J.A., Nadaban A., Bras W., McCabe C., Bunge S.A. The skin barrier: An extraordinary interface with an exceptional lipid organization. *Progr Lip Res.* 2023; 92 (2023):101252. doi:10.1016/j.plipres.2023.101252.
8. Wettschureck N., Strilic B., Offermanns S. Passing the Vascular Barrier: Endothelial Signaling Processes Controlling Extravasation. *Physiol Rev.* 2019; 99(3):1467-1525. doi:10.1152/physrev.00037.2018.
9. Tokura Y., Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int.* 2022; 71(1):14-24. doi:10.1016/j.alit.2021.07.003.
10. Woo S., Gandhi S., Ghincea A., Saber T., Lee C.J., Ryu C. Targeting the NLRP3 inflammasome and associated cytokines in scleroderma associated interstitial lung disease. *Front Cell Dev Biol.* 2023; 11:1254904. doi:10.3389/fcell.2023.1254904.
11. Deepti V., Shora Z.F., Gunthorunn S., Cecilia B.E., Charlotta S., Charlotta E. Enhanced inflammasome activity in patients with psoriasis promotes systemic inflammation. *J Invest Dermatol.* 2021;

141(3):586–595.e5. doi:10.1016/j.jid.2020.07.012.

12. Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M., Aquilina S., Asero R., Baker D., Ballmer-Weber B., Bangert C., Ben-Shoshan M., Bernstein J.A., Bindslev-Jensen C., Brockow K., Brzoza Z., Chong Neto H.J., Church M.K., Criado P.R., Danilycheva I.V., Dressler C., Ensina L.F., Fonacier L., Gaskins M., Gáspár K., Gelincik A., Giménez-Arnau A., Godse K., Gonçalves M., Grattan C., Grosber M., Hamelmann E., Hébert J., Hide M., Kaplan A., Kapp A., Kessel A., Kocatürk E., Kulthanan K., Larenas-Linnemann D., Lauerma A., Leslie T.A., Magerl M., Makris M., Meshkova R.Y., Metz M., Micallef D., Mortz C.G., Nast A., Oude-Elberink H., Pawankar R., Pigatto P.D., Ratti Sisa H., Rojo Gutiérrez M.I., Saini S.S., Schmid-Grendelmeier P., Sekerel B.E., Siebenhaar F., Siiskonen H., Soria A., Staubach-Renz P., Stingeni L., Sussman G., Szegedi A., Thomsen S.F., Vadasz Z., Vestergaard C., Wedi B., Zhao Z., Maurer M. The international EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022; 77(3):734-766. doi:10.1111/all.15090.

13. Grieco T., Porzia A., Paolino G., Chello C., Sernicola A., Faina V., Carnicelli G., Moliterni E., Mainiero F. IFN- $\gamma$ /IL-6 and related cytokines in chronic spontaneous urticaria: evaluation of their pathogenetic role and changes during omalizumab therapy. *Int J Dermatol*. 2020; 59(5):590-594. doi:10.1111/ijd.14812.

14. Klimov V.V. *From Basic to Clinical Immunology*. Springer, 2019; 377. doi:10.1007/978-3-030-03323-10

15. Lyubchenko T., Collins H., Goleva E., Leung D. Skin Tape Sampling Technique Identifies Proinflammatory Cytokines in Atopic Dermatitis Skin *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021; 126(1):46–53. e2. doi:10.1016/j.anai.2020.08.397.

16. Angosto-Bazzara D., Molina-López C., Peñín-Franch A., Hurtado-Navarro L., Pelegrín P. Techniques to study inflammasome activation and inhibition by small molecules. *Molecules*. 2021; 26:1704. doi:10.3390/molecules26061704.

17. Ciężyńska A., Bednarski I.A., Wódz K., Narbutt J., Lesiak A. NLRP1 and NLRP3 inflammasomes as a new approach to skin carcinogenesis (Review). *Oncol Letters*. 2020; 19:1649-1656. doi:10.3892/ol.2020.11284.

18. Cyr B., Hadad R., Keane R.W., de Rivero Vaccari J.P. The role of non-canonical and canonical inflammasomes in inflammaaging. *MolNeurosci*. 2022; 15:774014. doi:10.3389/fnmol.2022.774014.

19. Lara-Reyna S., Caseley E.A., Topping J., Rodrigues F., Jimenez Macias J., Lawler S.E., McDermott M.F. Inflammasome activation: from molecular mechanisms to autoinflammation. *Clin Transl Immunology*. 2022; 11(7):e1404. doi:10.1002/cti2.1404.

20. Martinon F., Burns K., Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspase and processing of proIL-beta. *Mol Cell*. 2002; 10:417-426. doi:10.1016/s1097-2765(02)00599-3.

21. Tang L., Zhou F. Inflammasomes in common immune-related skin diseases. *Immunol*. 2020; 11:882. doi:10.3389/fimmu.2020.00882.

22. El-Gamal R., Abdelrahim M., El-Sherbiny M., Enan E.T., El-Nablaway M. Gasdermin D: A potential mediator and prognostic marker of bladder cancer. *Front Mol Biosci*. 2022; 9:972087. doi:10.3389/fmolb.2022.972087.

23. Li L., Jiang M., Qi L., Wu Y., Song D., Gan J., Li Y., Bai Y. Pyroptosis, a new bridge to tumor immunity. *Cancer Sci*. 2021; 112(10):3979-3994. doi:10.1111/cas.15059.

24. Tsuchiya K. Inflammasome-associated cell death: Pyroptosis, apoptosis, and physiological implications. *Microbiology and Immunology*. 2020; 64:252–269. doi:10.1111/1348-0421.12771.

25. Campione E., Lanna C., Diluvio L., Cannizzaro M.V., Grelli S., Galluzzo M., Talamonti M., Annicchiarico-Petruzzelli M., Mancini M., Melino G., Candi E., Schiavone G., Wang Y., Shi Y., Bianchi L. Skin immunity and its dysregulation in atopic dermatitis, hidradenitis suppurativa and vitiligo. *Cell Cycle*. 2020; 19(3):257-267. doi:10.1080/15384101.2019.1707455.

26. Khabir Z., Holmes A.M., Lai Y.J., Liang L., Deva A., Polikarpov M.A., Roberts M.S., Zvyagin A.V. Human Epidermal Zinc Concentrations after Topical Application of ZnO Nanoparticles in Sunscreens. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(22):12372. doi:10.3390/ijms222212372.

27. Suzuki M., Suzuki T., Watanabe M., Hatakeyama S., Kimura S., Nakazono A., Honma A., Nakamaru Y., Vreugde S., Homma A. Role of intracellular zinc in molecular and cellular function in allergic inflammatory diseases. *Allergol Int*. 2021; 70(2):190-200. doi:10.1016/j.alit.2020.09.007.

28. Zagreshenko D.S., Klimov V.V., Denisov A.A., Salikova T.I., Firsova Ye.K. «Skin window» cytokines in atopic dermatitis. Bull Sib Med. 2009; 8(3):32-46. doi:10.20538/1682-0363-2009-3-32-36.

### Authors

Denis S. Zagreshenko  
Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – Branch Campus of the FSBEI FPE  
RMACPE MOH, Novokuznetsk  
PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics  
Novokuznetsk, Russian Federation  
zagreshenko@rambler.ru

Yaroslav V. Kukharev  
Siberian State Medical University (SibSMU)  
PhD (Medicine), Immunology&AllergyDept Assistant Professor  
Tomsk, Russian Federation  
kukharev78@mail.ru

Andrew V. Klimov  
Siberian State Medical University (SibSMU)  
PhD (Medicine), Immunology&AllergyDept Associate Professor  
Tomsk, Russian Federation  
klimov.lor@mail.ru

Vladimir V. Klimov  
Siberian State Medical University (SibSMU)  
PhD (Medicine), MD, Immunology & Allergy Dept Head  
Tomsk, Russian Federation  
vklimov54@gmail.com

Malika M. Rahmanova  
Novokuznetsk City Clinical Hospital No.1 named after G.P.Kurbatov  
Generalist  
Novokuznetsk, Russian Federation  
rahmanova.malika93@mail.ru

Marina I. Musina  
Interuniversity polyclinic  
Head  
Tomsk, Russian Federation  
mvpol@tomsk.gov70.ru

Alina N. Shkatova  
Interuniversity polyclinic  
PhD (Medicine), Allergy Unit Head  
Tomsk, Russian Federation  
alinashkatik@gmail.com

Michael I. Slezkin  
Immunopathology Center Ltd  
Biochemist  
Tomsk, Russian Federation  
smimmm5@gmail.com

Svetlana A. Hardikova  
Siberian State Medical University (SibSMU)  
PhD (Medicine), MD, Dermatovenerology & Cosmetology Dept Head  
Tomsk, Russian Federation  
khardikova.s.a@mail.ru

Vera V. Pestova  
Interuniversity polyclinic  
Vice-head  
Tomsk, Russian Federation  
mvpol@tomsk.gov70.ru

Irina S. Yakovenko  
Novokuznetsk City Clinical Hospital No.1 named after G.P. Kurbatov  
Generalist  
Novokuznetsk, Russian Federation  
andrianova-inna2@mail.ru

Irina Yu. Barkova  
Novokuznetsk City Clinical Hospital No.1 named after G.P. Kurbatov  
Generalist  
Novokuznetsk, Russian Federation  
nuisible3@mail.ru

Alla R. Vagul  
Interuniversity polyclinic  
Clinical diagnostic laboratory, head  
Tomsk, Russian Federation  
mvpol@tomsk.gov70.ru