



А. С. Прилуцкий<sup>1</sup>, Н. Б. Абылгазинова<sup>2</sup>, К. Е. Ткаченко<sup>3</sup>

## Исследование уровней интерлейкина-4 и специфических IgE к апельсину у лиц с отягощенным аллергическим анамнезом

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,

<sup>2</sup>Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение,

<sup>3</sup>Центральная городская больница №14, г. Донецк

**Ключевые слова:** аллергия, интерлейкин-4, специфический IgE, апельсин.

Исследовали сыворотки крови 180 пациентов с отягощенным аллергическим анамнезом – пищевой аллергией. Определили уровни интерлейкина-4, общего IgE и специфических IgE к апельсину. Установили наличие достоверных различий значений интерлейкина-4 в двух подгруппах в зависимости от уровней специфических IgE к апельсину (< и  $\geq 0,35$  МЕ/мл). Отметим также достоверные корреляционные связи слабой силы ( $p < 0,01$ ) между показателями интерлейкина-4 и общего IgE, интерлейкина-4 и специфических IgE к апельсину. При этом в подгруппе с уровнями специфических IgE к апельсину  $< 0,35$  МЕ/мл корреляционной связи с интерлейкином-4 не было, а в подгруппе с уровнями специфических IgE к апельсину  $\geq 0,35$  МЕ/мл корреляционная связь сохранялась.

## Дослідження рівнів інтерлейкіну-4 та специфічних IgE до апельсина в осіб з обтяженим алергічним анамнезом

О. С. Прилуцький, Н. Б. Абылгазінова, К. Е. Ткаченко

Дослідили сироватки крові 180 пацієнтів з обтяженим алергічним анамнезом – харчовою алергією. Визначили рівні інтерлейкіну-4, загального IgE і специфічних IgE до апельсина. Встановили наявність достовірних відмінностей значень інтерлейкіну-4 у двох підгрупах залежно від рівнів специфічних IgE до апельсина (< та  $\geq 0,35$  МЕ/мл). Виявили також достовірні кореляційні зв'язки слабкої сили ( $p < 0,01$ ) між показниками інтерлейкіну-4 і загального IgE, інтерлейкіну-4 і специфічних IgE до апельсина. При цьому у підгрупі з рівнями специфічних IgE до апельсина  $< 0,35$  МЕ/мл кореляційного зв'язку з інтерлейкином-4 не було, а в підгрупі з рівнями специфічних IgE до апельсина  $\geq 0,35$  МЕ/мл кореляційний зв'язок зберігався.

**Ключові слова:** алергія, інтерлейкін-4, специфічний IgE, апельсин.

*Запорізький медичний журнал. – 2014. – №2 (83). – С. 58–61*

## Interleukin-4 and specific IgE to oranges levels study in persons with allergic anamnesis

A. S. Prilutskiy, N. B. Abylgazanova, K. Ye. Tkachenko

Blood serum of 180 patients with a history of food allergy was studied. The levels of interleukin-4, total IgE-antibodies and specific IgE-antibodies to orange were detected. It was found that central tendencies of interleukin-4 in two subgroups with different levels of specific IgE-antibodies to oranges (< and  $\geq 0,35$  IU/ml) were different. Also significant correlation links ( $p < 0,01$ ) between interleukin-4 and IgE-antibodies both total and specific to oranges were revealed. In addition, there was no significant correlation link between interleukin-4 and specific IgE-antibodies to oranges in the subgroup with specific IgE-antibodies level  $< 0,35$  IU/ml, but in the subgroup with specific IgE-antibodies level  $\geq 0,35$  IU/ml there was one.

**Key words:** allergy, interleukin-4, specific IgE, orange.

*Zaporozhye medical journal 2014; №2 (83): 58–61*

В настоящее время аллергические заболевания представляют собой глобальную проблему человеческого здоровья. Распространенность аллергии растет повсеместно, оставляя множество нерешенных задач. Наши знания все еще не достаточно для понимания причин развития аллергических реакций у одних людей, при наличии у других толерантности к действию окружающих аллергенов. Сегодня все больше внимания уделяют изучению клеточного и гуморального механизмов аллергии. Есть сведения о роли интерлейкинов в регуляции данных процессов [1]. Так, ряд авторов указывают на участие интерлейкина-4 (ИЛ-4) в регуляции реакций гиперчувствительности I типа [1,2]. Показано, что этот цитокин, продуцируемый Т-хелперами 2 типа ( $Th_2$ ), воздействует на В-лимфоциты, стимулируя выработку ими аллергенспецифических IgE [1].

Следует отметить, что работы, посвященные исследованию ассоциаций между продукцией ИЛ-4 и секрецией иммуноглобулинов класса E in vivo как у здоровых лиц,

так и у больных различными заболеваниями, единичны и в определенной степени противоречивы [3–5]. Связи уровней ИЛ-4 и концентрации специфических IgE-антител практически не исследовали.

Поскольку в настоящее время одной из наиболее актуальных является проблема пищевой аллергии, которой подвержено около 20% населения Европы [6], целесообразны исследования возможности названных ассоциаций на примере отдельных пищевых аллергенов. Апельсин – одна из наиболее часто регистрируемых причин аллергии алиментарного генеза, и этот фрукт является одним из наиболее часто употребляемых [7]. В специализированной литературе связи между интенсивностью продукции ИЛ-4 и секрецией специфических IgE к антигенам апельсина не описаны.

### Цель работы

Определение уровней ИЛ-4, общего IgE, и концентраций специфических IgE к апельсину у лиц с отягощенным аллергическим анамнезом, страдающих пищевой аллергией,



а также обнаружение возможных связей названных показателей.

### Материалы и методы исследования

Исследовали сыворотки 180 пациентов в возрасте от 7 месяцев до 78 лет, обратившихся на прием в Центр клинической иммунологии и аллергологии при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького, имеющих отягощенный аллергический анамнез, пищевую аллергию на различные продукты и предъявляющих жалобы на развитие хронических, рецидивирующих аллергических заболеваний. Подавляющее большинство обследованных имели аллергический дерматит, крапивницу, отек Квинке.

Уровни ИЛ-4, общего иммуноглобулина Е и специфических IgE-антител (сIgE) к апельсину в сыворотке крови пациентов определяли с помощью первых отечественных иммуноферментных тест-систем ООО «Укрмед-Дон» (г. Донецк, Украина). При этом уровни ИЛ-4 и специфических IgE к апельсину определены у 180 пациентов, а уровни общего IgE – у 162 пациентов.

Статистический анализ полученных данных производили с помощью лицензионной программы «MedStat» (г. Донецк, Украина). Проведена проверка распределений выборок показателей на нормальность, на основании отличия распределений от нормального вычисляли такие показатели: медиана, ошибка медианы ( $M \pm m$ ), правая и левая границы 95% доверительного интервала (ДИ) для уровней общего IgE, специфических IgE к антигенам апельсина и ИЛ-4. Согласно общепринятым нормам, значения сIgE от 0,35 МЕ/мл и более расценивались как диагностически значимые уровни сенсибилизации. На основании этого проведена оценка различий центральных тенденций двух независимых выборок по показателям ИЛ-4 в зависимости от значений уровней специфических IgE к апельсину ( $<$  и  $\geq 0,35$  МЕ/мл) с использованием W-критерия Вилкоксона.

В связи с тем, что возраст обследованных колебался в широких пределах, предварительно выполнено сравнение групп с целью исключения различий в возрастном и половом составе. Сравнение частот распределения признака с применением критерия  $\chi$ -квадрат показало отсутствие статистически значимой разницы в возрастной структуре групп ( $p=0,089$ ). В свою очередь, сравнение доли для двух групп с проведением углового преобразования Фишера (с поправкой Йейтса) продемонстрировало отсутствие статистически значимого различия данных категорий по полу ( $p=0,264$ ).

Проведен корреляционный анализ, направленный на определение связи между значениями ИЛ-4 и уровнями общего IgE как среди всех обследованных, так и отдельно среди детей и взрослых (до 18 лет включительно и старше). Учитывая, что в педиатрической практике иные нормы общего IgE, корреляционный анализ данного показателя с ИЛ-4 выполняли с абсолютными значениями общего IgE и перерасчетом данного показателя относительно возрастной нормы. Также проанализировали корреляцию между интерлейкином-4 и уровнями специфических иммуноглобулинов

класса Е к апельсину как среди всех обследованных, так и среди детей и взрослых, а также в группах со значениями специфических IgE  $<$  и  $\geq 0,35$  МЕ/мл. Для этого использовали коэффициент ранговой корреляции Кендалла (Tau) при уровне значимости  $p \leq 0,05$ . Кроме того, аналогичный коэффициент корреляции рассчитывали между значениями ИЛ-4 и возрастом обследуемых. Проведен ранговый однофакторный анализ Крускала-Уоллиса, направленный на определение возможных различий уровней ИЛ-4 в 5 различных возрастных категориях: младше 3 лет, 4–6, 7–11, 12–18 и от 19 лет и старше.

### Результаты и их обсуждение

В результате исследования установили, что средние значения ИЛ-4 у всех обследованных находились на уровне  $15,80 \pm 1,53$  нг/мл, при 95% ДИ 13,50; 18,70 нг/мл. При этом средний уровень специфических IgE-антител к апельсину составил  $0,33 \pm 0,02$  МЕ/мл, при 95% ДИ 0,31; 0,35 МЕ/мл. Следует отметить, что средние значения общего IgE находились на достаточно высоком уровне и составили  $328,25 \pm 29,48$  МЕ/мл при 95% ДИ 291,40; 363,90 МЕ/мл, что соответствует характеру исследуемой выборки, представленной лицами с атопически измененной реактивностью организма. Оценка W-критерия Вилкоксона позволила установить, что центральные тенденции показателей ИЛ-4 в подгруппах с различными значениями уровней сIgE к апельсину ( $< 0,35$  МЕ/мл и  $\geq 0,35$  МЕ/мл) отличались на уровне значимости  $p < 0,001$  (табл. 1).

Таблица 1

#### Концентрация ИЛ-4 в сыворотке крови в зависимости от уровня специфических IgE к апельсину

Уровень специфических IgE к апельсину (МЕ/мл)	Количество обследованных	Уровень интерлейкина-4 (нг/мл):		
		медиана	ошибка медианы	95% доверительный интервал
$< 0,35$	102	12,60	1,67	11,40; 15,10
$\geq 0,35$	78	27,90*	2,52	17,40; 32,10

Примечание: \* –  $p < 0,001$  в сравнении с показателем в группе 1.

Такие результаты подтверждают данные специализированной литературы об участии ИЛ-4 в патогенезе IgE-зависимых механизмов развития аллергических реакций [1,2,5]. Подтверждением также служат данные корреляционного анализа (табл. 2).

Таблица 2

#### Коэффициенты корреляции ИЛ-4 с уровнями общего и специфических IgE к апельсину

Коррелируемые показатели: ИЛ-4 и	Группы обследованных лиц:						
	А	Дети (до 18 лет)		Взрослые (старше 18 лет)		Все обследованные	
		N	Tau	N	Tau	N	Tau
общий IgE	В	77	0,278*	85	0,236*	162	0,260*
	А						
	В		0,208*		0,236*		0,226*
специфический IgE к апельсину		68	0,248*	112	0,258*	180	0,246*

Примечания: \* –  $p < 0,01$ ; N – количество лиц в группе; Tau – коэффициент корреляции; А – абсолютные значения общего IgE; В – значения общего IgE, адаптированные к возрастной норме.



Показано наличие прямой статистически значимой ( $p < 0,01$ ) корреляционной связи слабой интенсивности между показателями ИЛ-4 и уровнями общего IgE среди всех обследованных. Следует подчеркнуть, что среди обследованных групп детей и взрослых аналогичные связи слабой силы сохранялись ( $p < 0,01$ ). Данная корреляционная зависимость с одинаковым уровнем статистической значимости ( $p < 0,01$ ) отмечена как в ходе анализа с абсолютными значениями общего IgE, так и после адаптации этого показателя к возрастной норме. Приведенные результаты свидетельствуют о довольно высокой стабильности корреляционной зависимости между значениями ИЛ-4 и общего IgE.

Установили также наличие достоверной прямой корреляционной связи слабой интенсивности между показателями ИЛ-4 и уровнями специфических иммуноглобулинов класса E к апельсину ( $p < 0,01$ ). Как и в случае общего IgE, оценка коэффициентов корреляции между уровнями ИЛ-4 и cIgE к апельсину среди обследованных детей и взрослых также показала наличие достоверной ( $p < 0,01$ ) корреляционной зависимости данных показателей в обеих группах (табл. 2).

Отдельно следует указать, что в ходе корреляционного анализа в подгруппах со значениями специфических IgE к аллергенам апельсина  $< 0,35$  МЕ/мл, в подгруппе с диагностически значимыми уровнями специфических IgE-антител корреляционная зависимость сохранялась ( $\text{Tau} = 0,294$ , при  $p < 0,01$ ). В подгруппе со значениями cIgE антител к аллергенам апельсина  $< 0,35$  МЕ/мл корреляционная связь ИЛ-4 со специфическими IgE отсутствовала ( $\text{Tau} = 0$ , при  $p > 0,05$ ).

В настоящее время мнения о наличии возрастных изменений концентрации ИЛ-4 в крови противоречивы. Отдельные авторы, тем не менее, считают, что уровень его синтеза с возрастом нарастает. Однако большинство таких данных получено при учете уровня его внутриклеточной индукции различными митогенами и антигенами. Данные о концентрации ИЛ-4 в сыворотке или плазме в зависимости от возраста не однозначны [8–10]. Кроме того, вопрос о влиянии возраста на сывороточный уровень ИЛ-4 в условиях атопически измененной реактивности организма также остается открытым. Анализ показал отсутствие корреляционной связи между уровнями интерлейкина-4 и возрастом пациентов ( $\text{Tau} = 0$ , при  $p > 0,05$ ). Также при проведении множественных сравнений не получили статистически значимых отличий концентрации ИЛ-4 в подгруппах лиц различного возраста ( $p = 0,207$ ).

В связи этим приведены данные уровней ИЛ-4 без возрастной корректировки. Однако отметим, что и их коррекция, исходя из средних значений исследованных возрастных групп и учитывая данные отдельных источников специализированной литературы, существенно не изменила полученные результаты.

Впервые в нашей работе на основании значительного количества исследований, проведенных среди лиц с пищевой аллергией и различной степенью сенсибилизации к аллергенам апельсина, получены данные о наличии статистически достоверных прямых корреляционных связей ИЛ-4 с уровнями общего IgE и специфических IgE-антител к апельсину. Факт, что в подгруппе со значениями cIgE  $\geq 0,35$  МЕ/мл коэффициент корреляции был несколько выше, чем среди всех обследованных, а в подгруппе с низкими значениями специфических IgE корреляционной связи не было, наводят на мысль, что патогенетические связи ИЛ-4 с синтезом IgE, обуславливающим аллергические реакции I типа, могут становиться сильнее по мере нарастания аллергически измененной реактивности организма. Отмеченные достоверные, но слабые связи между анализируемыми показателями в различных группах подчеркивают многокомпонентность регуляции синтеза общего и специфических IgE и ИЛ-4, а также свидетельствуют о существенном влиянии на синтез иммуноглобулинов E данного цитокина независимо от возраста.

#### Выводы

Показано, что у лиц с уровнем специфических IgE к аллергенам апельсина  $\geq 0,35$  МЕ/мл концентрация ИЛ-4 составляет  $27,90 \pm 2,52$  нг/мл, что существенно выше аналогичных показателей ( $p < 0,001$ ) у пациентов, имеющих более низкие значения специфических IgE.

Обнаружены прямые корреляционные связи слабой силы между значениями ИЛ-4 и уровнями как общего IgE ( $\text{Tau} = 0,260$  при  $p < 0,01$ ), так и специфических иммуноглобулинов класса E ( $\text{Tau} = 0,246$  при  $p < 0,01$ ), сохраняющиеся среди детей и взрослых, а также прямая корреляционная связь ( $\text{Tau} = 0,294$ , при  $p < 0,01$ ) указанного цитокина и IgE-антител к апельсину в подгруппе лиц с уровнем cIgE  $\geq 0,35$  МЕ/мл.

Полученные данные целесообразно использовать как в научно-исследовательской работе, так и в практике здравоохранения. Перспективным направлением дальнейших научных исследований может стать совершенствование подходов к диагностике специфической сенсибилизации и разработка новых патогенетически обоснованных методов лечения лиц, сенсибилизированных к антигенам апельсина.

#### Список литературы

1. Rindsjo E. Mechanisms of IgE-mediated allergy / E. Rindsjo, A. Scheynius // *Experimental cell research*. – 2010. – Vol. 316. – P. 1384–1389.
2. Samitas K. B Cells: From Early Development to Regulating Allergic Diseases / K. Samitas, J. Lotvall, A. Bossios // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 2010. – Vol. 58. – P. 209–225.
3. Patterns of food allergen-specific cytokine production by T lymphocytes of children with multiple allergies / [T.H. Scott-Taylor, J.B. Hourihane, J. Harper, S. Strobel] // *Clin Exp Allergy*. – 2005. – Vol. 35. – P. 1473–1480.
4. Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma / [S.S. Deo, K.J. Mistry, A.M. Kakade, P.V. Niphadkar] // *Lung India*. – 2010. – Vol. 27. – P. 66–71.
5. Lama M. Total serum immunoglobulin E in children with asthma / M. Lama, M. Chatterjee, T.K. Chaudhuri // *Indian J Clin Biochem*. – 2013. – Vol. 28. – P. 197–200.
6. Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update / [G. D'Amato, L. Cecchi, M. D'Amato, G. Liccardi] // *J Investig Allergy Clin Immunol*. – 2010. – Vol. 20. – P. 95–102.
7. Citrus Allergy from Pollen to Clinical Symptoms [Electronic



- resource]/R.A. Lorio, S. Del Duca, E. Calamelli [et al.]//PloS ONE. – 2013. – Vol. 8. – P. e53680. – Access mode to the journal: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0053680>.
8. Cytokine Levels in the Serum of Healthy Subjects / G. Kleiner, A. Marcuzzi, V. Zanin [et al.] // *Mediators of Inflammation*. – 2013. – P. 1–6.
  9. Immune thrombocytopenia: serumcytokine levels in children and adults / S. Culic, I. Salamunic, P. Konjevoda [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2013. – Vol. 19. – P. 797–801.
  10. Relationship between serum levels of IL-4 and IgE with disease severity in allergic asthma / M.A. Saba, H. Akbari, S.M. Banihashemian [et al.] // *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences*. – 2013. – Vol. 17. – P. 366–372.
- References**
1. Rindsjo, E. & Scheynius, A. (2010) Mechanisms of IgE-mediated allergy. *Experimental cell research*, 316: 1384–1389.
  2. Samitas, K., Lötvall, J., & Bossios, A. (2010). B Cells: From Early Development to Regulating Allergic Diseases. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 58(3), 209–225.
  3. Scott-Taylor, T. H., Hourihane, J. B., Harper, J., & Strobel, S. (2005). Patterns of food allergen-specific cytokine production by T lymphocytes of children with multiple allergies. *Clinical Experimental Allergy*, 35(11), 1473–1480.
  4. Deo, S., Mistry, K., Kakade, A., & Niphadkar, P. (2010). Role played by Th2 type cytokines in IgE mediated allergy and asthma. *Lung India*, 27(2), 66.
  5. Lama, M., Chatterjee, M., & Chaudhuri, T. K. (2013). Total Serum Immunoglobulin E in Children with Asthma. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 28(2), 197–200.
  6. D'Amato, G., Cecchi, L., D'Amato, M. & Liccardi, G. (2010) Urban air pollution and climate change as environmental risk factors of respiratory allergy: an update. *J Investig Allergy Clin Immunol*, 20, 95–102.
  7. Lorio, R. A., Del Duca, S., Calamelli E. & [et al.] (2013) Citrus Allergy from Pollen to Clinical Symptoms [Electronic resource]. *PloS ONE*, 8: e53680. – Access mode to the journal: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0053680>.
  8. Kleiner, G., Marcuzzi, A., Zanin, V., Monasta, L., & Zauli, G. (2013). Cytokine Levels in the Serum of Healthy Subjects. *Mediators of Inflammation*, 2013, 1–6.
  9. Culic, S., Salamunic, I., Konjevoda P. & [et al.] (2013) Immune thrombocytopenia: serumcytokine levels in children and adults. *Med Sci Monit*, 19, 797–801.
  10. Saba, M. A., Akbari, H., Banihashemian, S. M. & [et al.] (2013) Relationship between serum levels of IL-4 and IgE with disease severity in allergic asthma. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences*, 17, 366–372.

#### Сведения об авторах:

Прилуцкий А.С., д. мед. н., профессор, зав. каф. клинической иммунологии, аллергологии и эндокринологии, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, E-mail: [aspr@mail.ru](mailto:aspr@mail.ru).

Абылгазинова Н.Б., врач клинко-диагностической лаборатории, Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение.

Ткаченко К.Е., врач кардиологического отделения, Центральная городская больница №14.

Поступила в редакцию 24.02.2014 г.