

Резистин – потенциальный маркер активности кожных заболеваний, сопровождающихся уртикарными высыпаниями

О.Ю. Олисова¹, К.С. Теплякова¹, В.А. Смольяникова¹, Д.С. Фомина^{1,2,3}, Е.В. Ковалькова²,
А.В. Ершов^{1,4}, Н.М. Кашаканова¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва

² Городская клиническая больница № 52 департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

³ Медицинский университет Астана, Астана, Казахстан

⁴ Научно-исследовательский институт общей реаниматологии имени В.А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва

Resistin is a potential marker of the activity of skin diseases accompanied by urticarial rashes

O.Yu. Olishova¹, K.S. Teplyakova¹, V.A. Smolyannikova¹, D.S. Fomina^{1,2,3}, E.V. Kovalkova²,
A.V. Ershov^{1,2}, N.M. Kashakanova¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

² City Clinical Hospital № 52, Moscow

³ Astana Medical University, Astana, Kazakhstan

⁴ V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow

Аннотация

Введение. Резистин (фактор, секретируемый адипоцитами) представляет собой богатый цистеином секреторный белок и экспрессируется в различных органах и тканях человека, включая белую жировую ткань, лёгкие, селезёнку, надпочечники, гипофиз, гипоталамус, эпителий кишечника, плаценту, поджелудочную железу, желудок, скелетные мышцы, кожу и плазму. Экспрессия резистина повышается при дифференцировке моноцитов в макрофаги и индуцируется провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин (IL)1, IL-6, IL-12 и фактор некроза опухоли-альфа. После трансляции резистин сохраняется на мембране нейтрофилов, а также в азурофильных и специфических гранулах. Высвобождение резистина происходит при активации нейтрофилов. Повышение уровня резистина приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов, формируя круг хронического воспаления. В настоящее время широко изучается роль нейтрофилов в патогенезе различных хронических кожных заболеваний, однако роль нейтрофилов в патогенезе заболеваний, сопровождающихся уртикарными высыпаниями, остаётся малоизученной, в связи с чем представляет интерес изучение клинического и диагностического значения уровня резистина в периферической крови при заболеваниях, сопровождающихся хроническими уртикарными высыпаниями.

Summary

Resistin is a cysteine-rich secretory protein. This protein expressed in various human organs and tissues, including white adipose tissue, lung, spleen, adrenal gland, pituitary gland, hypothalamus, intestinal epithelium, placenta, pancreas, stomach, skeletal muscle, skin and plasma. Resistin expression increases during the differentiation of monocytes into macrophages and induced by proinflammatory cytokines such as IL-1, IL-6, IL-12 and TNF- α . After translation, resistin is stored on the neutrophil membrane, as well as in azurophilic and specific granules. Resistin is released upon activation of neutrophils. Increased resistin levels lead to increased production of proinflammatory cytokines, creating a circle of chronic inflammation. Currently, the role of neutrophils in the pathogenesis of various chronic skin diseases is being widely studied, but the role of neutrophils in the pathogenesis of diseases accompanied by urticarial rashes remains poorly understood. Therefore it is of interest to study clinical and diagnostic significance of the level of resistin in peripheral blood in diseases accompanied by chronic urticarial rashes. Our *aim* was to determine resistin levels in chronic spontaneous urticaria and urticarial vasculitis and its correlation with the severity of these conditions.

Materials and methods. A prospective observational study was conducted. The work included 30 patients with diagnoses of

Нашей целью было определение уровня резистина при хронической спонтанной крапивнице и уртикарном васкулите и его корреляции с тяжестью этих состояний. **Материалы и методы.** Проведено проспективное наблюдательное исследование. В работу включены 30 пациентов с диагнозами хроническая спонтанная крапивница (ХСК), уртикарный васкулит (УВ), гипокомплементемический уртикарный васкулит (ГУВ) и синдром гипокомплементемического уртикарного васкулита (СГУВ) возрастом от 19 до 71 года, 42 ± 15 [37;48], из них 25 женщин и 5 мужчин. Набор пациентов проводился в Клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Сеченовского университета в период с февраля 2022 года по апрель 2023 года.

Результаты. Уровень резистина значительно не изменялся в зависимости от диагноза и находился в пределах нормальных значений у большинства пациентов. Однако при проведении корреляционного анализа взаимосвязи уровня сывороточного резистина и показателей индекса активности заболевания была установлена умеренной тесноты прямая связь. Кроме того, при оценке связи уровня резистина и уровня С-реактивного белка (СРБ) была установлена слабой тесноты прямая связь. Статистически значимых зависимостей показателей СРБ, скорость оседания эритроцитов, количества лейкоцитов и нейтрофилов от диагноза обнаружено не было.

Заключение. Учитывая результаты нашего исследования, резистин может быть рассмотрен в качестве биологического маркера активности ХСК, УВ, ГУВ и СГУВ. Кроме того, эти данные могут быть полезны для более глубокого и детального изучения патогенеза заболеваний, а также для разработки инновационных методов терапии.

Ключевые слова

Хроническая спонтанная крапивница, уртикарный васкулит, резистин.

Введение

Резистин (фактор, секретируемый адипоцитами) представляет собой богатый цистеином секреторный белок, состоящий из 108 аминокислот, массой 12,5 кДа [1]. В связи с тем, что резистин у мышей в большей степени экспрессируется в адипоцитах белой жировой ткани и вырабатывается во время дифференцировки адипоцитов, изначально данный маркер был рассмотрен как адипоцитокин, принимающий участие в резистентности к инсулину и диабету 2 типа [2,3]. Однако данное утверждение спорно по отношению к людям, так как экспрессия человеческого резистина наблюдается в различных органах и тканях, включая белую жировую ткань, лёгкие, селезёнку, надпочечники, гипофиз, гипоталамус, эпителий кишечника, плаценту, поджелудочную железу, желудок, скелетные мышцы, кожу и плазму, при этом экспрессия человеческого резистина адипоцитами незначительна, в то время как его высокие уровни экспрессируются в лейкоцитах [1]. Экспрессия резистина повышается при дифференцировке моноцитов в макрофаги и

CSU, UV, HUV and HUVS, aged from 19 to 71 years, 42 ± 15 [37;48], of which 25 were women and 5 men. Recruitment of patients was carried out at the Clinic of Skin and Venereal Diseases named after V.A. Rakhmanov Sechenov University in the period from February 2022 to April 2023.

Results. Resistin levels didn't vary significantly depending on the diagnosis and were within normal values in most patients. However, when conducting a correlation analysis of the relationship between the level of serum resistin and the disease activity index, a moderately close direct relationship was established. In addition, when assessing the relationship between resistin levels and CRP levels, a weak direct relationship was established. No statistically significant relationships between CRP, ESR, leukocyte and neutrophil counts and diagnosis were found.

Conclusion. Taking into account the results of our study, resistin can be considered as a biological marker of the activity of CSU, UV, HUV and HUVS. In addition, these data may be useful for a deeper and more detailed study of the pathogenesis of diseases, as well as for the development of innovative therapeutic methods.

Keywords

Chronic spontaneous urticaria, urticarial vasculitis, resistin.

индуцируется провоспалительными цитокинами, такими как интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-12 и фактор некроза опухоли (TNF- α) [4,5]. Кроме того, описана тесная связь повышения резистина с повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), что свидетельствует о связи между резистином и воспалительным процессом [5].

После трансляции резистин сохраняется на мембране нейтрофилов, а также в азурофильных и специфических гранулах. Высвобождение резистина происходит при активации нейтрофилов под воздействием хемотаксического пептида (fMLF), TNF- α , а также некоторых бактерий или отдельных бактериальных компонентов [6,7]. Повышение уровня резистина приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов, формируя круг хронического воспаления. Таким образом, резистин рассматривается как провоспалительный регуляторный белок при различных хронических заболеваниях человека, обладающий способностью рекрутировать и активировать иммунные клетки, способствовать высвобождению провоспалительных цитокинов,

усиливать экспрессию интерферона (IFN) и способствовать образованию внеклеточных ловушек нейтрофилов (NET) [1].

В настоящее время широко изучается роль нейтрофилов в патогенезе различных хронических кожных заболеваний, однако роль нейтрофилов в патогенезе заболеваний, сопровождающихся уртикарными высыпаниями, остаётся малоизученной. Наиболее частым диагнозом при хронических (появляющихся на протяжении более 6 недель) уртикариях является хроническая спонтанная крапивница (ХСК) – заболевание, ассоциированное с дегрануляцией тучных клеток, характеризующееся рецидивирующими зудящими волдырями и/или ангиоотёками, возникающими вне установленного триггерного фактора [8]. Также, по данным различных исследований, известно, что у 2,3–20% пациентов уртикарии могут быть симптомом уртикарного васкулита (УВ) – кожного васкулита с преимущественным поражением мелких сосудов кожи, в частности посткапиллярных венул, характеризующегося повторяющимися уртикарными высыпаниями и гистопатологически имеющего признаки лейкоцитокластического васкулита [9–12]. Согласно ранее проведённым исследованиям было показано, что обнаружение в биоптатах кожи пациентов с ХСК нейтрофильного инфильтрата в отсутствие признаков лейкоцитокластического васкулита коррелировало с наличием гемосидериновой гиперпигментации при разрешении элементов, симптомом более характерным для УВ [15]. При изучении NETоза Wonnepsoh и др. были выявлены неоднозначные показатели NETоза среди пациентов с УВ: NET были выявлены у двух пациентов из пяти, при этом у пациентов с ХСК NETоз не был обнаружен. Учитывая неоднозначные сведения о роли нейтрофилов в патогенезе хронической крапивницы и УВ, представляет интерес изучение клинического и диагностического значения уровня резистина в периферической крови при заболеваниях, сопровождающихся хроническими уртикарными высыпаниями.

Цель исследования. Нашей целью было определение уровня резистина при ХСК и УВ и его корреляции с тяжестью этих состояний.

Материалы и методы

Проспективное обсервационное исследование проводилось в период с февраля 2022 года по апрель 2023 года. Предварительно исследование было одобрено локальным этическим комитетом Сеченовского университета, протокол № 22-21 и локальным этическим комитетом Городской

клинической больницы № 52 департамента здравоохранения г. Москвы, протокол № 4/23.

Набор пациентов проводился в Клинике кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова Сеченовского университета и Московском городском научно-практическом Центре аллергологии и иммунологии Городской клинической больницы № 52.

Критериями включения были наличие хронических уртикарных высыпаний, возраст старше 18 лет. Всеми пациентами было подписано информированное согласие. Курящие пациенты, пациенты на биологической и системной гормональной терапии были исключены.

Таким образом, в исследование было включено 30 пациентов с хроническими уртикарными высыпаниями со следующими диагнозами: ХСК), n=20; нормокомплементемический уртикарный васкулит (НУВ), n=7; гипокомплементемический уртикарный васкулит (ГУВ), n=1; синдром гипокомплементемического уртикарного васкулита (СГУВ), n=2.

Активность заболевания оценивалась с помощью опросника UAS7 (Urticaria Activity Score over 7 day или Индекс Активности Крапивницы 7) суммой баллов за одну неделю. В период ведения дневника крапивницы проводился однократный забор крови у всех пациентов для лабораторных исследований.

Для определения уровня сывороточного резистина кровь собирали в пробирки с 3,2% цитратом натрия и центрифугировали при 3000 g в течение 10 минут при комнатной температуре. Полученный супернатант плазмы замораживали при -40°C и использовали для дальнейшего тестирования. Анализ уровня резистина проводился в лаборатории «ДНКом» (Россия, Москва) с помощью иммуноферментного анализа согласно протоколу производителя.

Исследование общего анализа крови с определением абсолютного и относительного количества нейтрофилов проводилось на анализаторах Sysmex и Adviva. Скорость оседания эритроцитов определяли по Вестергрену. Исследование СРБ проводилось латексным методом на автоматическом анализаторе AU 5821. Уровни компонента комплемента C3 и C4 были определены с помощью иммунотурбидиметрии на автоматическом анализаторе AU 5821.

Статистические методы обработки результатов

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.10 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

Количественные показатели были оценены на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку в настоящем исследовании количественные показатели не подчинялись закону нормального распределения, в расчётах использованы непараметрические методы описательной и сравнительной статистики.

Количественные показатели описывались с помощью медианы (Me), а также нижнего и верхнего квартилей [Q1;Q3]. Сравнение трёх и более групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличном от нормального).

Прогностическая модель, характеризующая зависимость количественной переменной от факторов, разрабатывалась с помощью метода линейной регрессии.

Результаты исследования

В исследование было включено 30 пациентов возрастом от 19 до 71 года, 42 ± 15 [37;48], из них 25 женщин и 5 мужчин. Все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от диагноза: в 1 группу было отнесено 20 пациентов с ХСК, включая 17 женщин и 3 мужчины, медиана возраста составила 40 [30;56] лет. Во 2 группе было 6 женщин и 1 мужчина ($n=7$) с НУВ, медиана возраста 37 [30;43] лет. С диагнозом ГУВ под наблюдением была одна женщина 44 лет. 4 группа – пациенты с СГУВ, состояла из двух пациентов: женщины и мужчины 41 и 63 лет соответственно (таблица 1).

Индекс активности заболевания UAS7 при $n=30$ составил от 0 до 39, (14 ± 10). По методу Краскела-Уоллиса статистически значимой зависимости UAS7 от диагноза обнаружено не было.

Уровень резистина был повышен у пяти пациентов с диагнозом ХСК и у одного пациента с СГУВ, статистически значимой зависимости значения показателей резистина от диагноза обнаружено не было (табл. 2). Был проведён корреляционный анализ взаимосвязи уровня сывороточного резистина с индексом активности заболеваний на момент забора крови, в результа-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Диагноз	Количество пациентов (N)	Пол (Ж/М)	Возраст, лет Me [Q1;Q3]
Хроническая спонтанная крапивница	20	17/3	40 [30;56]
Уртикарный васкулит	7	6/1	37 [30;43]
Гипокомплементемический уртикарный васкулит	1	1/0	44
Синдром гипокомплементемического уртикарного васкулита	2	1/1	41/63
Всего	30	25/5	42 ± 15 [37;48]

Таблица 2. Уровень сывороточного резистина у пациентов с хронической спонтанной крапивницей, уртикарным васкулитом, гипокомплементемическим уртикарным васкулитом и синдромом гипокомплементемического уртикарного васкулита

Показатель	Категории	Уровень резистина, нг/мл			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Диагноз	Хроническая спонтанная крапивница	14,920	12,755–20,615	20	0,385
	Уртикарный васкулит	9,700	9,285–15,595	7	
	Гипокомплементемический уртикарный васкулит	18,800	18,800–18,800	1	
	Синдром гипокомплементемического уртикарного васкулита	23,290	17,855–28,725	2	

те которого была обнаружена статистически значимая связь умеренной тесноты. При увеличении уровня резистина следует ожидать увеличение индекса активности заболевания. Наблюдаемая зависимость UAS7 от уровня резистина описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{UAS7} = 0,304 \times X_{\text{уровень резистина}} + 8,275$$

Полученная модель объясняет 12,2% наблюдаемой дисперсии UAS7 (табл. 3, рис. 1). Кроме того, при оценке корреляции взаимосвязи уровня резистина и уровня СРБ была установлена положительная связь слабой тесноты. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением парной линейной регрессии:

$$Y_{\text{уровень СРБ}} = 0,345 \times X_{\text{уровень резистина}} + 0,449$$

При увеличении уровня резистина ожидается увеличение уровня СРБ (табл. 4, рис. 2).

По методу Краскела-Уолиса статистически значимых зависимостей показателей СРБ, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), количества лейкоцитов и нейтрофилов от диагноза обнаружено не было. Тем не менее в лабораторных исследованиях были выявлены следующие отклонения: снижение количества лейкоцитов у одного пациента из группы УВ и одного пациента с СГУВ; абсолютное количество нейтрофилов было повышено у двух пациентов с УВ и одного с ХСК; отмечено повышение относительного количества нейтрофилов в единичном случае в группе УВ и СГУВ, в двух случаях в группе пациентов с ХСК. У двух пациентов зарегистрировано снижение компонента комплемента С3, у одного – С4. Уровень СРБ был повышен у восьми пациентов, из них 4 человека имели диагноз ХСК, два – УВ и двое относились к группе СГУВ. Повышение уровня СОЭ отмечено у трёх пациентов из группы ХСК (табл. 5).

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи UAS7 и уровня резистина

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Urticaria Activity Score over 7 day – Уровень резистина	0,421	Умеренная	0,020*

Примечание: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа взаимосвязи уровня резистина и уровня С-реактивного белка

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Уровень резистина – Уровень С-реактивного белка	0,213	Слабая	0,258

Таблица 5. Характеристика лабораторных показателей пациентов

Показатели	M±SD/Me	95% ДИ/ Q ₁ -Q ₃	n	min	max	Референсные значения
Количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л M±SD	6,759 ± 2,063	5,989–7,530	30	3,400	12,300	4,00-11,00
Абсолютное количество нейтрофилов, 10 ⁹ /л Me	3,895	2,950–4,970	30	1,530	8,380	1,50-7,00
Относительное количество нейтрофилов, % M±SD	59,974±10,262	56,143–63,806	30	39,700	75,900	45,00-72,00
Уровень компонента комплемента С3, г/л M±SD	1,196±0,284	1,090–1,302	30	0,520	1,740	0,9-1,8
Уровень компонента комплемента С4, г/л M±SD	0,277±0,116	0,234–0,320	30	0,050	0,550	0,1-0,4
Уровень С-реактивного белка, мг/л Me	3,150	1,377–7,275	30	0,300	55,400	0-5
Уровень скорости оседания эритроцитов, мм/ч Me	9	6–18	30	2	56	2-20

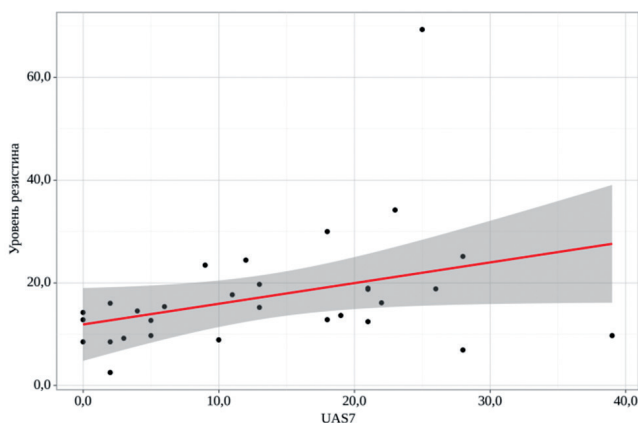


Рис. 1. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня резистина от Urticaria Activity Score over 7 day

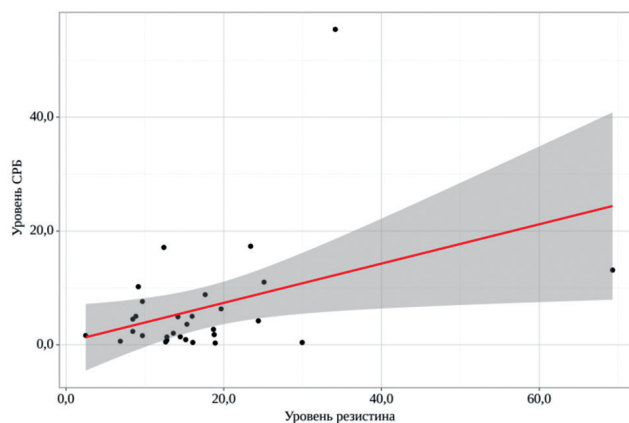


Рис. 2. График регрессионной функции, характеризующий зависимость уровня резистина от уровня С-реактивного белка

Обсуждение

В нашем исследовании впервые рассмотрена корреляция уровня сывороточного резистина с активностью заболеваний, сопровождающихся хроническими уртикарными высыпаниями, включая ХСК, УВ и более редкие подтипы УВ – ГУВ и СГУВ. В ходе исследования была установлена умеренной тесноты прямая связь между уровнем резистина и активностью заболеваний, согласно индексу UAS7. Кроме того, подробно изучены изменения лабораторных показателей, такие как количество лейкоцитов, нейтрофилов, значения СОЭ, СРБ и компонентов системы комплемента С3, С4.

Ранее концентрации резистина в сыворотке крови изучались при различных аутоиммунных заболеваниях. Более высокие концентрации резистина по сравнению с контрольной группой были обнаружены у пациентов с псориазом и гнойным гидраденитом вне ассоциации с сахарным диабетом [14,15]. Кроме того, было показано, что повышенные концентрации резистина являются прогностическим маркером образования язвенных дефектов кожи у пациентов с системным склерозом [16]. Напротив, при исследовании сывороточного резистина у пациентов с атопическим дерматитом были обнаружены низкие концентрации резистина, которые коррелировали с повышением уровня лейкоцитов [17]. В нашем исследовании статистически значимых корреляций между уровнем лейкоцитов и концентрацией резистина при ХСК, УВ, ГУВ и СГУВ обнаружено не было. Наличие слабой корреляции резистина и СРБ согласуется с результатами проведённого ранее исследования и может указывать на участие резистина в воспалительном процессе [18].

Одним из важных звеньев в патогенезе ХСК и УВ является дегрануляция тучных клеток, вследствие которой происходит высвобождение провоспалительных медиаторов (гистамин, гепарин, фактор активации тромбоцитов, фактор хемотаксиса нейтрофилов) и цитокинов (TNF- α и IL-1, IL-6) [19,20]. Данные изменения в свою очередь ведут к активации нейтрофилов и высвобождению резистина, который, как описано ранее, усиливает активность некоторых цитокинов, таких как IL-1 и TNF- α [1]. В совокупности данные изменения могут приводить к хроническому воспалительному процессу. Эти данные могут быть полезны для дальнейшего изучения патогенеза заболеваний, сопровождающихся уртикарными высыпаниями.

В ограничениях нашего исследования следует отметить малую выборку пациентов. Вместе с тем, полученные данные имеют ценность для клинической практики и дальнейших исследований, учитывая многоцентровой и междисциплинарный характер исследования, а также включение редких нозологий в сравнительный анализ уртикарных высыпаний.

Заключение

В настоящее время степень тяжести заболеваний, сопровождающихся уртикарными высыпаниями, определяют на основании клинических симптомов. Для определения активности крапивницы используют опросник UAS7, который достоверно объективизирует состояние больного [8]. В то же время в связи с необходимостью самостоятельного ежедневного заполнения данной анкеты пациентами сохраняется определённая доля субъективизма. Учитывая

результаты нашего исследования, резистин может быть рассмотрен в качестве биологического маркера активности ХСК, УВ, ГУВ и СГУВ. Кроме того, эти данные могут быть полезны для более глубокого и детального изучения патогенеза заболеваний, а также для разработки инновационных методов терапии.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

Литература

- Li Y, Yang Q, Cai D, et al. Resistin, a Novel Host Defense Peptide of Innate Immunity. *Front. Immunol.* 2021;12:699807. doi:10.3389/fimmu.2021.699807
- Steppan CM, Lazar MA. Resistin and Obesity-Associated Insulin Resistance. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(1):18–23. doi:10.1016/s1043-2760(01) 00522-7
- Adeghate E. An Update on the Biology and Physiology of Resistin. *Cell Mol Life Sci.* 2004;61(19-20):2485–96. doi:10.1007/s00018-004-4083-2
- Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, et al. Resistin is Expressed in Human Macrophages and Directly Regulated by PPAR Gamma Activators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;300(2):472–476. doi:10.1016/s0006-291x(02)02841-38
- Hsu WY, Chao YW, Tsai YL, et al. Resistin induces monocyte-endothelial cell adhesion by increasing ICAM-1 and VCAM-1 expression in endothelial cells via p38MAPK-dependent pathway. *J Cell Physiol.* 2011;226(8):2181–2188. doi:10.1002/jcp.22555
- Boström EA, Tarkowski A, Bokarewa M. Resistin Is Stored in Neutrophil Granules Being Released Upon Challenge With Inflammatory Stimuli. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1793(12):1894–900. doi:10.1016/j.bbamcr.2009.09.008
- Snäll J, Linnér A, Uhlmann J, et al. Differential Neutrophil Responses to Bacterial Stimuli: Streptococcal Strains Are Potent Inducers of Heparin-Binding Protein and Resistin-Release. *Sci Rep.* 2016;6:21288. doi:10.1038/srep21288
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy.* 2018;73(7):1393–1414.
- Natbony SF, Phillips ME, Elias JM, et al. Histologic studies of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 1983;71(2):177–83.
- Peteiro C, Toribio J. Incidence of leukocytoclastic vasculitis in chronic idiopathic urticaria. Study of 100 cases. *Am J Dermatopathol.* 1989;11(6):528–33.
- Tosoni C, Lodi-Rizzini F, Cinquini M, et al. A reassessment of diagnostic criteria and treatment of idiopathic urticarial vasculitis: a retrospective study of 47 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(2):166–170.
- García-García B, Aubán-Pariente J, Munguía-Calzada P, et al. Development of a clinical-dermoscopic model for the diagnosis of urticarial vasculitis. *Sci Rep.* 2020;10(1):6092.
- Batista M, Calado R, Gil F, et al. Histopathology of chronic spontaneous urticaria with occasional bruising lesions is not significantly different from urticaria with typical wheals. *J Cutan Pathol.* 2021;48(8):1020–1026.
- Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, et al. Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Dermatology.* 2017;233(5):378–389. doi:10.1159/000481882
- González-López MA, Vilanova I, Ocejó-Viñals G, et al. Circulating levels of adiponectin, leptin, resistin and visfatin in non-diabetics patients with hidradenitis suppurativa. *Arch Dermatol Res.* 2020;312(8):595–600. doi:10.1007/s00403-019-02018-4
- Pellicano C, Leodori G, Colalillo A, et al. Serum resistin is predictive marker of development of new digital ulcers in systemic sclerosis. *Clin Exp Med.* 2022;22(3):421–426. doi:10.1007/s10238-021-00756-2
- Farag AGA, Hammam MA, Khaled HN, et al. Resistin adipokine in atopic dermatitis patients: A clinical, biochemical, and genetic study. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(11):2929–2935. doi:10.1111/jocd.13338
- Harsch IA, Koebnick C, Wallaschofski H, et al. Resistin levels in patients with obstructive sleep apnoea syndrome – the link to subclinical inflammation? *Med Sci Monit.* 2004;10(9):CR510–CR515.
- Mehregan DR, Gibson LE. Pathophysiology of urticarial vasculitis. *Arch Dermatol.* 1998;134:88–89.
- Yanase Y, Takahagi S, Ozawa K, et al. The Role of Coagulation and Complement Factors for Mast Cell Activation in the Pathogenesis of Chronic Spontaneous Urticaria. *Cells.* 2021;10(7):1759. Published 2021 Jul 12. doi:10.3390/cells10071759

Сведения об авторах

- Олисова Ольга Юрьевна – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН. E-mail: olisovaolga@mail.ru ORCID: 0000-0003-2482-1754; eLibrary SPIN: 2500-7989.
 Теплякова Ксения Сергеевна – аспирант. Адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 4, стр. 1. E-mail: hvpvea@gmail.com. ORCID: 0000-0002-0428-5627; eLibrary SPIN: 5983-9344.
 Смольяникова Вера Анатольевна – д.м.н., профессор. E-mail: smva@bk.ru. ORCID: 0000-0002-7759-5378. eLibrary SPIN: 1953-6595.
 Фомина Дарья Сергеевна – к.м.н., доцент. E-mail: daria_fomina@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5083-6637; eLibrary SPIN: 3023-4538;
 Ковалькова Елена Вячеславовна. E-mail: kovalkova@ya.ru. ORCID: 0000-0002-1212-3767; eLibrary SPIN: 3078-0976.
 Ершов Антон Валерьевич – д.м.н., профессор. E-mail: salavatprof@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5758-8552; eLibrary SPIN: 2059-3248.
 Кашаканова Наталья Михайловна. E-mail: kashakanova_n_m@staff.sechenov.ru.

Поступила 13.12.2023.