

© ЯНЧЕНКО В.В., ВЕЛИЧИНСКАЯ О.Г., 2015

ИЗМЕНЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ХОЛОДОВОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ

ЯНЧЕНКО В.В., ВЕЛИЧИНСКАЯ О.Г.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

Резюме.

Цель исследования – оценка клеточного и гуморального звена системы иммунитета у пациентов с холодовой и хронической спонтанной крапивницей.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 126 пациентов аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы: 47 пациентов с холодовой крапивницей в возрасте 47,0 (38,0-52,0) лет; 79 пациентов с хронической спонтанной крапивницей в возрасте 43,0 (28,0-51,0) года. В контрольную группу были включены 38 здоровых добровольцев в возрасте 42,5 (34,5-54,0) года. Программа исследования была утверждена комитетом по этике. У всех пациентов до начала лечения натощак была взята кровь для определения количества и фенотипа лейкоцитов, уровня иммуноглобулинов. Фенотипирование клеток проводили с помощью моноклональных антител CD19, CD23, CD3, CD4, CD25, CD8, CD69, CD203c (комплексных тест-систем для научных и клинических исследований «Биоскан-М1» (ОДО «НИКП РЕСАН», Беларусь)), на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., США).

Результаты. Иммунный статус пациентов с холодовой крапивницей в период обострения характеризовался снижением абсолютного количества CD3⁺ и CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов периферической крови. Иммунный статус пациентов с хронической спонтанной крапивницей в период обострения характеризовался снижением абсолютного количества CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов периферической крови, повышением относительного количества CD19⁺CD23⁺ лимфоцитов и повышением абсолютного количества CD203c позитивных базофилов. У пациентов с хронической спонтанной крапивницей концентрация иммуноглобулина М находилась в границах популяционной нормы, но его концентрация была выше, чем в группе здоровых людей.

Заключение. У пациентов с холодовой и хронической спонтанной крапивницей в период обострения заболевания выявлен тяжелый дефицит регуляторных CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов, которые принимают участие в развитии обоих типов крапивницы.

Ключевые слова: холодовая крапивница, хроническая спонтанная крапивница, иммунный статус.

Abstract.

Objectives. To estimate the condition of the cellular and humoral link of the immune system in patients with cold and chronic spontaneous urticaria.

Material and methods. 126 patients of the allergological department of Vitebsk regional clinical hospital participated in the research: 47 patients with cold urticaria at the age of 47,0 (38,0-52,0) years and 79 persons aged 43,0 (28,0-51,0) with chronic spontaneous urticaria. The control group consisted of 38 healthy volunteers at the age of 42,5 (34,5-54,0) years. The research program has been approved by the ethics committee. In all patients prior to the beginning of their treatment on an empty stomach samples of blood were taken to determine the quantity and phenotype of leukocytes, the level of immunoglobulins. Phenotyping of the cells was conducted with the help of monoclonal antibodies CD19, CD23, CD3, CD4, CD25, CD8, CD69, CD203c (complex test systems for scientific and clinical researches «Bioskan-M1») using Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., the USA) cytometer.

Results. The immune status of patients with cold urticaria in the exacerbation period was characterised by the decrease in the absolute quantity of CD3⁺ and CD4⁺CD25⁺ lymphocytes of the peripheral blood. The immune status of the patients with chronic spontaneous urticaria in the exacerbation period was characterised by the decrease in the absolute quantity of CD4⁺CD25⁺ lymphocytes of the peripheral blood, the increase of the relative amount of CD19⁺CD23⁺ lymphocytes of the peripheral blood and the increase of the absolute quantity of CD203c

of positive basophils. In patients with chronic spontaneous urticaria immunoglobulin M was within the limits of the population norm, but its concentration was higher than that in the group of healthy people.

Conclusion. In patients with cold and chronic spontaneous urticaria in the exacerbation period of the disease the high degree deficiency of CD4⁺CD25⁺ lymphocytes taking part in the development of both types of urticaria was revealed.

Key words: cold urticaria, chronic spontaneous urticaria, immune status.

Общепризнана роль тучных клеток в развитии хронической крапивницы (ХК). Под действием триггеров из них выделяются биологически активные вещества: гистамин, лейкотриены С₄, А₄, В₄, D₄, Е₄, хондроитин сульфат, простагландин D₂, триптаза, химаза, карбоксипептидаза А, катепсин G, кислая гидролаза, гепарин. Это ключевой механизм начала заболевания, которое прогрессирует при неадекватном взаимодействии клеток, медиаторов, цитокинов, хемокинов, молекул адгезии [1]. Не менее важная роль в развитии отдельных типов крапивницы принадлежит базофилам [2]. Базофилы - эффекторные клетки аллергических реакций. В гранулах базофилов содержится большое количество медиаторов аллергии (гистамин, главный основной белок, хондроитин сульфат, катепсин G, триптаза, катепсин G, триптаза) [3]. Эти медиаторы выделяются при дегрануляции базофилов, которая возникает после взаимодействия связанных базофилом антител класса IgE с соответствующим аллергеном [4]. Общеизвестным маркером базофилов крови является молекула CD203c, которая встречается только на базофилах и повышение экспрессии которой является специфичным маркером активации базофилов. Соединение комплекса IgE-FcεRI с аллергеном или анти-IgE антителом приводит к быстрому повышению экспрессии молекул CD203c и сопровождается выбросом гистамина. Определение экспрессии CD203c молекул может использоваться для оценки степени активации базофилов у пациентов с атопией [5] и аутоиммунной крапивницей [6]. Базофилы пациентов с хронической крапивницей имеют нарушения в каскаде сигнальных путей активации [7]. Анализ количества активированных базофилов периферической крови может использоваться как один из маркеров степени тяжести при хронической крапивнице [8].

По механизму развития хроническая крапивница (ХК) может протекать не только как типично атопическая, т.е. не только как реакция гиперчувствительности 1-го типа [9].

Кроме антител Е класса в развитии крапивницы нередко участвуют и антитела М, G и А классов. Поэтому исследование фенотипического состава лимфоцитов, определяющих синтез того или иного класса иммуноглобулинов, является актуальным. Регуляторные Т-клетки играют исключительно важную роль в развитии крапивниц: они регулируют функцию В-клеток (подавляют образование аллерген-специфических IgE и индуцируют синтез IgG₄, IgA), подавляют активность тучных клеток и базофилов [10]. Об активации Т-хелперов 2 типа при ХК, так же как и при других аллергических заболеваниях [11], свидетельствует повышение уровня ИЛ - 31, причем уровень данного интерлейкина коррелирует с активностью крапивницы [12].

Псевдоаллергическая (неаллергическая) крапивница развивается вследствие прямой активации тучных клеток и либерации медиаторов (при воздействии физических факторов, рентгенконтрастных лекарственных средств, ядов животного происхождения, стресса и др.), при нарушении метаболизма арахидоновой кислоты (применение НПВС, непереносимость пищевого красителя - тартразина), при активации комплемента по альтернативному пути [13].

Цель исследования – оценка клеточного и гуморального звена системы иммунитета у пациентов с холодовой и хронической спонтанной крапивницей.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 126 пациентов аллергологического отделения Витебской областной клинической больницы: 47 пациентов с холодовой крапивницей в период ремиссии, после постановки холодовой пробы (40 женщин, 7 мужчин), возраст 47,0 (38,0-52,0) лет; 79 пациентов с хронической спонтанной (идиопатической) крапивницей в период обострения (64 женщины, 15 мужчин), возраст 43,0 (28,0-51,0) года. В группу контроля (сравне-

ния) были включены 38 здоровых добровольцев, в возрасте 42,5 (34,5-54,0) года. Программа исследования была утверждена комитетом по этике.

Диагноз крапивницы был установлен согласно рекомендациям Европейского (2013), Британского (2007) и Российского (2007) согласительных документов по крапивнице и ангиоотеку [14, 15, 16].

У всех пациентов до начала лечения натощак была взята кровь для определения количества и фенотипа лейкоцитов, уровня иммуноглобулинов. Фенотипирование клеток проводили с помощью моноклональных антител CD19, CD23, CD3, CD4, CD25, CD8, CD69, CD203c (комплексных тест-систем для научных и клинических исследований «Биоскан-М1», лоты CI 19-23-45.25 и CI 4-8-25-45.25, SI 69-203c.25, CI 3-45.25 (ОДО «НИКП ПЕСАН», Беларусь)), на проточном цитометре Cytomics FC 500 (Beckman Coulter Inc., США). Для лизиса эритроцитов использовали лизирующий раствор OptiLyse C, каталожный номер A11894 (Beckman Coulter Inc., США).

Протокол исследования:

К 100 мкл цельной равномерно перемешанной гепаринизированной крови добавляли 2,5 мкл раствора моноклональных антител комплексной тест-системы «Биоскан-М1». Клетки инкубировали после добавления антител в течение 15 минут при комнатной температуре, затем добавляли 500 мкл лизирующего эритроциты раствора OptiLyse C, и инкубировали в течение 10 минут в термостате при 37°C. Затем к клеткам добавляли 500 мкл буферного раствора и оценивали фенотип не менее 20000 лейкоцитов на проточном цитометре Cytomics FC 500.

1. Задействованные каналы и флуоресцентные метки:

FL2 - CD3 R-PE

FL5 - CD45 PE-Cy7

В протоколе устанавливали точечные распределения клеток по осям X/Y:

– CD45 PE-Cy7/SS Ungated (FL5/SS), выделяли зону лимфоцитов

– CD3 R-PE/ CD45 (FL2/FL5) из зоны лимфоцитов

2. Задействованные каналы и флуоресцентные метки:

FL2 - CD23 R-PE

FL4 - CD19 PE-Cy5.5

FL5 - CD45 PE-Cy7

В протоколе устанавливали точечные распределения клеток по осям X/Y:

– CD45 PE-Cy7/SS Ungated (FL5/SS), выделяли зону лимфоцитов

– CD19 PE-Cy5.5/CD23 R-PE (FL4/FL2) из зоны лимфоцитов

3. Задействованные каналы и флуоресцентные метки:

FL2 - CD25 R-PE

FL3 - CD8 PE-TR

FL4 - CD4 PE-Cy5.5

FL5 - CD45 PE-Cy7

В протоколе устанавливали точечные распределения клеток по осям X/Y

– CD45 PE-Cy7/SS Ungated (FL5/SS), выделяли зону лимфоцитов

– CD4 PE-Cy5.5/CD25 R-PE (FL4/FL2) из зоны лимфоцитов

– CD8 PE-TR/CD25 R-PE (FL3/FL2) из зоны лимфоцитов

4. Задействованные каналы и флуоресцентные метки:

FL1 - CD69 FITC

FL2 - CD203c PE

В протоколе устанавливали:

– FS Lin/SS Lin Ungated

– CD203c PE Ungated (FL2) гистограмма, выделяли зону CD203c позитивных клеток

– CD203c PE/CD69 FITC (FL2/FL1), из зоны CD203c позитивных клеток

Статистическая обработка полученных результатов исследования проводилась с использованием пакета статистических программ MS Excel, Statsoft Statistica 7.0. При обработке полученных данных использовались методы непараметрической статистики, количественные переменные были представлены в виде медианы (Me), нижних и верхних квартилей [LQ-UQ], для сравнения независимых переменных использовали U-критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка иммунного статуса позволила установить различия в количественном и качественном составе клеток и иммуноглобулинов крови у пациентов с холодовой и хронической спонтанной крапивницей. У пациентов с холодовой крапивницей в период обострения

уровень CD3⁺ лимфоцитов находился в пределах нормальных значений (1234,2 (1033,3-1688,0) клеток в 1 мкл), но был ниже, чем в группе относительно здоровых людей (1694,3 (1396,0-1983,3) клеток в 1 мкл). Также у этих пациентов отмечалось снижение абсолютного (12,6 (4,0-109,2) клеток в 1 мкл) и относительного количества (0,8 (0,2-5,8)%) CD4⁺CD25⁺ регуляторных лимфоцитов периферической крови, по сравнению с контрольной группой (173,4 (101,4-235,0) клеток в 1 мкл и, соответственно, 7,5 (5,2-9,6) %). Такое существенное снижение абсолютного и относительного количества регуляторных лимфоцитов является предрасполагающим фактором развития гиперреактивности тучных клеток. Концентрация иммуноглобулинов А, М и G в сыворотке крови пациентов с холодовой крапивницей не отличалась от контрольной группы. Содержание CD19⁺, CD19⁺CD23⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD8⁺CD25⁺, CD203c⁺, CD203c⁺CD69⁺ клеток также не отличалось от нормы.

У пациентов с хронической спонтанной крапивницей концентрация иммуноглобулина М находилась в границах популяционной нормы, но была достоверно выше, чем в группе контроля. Вероятно, это связано с наличием в организме этих пациентов повышенного количества полисахаридных антигенов/аллергенов [17]. У этих пациентов также было обнаружено более высокое относительное количество CD19⁺CD23⁺ лимфоцитов периферической крови (5,6 (3,5-13,1)%), чем в группе контроля (4,1 (0,4-6,8)%). Повышение экспрессии CD23 молекулы может вносить свой вклад в патогенез развития крапивницы. Ранее выполненные исследования показали, что металлопротеиназа ADAM10 влияет на синтез IgE: она расщепляет мембраносвязанный низкоаффинный рецептор иммуноглобулина E (CD23), в результате чего образуется растворимая форма CD23. Растворимая форма CD23 связывается одновременно с мембраносвязанным IgE и CD21, что приводит к увеличению синтеза IgE. Таким образом, от количества циркулирующих в крови В-лимфоцитов, несущих мембраносвязанный IgE, активности ADAM10 и количества растворимой формы CD23 зависит синтез антител E класса [18].

У пациентов с хронической спонтанной крапивницей, так же как у пациентов с холодовой крапивницей, абсолютное (16,5 (8,7-103,9)

клеток в 1 мкл) и относительное (0,8 (0,4-8,5)%) количество CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов было ниже, чем в контрольной группе (173,4 (101,4-235,0) клеток в 1 мкл и соответственно 7,5 (5,2-9,6)%). Наши данные согласуются с ранее проведенными исследованиями [19]. Кроме этого, у пациентов с хронической спонтанной крапивницей обнаружено повышение абсолютного количества CD203c позитивных базофилов (42,2 (37,2-63,3) клеток в 1 мкл), по сравнению с контрольной группой (35,9 (31,5-39,0) клеток в 1 мкл) (табл. 1). Ранее было показано, что базофилы пациентов с хронической крапивницей выделяют меньшее количество биологически активных веществ и медиаторов в ответ на активацию, чем у здоровых доноров [20]. Вероятно, увеличение абсолютного количества CD203c позитивных базофилов является компенсаторной реакцией, обеспечивающей при активации этих клеток выделение биологически активных веществ и медиаторов в достаточном количестве.

Таким образом, в соответствии с классификацией степеней тяжести иммунодефицитов Новикова Д.К. (1992 год), у пациентов с холодовой и хронической спонтанной крапивницей выявлен дефицит регуляторных лимфоцитов тяжелой степени.

Заключение

1. Иммунный статус пациентов с холодовой крапивницей в период обострения характеризовался снижением абсолютного количества CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов периферической крови. Уровень CD3⁺ лимфоцитов находился в пределах нормальных значений, но был ниже, чем в группе относительно здоровых людей.

2. Иммунный статус пациентов с хронической спонтанной крапивницей в период обострения характеризовался снижением абсолютного количества CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов периферической крови, повышением относительного количества CD19⁺CD23⁺ лимфоцитов периферической крови и повышением абсолютного количества CD203c позитивных базофилов. Содержание иммуноглобулина М у пациентов данной группы находилось в пределах популяционной нормы, но было выше, чем в группе относительно здоровых людей.

3. У пациентов с холодовой и хронической спонтанной крапивницей в период обо-

Таблица 1 – Показатели клеточного и гуморального звена системы иммунитета у пациентов с холодовой и хронической спонтанной крапивницей

	Холодовая крапивница Ме (LQ-UQ)	Хроническая спонтанная крапивница Ме (LQ-UQ)	Контрольная группа Ме (LQ-UQ)
Ig A	2,8 (1,9-3,7)	2,5 (1,7-3,9)	3,0 (1,8-4,0)
Ig M	1,5 (0,9-2,1)	1,8 (1,2-2,4)*	1,5 (0,9-2,2)
Ig G	12,9 (10,8-17,4)	15,0 (11-20,6)	12,9 (11,2-16,0)
CD23 ⁺ , %	40,2 (30,2-50,5)	62 (46,8-79,7)	50 (9,9-84,6)
CD23 ⁺ , абс. кол-во в 1 мкл крови	909,7 (537,9-1201,9)	887,6 (427,4-1697,5)	574,9 (240,5-1482,9)
CD19 ⁺ , %	10,6 (7,0-13,7)	12,2 (9,9-17,4)	10,6 (8,2-13,7)
CD19 ⁺ , абс. кол-во в 1 мкл крови	238,7 (146,9-306,6)	199,2 (160,2-318,4)	249,1 (172,6-295,3)
CD19 ⁺ CD 23 ⁺ , %	2,7 (1,7-4,6)	5,6 (3,5-13,1)*	4,1 (0,4-6,8)
CD19 ⁺ CD 23 ⁺ , абс. кол-во в 1 мкл крови	68,9 (33,1-109,4)	98,4 (52,5-282,1)	64,8 (9,7-150,2)
CD3 ⁺ , %	78,3 (71,8-84,0)	73,2 (65,8-78,2)	77,9 (70,3-81,1)
CD3 ⁺ , абс. кол-во в 1 мкл крови	1234,2 (1033,3-1688,0)*	1590,4 (959,8-2143,6)	1694,3 (1396,0-1983,3)
CD4 ⁺ , %	47,4 (44,1-54,0)	47 (36,1-52,1)	48,8 (46,8-54,1)
CD4 ⁺ , абс. кол-во в 1 мкл крови	819,6 (651,8-1225,5)	944,3 (568,7-1212,2)	1219,1 (611,1-1567,4)
CD4 ⁺ CD 25 ⁺ , %	0,8 (0,2-5,8)*	0,8 (0,4-8,5)*	7,5 (5,2-9,6)
CD4 ⁺ CD 25 ⁺ , абс. кол-во в 1 мкл крови	12,6 (4,0-109,2)*	16,5 (8,7-103,9)*	173,4 (101,4-235,0)
CD8 ⁺ , %	28,2 (24,7-33,8)	26,1 (23,6-33,6)	31,9 (26,8-37,5)
CD8 ⁺ , абс. кол-во в 1 мкл крови	555,9 (398,7-717,0)	598,4 (390,7-944,0)	679,8 (552,1-851,9)
CD8 ⁺ CD 25 ⁺ , %	0,05 (0,0-1,2)	0,2 (0,0-3,0)	2,3 (0,8-3,6)
CD8 ⁺ CD 25 ⁺ , абс. кол-во в 1 мкл крови	0,6 (0,0-24,5)	3,1 (0,0-49,5)	51,3 (16,3-81,2)
CD203 ⁺ , %	0,6 (0,63-0,69)	0,55 (0,47-0,64)*	0,6 (0,6-0,69)
CD203 ⁺ , абс. кол-во в 1 мкл крови	38,3 (29,7-45,5)	42,2 (37,2-63,3)*	35,9 (31,5-39,0)
CD203 ⁺ CD 69, %	35,8 (31,3-42,5)	35,8 (31,3-43,4)	35,9 (28,9-49,0)
CD203 ⁺ CD69 ⁺ , абс. кол-во в 1 мкл крови	12,3 (10,9-16,9)	15,2 (13,1-24,8)	13,3 (10,0-16,9)

Примечание: * – $p < 0,05$ достоверные отличия по сравнению с группой контроля (U - критерий Манна-Уитни).

стрения заболевания был выявлен тяжелый дефицит регуляторных CD4⁺CD25⁺ лимфоцитов, которые принимают участие в развитии обоих типов крапивницы.

Литература

- Jain, S. Pathogenesis of chronic urticaria: an overview [Electronic resource] / S. Jain // *Dermatology. Res. Pract.* – 2014. – Mode of access: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/674709>. – Date of access: 02.12.2014.
- Grattan, C. E. H. Basophils in Chronic Urticaria / C. E. H. Grattan // *J. of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.* – 2001. – Vol. 6. – P. 139–140.
- Lieberman, P. L. Atlas of Allergic Diseases / P. L. Lieberman, M. S. Blaiss. – Philadelphia : Current Medicine, 2002. – 274 p.
- Gould, H. J. IgE in allergy and asthma today / H. J. Gould, B. J. Sutton // *Nature Reviews Immunology.* – 2008 Mar. – Vol. 8, N 3. – P. 205–217.
- Bühring, H. J. The basophil-specific ectoenzyme E-NPP3 (CD203c) as a marker for cell activation

- and allergy diagnosis / H. J. Bühring, A. Streble, P. Valent // *Int. Arch. Allergy. Immunol.* – 2004 Apr. – Vol. 133, N 4. – P. 317–329.
6. Chronic urticaria sera increase basophil CD203c expression / K. M. Yasnowsky [et al.] // *J. of Allergy and Clin. Immunology.* – 2006 Jun. – Vol. 117, N 6. – P. 1430–1434.
 7. Luquin, E. Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hyporesponsiveness to other stimuli / E. Luquin, A. P. Kaplan, M. Ferrer // *Clin. Exp. Allergy.* – 2005 Apr. – Vol. 35, N 4. – P. 456–460.
 8. Increased Level of Basophil CD203c Expression Predicts Severe Chronic Urticaria / Y. M. Ye [et al.] // *J. of Korean medical science.* – 2014 Jan. – Vol. 29, N 1. – P. 43–47.
 9. Galli, S. J. The development of allergic inflammation / S. J. Galli, M. Tsai, A. M. Piliponsky // *Nature.* – 2008 Jul. – Vol. 454, N 7203. – P. 445–454.
 10. Akdis, M. T regulatory cells in allergy: novel concepts in the pathogenesis, prevention, and treatment of allergic diseases / M. Akdis, K. Blaser, C. A. Akdis // *J. of Allergy and Clinical Immunology.* – 2005 Nov. – Vol. 116, N 5. – P. 961–968.
 11. Белова, О. В. Роль цитокинов в иммунологической функции кожи / О. В. Белова, В. Я. Арион, В. И. Сергиенко // *Иммунология, аллергология, инфектология.* – 2008. – № 1. – С. 41–55.
 12. Rabenhorst, A. Interleukin-31: a novel diagnostic marker of allergic diseases / A. Rabelais, K. Hartmann // *Curr. Allergy. Asthma. Rep.* – 2014 Apr. – Vol. 14, N 4. – P. 423.
 13. Аллергические болезни : пособие / Д. К. Новиков [и др.]. – Витебск : ВГМУ, 2012. – 204 с.
 14. The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update / T. Zuberbier [et al.] // *Allergy.* – 2014 Jul. – Vol. 69, N 7. – P. 868–887.
 15. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema / R. J. Powell [et al.] // *Clinical & Experimental Allergy.* – 2007 May. – Vol. 37, N 5. – P. 631–650.
 16. Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек» : рек. для практ. врачей / под общей ред. И. С. Гущина. – Москва : Фармфрус Принт Медиа, 2007. – 128 с.
 17. Gordon, A. Vaccines and vaccination / A. Gordon // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 1042–1053.
 18. Gould, H. J. IgE in allergy and asthma today / H. J. Gould, B. J. Sutton // *Nature Reviews Immunology.* – 2008 Mar. – Vol. 8, N 3. – P. 205–217.
 19. Circulating level of CD4+CD25+FOXP3+ T cells in patients with chronic urticaria / S. Arshi [et al.] // *Int. J. Dermatol.* – 2014 Oct. – Vol. 53, N 12. – P. 561–566.
 20. Luquin, E. Increased responsiveness of basophils of patients with chronic urticaria to sera but hyporesponsiveness to other stimuli / E. Luquin, A. P. Kaplan, M. Ferrer // *Clin. Exp. Allergy.* – 2005 Apr. – Vol. 35, N 4. – P. 456–460.

Поступила 19.03.2015 г.

Принята в печать 03.04.2015 г.

Сведения об авторах:

Янченко В.В. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
Величинская О.Г. – аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», кафедра клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК. Тел.моб.: +375 (29) 715-38-17, e-mail: velichinskaja@rambler.ru – Величинская Ольга Геннадьевна.