

Обзор
УДК 616-092.11
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-3-137-147>

Биомаркеры анафилаксии

Н. В. Есакова¹, А. А. Лебеденко², А. Н. Пампура¹

¹Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. ак. Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²Ростовский Государственный Медицинский Университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Есакова Наталья Владиславовна, env007@rambler.ru

Аннотация. Анафилаксия представляет собой тяжёлую, угрожающую жизни, системную реакцию гиперчувствительности, которая развивается быстро и может привести к смерти. Диагноз «Анафилаксия» продолжает оставаться в первую очередь клиническим. В этой связи ежегодно инициируется значительное количество исследовательских работ, направленных на более глубокое изучение механизмов развития данного заболевания и поиск его биомаркеров, которые могли бы стать важным инструментом для облегчения верификации диагноза, профилактики и оценки риска повторных эпизодов анафилаксии, стратификации тяжести её течения, риска развития жизнеугрожающих/летальных эпизодов системных реакций и иметь ключевое значение в разработке новых терапевтических стратегий. В данном обзоре представлена исчерпывающая информация в отношении имеющихся на сегодня данных о потенциальных биомаркерах анафилаксии.

Ключевые слова: анафилаксия, биомаркеры, предикторы, триптаза, гистамин, sIgE

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Есакова Н. В., Лебеденко А. А., Пампура А. Н. Биомаркеры анафилаксии. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(3):137-147. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-3-137-147

Biomarkers of anaphylaxis

Esakova N. V.¹, Lebedenko A. A.², Pampura A. N.¹

¹Veltishev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

²Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Natalya V. Esakova, env007@rambler.ru

Abstract. Anaphylaxis is a severe, life-threatening, systemic hypersensitivity reaction that develops rapidly and can lead to death. The diagnosis of anaphylaxis continues to be primarily clinical. Therefore, a large number of studies are initiated annually aimed at a deeper study of the mechanisms of the development of this disease and the search for its biomarkers, which could become an important tool to facilitate the verification of diagnosis, prevention and risk assessment of repeated episodes of anaphylaxis, stratification of the severity of its course, the risk of life-threatening episodes of systemic reactions, and be important in the development of new therapeutic strategies. This review provides information on the currently available data on potential biomarkers of anaphylaxis.

Keywords: anaphylaxis, biomarkers, predictors, tryptase, histamine, sIgE

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Esakova N. V., Lebedenko A. A., Pampura A. N. Biomarkers of anaphylaxis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(3):137-147. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-3-137-147

Введение

В соответствии с существующими на сегодня международными и отечественными согласительными документами анафилаксия (АФ) представляет собой тяжёлую, угрожающую жизни, генерализованную или системную реакцию гиперчувствительности, которая развивается быстро и может привести к смерти [1,2,3]. Диагноз АФ продолжает оставаться в первую очередь клиническим и верифицируется в случае соответствия симптомов системной реакции одному или более клиническим критериям АФ [1,2,3]. Ежегодно инициируется значительное

количество исследовательских работ, направленных на более глубокое изучение механизмов развития АФ и поиск её биомаркеров, которые могли бы с высокой долей вероятности не только подтвердить диагноз анафилактической реакции, но и эффективно использоваться в качестве предикторов риска её развития, тяжёлого течения и летального исхода [4,5,6,7]. Термин «биомаркер» имеет различные дефиниции, наиболее часто под ним понимают количественные характеристики физикальных данных и/или лабораторных показателей, для которых определены границы «нормы» и «патологии» [8].

Оптимальный биомаркер должен быть высокоспецифичным, чувствительным, прогностическим, быстрым и простым в использовании, приемлемым по стоимости и минимально инвазивным. В качестве биомаркеров АФ в настоящее время можно выделить специфические иммуноглобулины класса E (sIgE), играющие ключевую роль в развитии иммунной IgE-опосредованной АФ, а также ряд потенциальных неспецифических биомаркеров — медиаторов АФ, синтезируемых и высвобождаемых различными популяциями эффекторных клеток, задействованных в патогенезе иммунных и неиммунных системных реакций.

Специфические иммуноглобулины класса E

В основе механизма развития IgE-опосредованной АФ лежит типичная аллергическая реакция немедленного типа, обусловленная взаимодействием sIgE-антител с релевантными аллергенами. Определение sIgE в сыворотке крови пациентов с подозрением на АФ является важным и неотъемлемым этапом аллергообследования с целью выявления возможной клинически значимой сенсibilизации и идентификации триггера системной реакции. Определение sIgE проводится к селективным источникам (например, коровье молоко, куриное яйцо и т.д.) и/или выбранным молекулам аллергенов (предпочтительно рекомбинантным) с использованием тест-системы *ImmunoCap*, а также в ряде случаев к обширной панели аллергенных молекул (аллергочип *Immuno Solid-phase Allergy Chip (ISAC)*). Именно эти диагностические системы применяются в подавляющем большинстве как клинических, так и экспериментальных исследований посвященных АФ, что определяется их исключительно высокой чувствительностью и специфичностью, а также воспроизводимостью. Как правило, оценка sIgE проводится не ранее, чем через 4–6 недель после перенесённого эпизода системной реакции. Перечисленные тесты наиболее информативны в рамках диагностики пищевой АФ, они также активно используются при лекарственной, инсектной и других видах АФ [4,9,10]. По данным наших работ, практически у всех пациентов с пищевой АФ выявлялись уровни sIgE выше пороговых значений ($\geq 0,35$ kU/L) к предположительному пищевому триггеру, концентрация данного биомаркера значительно варьировала, однако не коррелировала с тяжестью реакций [11,12]. Вместе с тем высокая степень сенсibilизации (>100 kU/L) к рыбе/морепродуктам была связана с ингаляционной гиперчувствительностью к данному аллергену и определяла особенности элиминационных мероприятий (исключение нахождения в помещении, где жарят, варят, разделяют рыбу/морепродукты) для профилактики повторных эпизодов АФ у этой группы пациентов [12,13]. В случае идиопатической АФ определение sIgE с использованием платформы *ISAC* является эффективным инструментом для выявления таких скрытых триггеров, как альфа-Gal, омега-5-глиадин пшеницы, белок-неспецифический переносчик липидов, олеозин (семян кунжута, миндаля, арахиса, фундука), сенсibilизации

к аллергенам нематоды семейства *Anisakidae* [14,15]. По данным Heaps A. et al, у 20% больных с идиопатической АФ удавалось идентифицировать причинно-значимые триггеры с использованием аллергочипа *ISAC* [16]. Кроме того, важная роль определения уровня sIgE к «опасным» мажорным молекулам ряда пищевых аллергенов заключается в его эффективном использовании в формировании групп пациентов высокого риска по развитию системных (в том числе перекрестных) реакций, контроля динамики нарастания сенсibilизации или, напротив, развития толерантности. В частности, предиктивным маркером развития тяжёлых, в том числе и системных, реакций к молоку является высокая или нарастающая в динамике сенсibilизация к казеину (*Bos d 8*) [17], куриному яйцу — сенсibilизация к овомукоиду (*Gal d1*) [18], арахису — чувствительность к его рекомбинантным аллергенам (*Ara h1*, *Ara h2*, *Ara h3*, *Ara h6*, *Ara h9*) [19] и т. д. В свою очередь при значимом снижении в динамике уровня sIgE к причинно-значимому пищевому аллергену и конкретным его компонентам с учётом отсутствия за последние несколько лет эпизодов АФ, а также комплекса других клинических симптомов в ряде случаев возможно рассмотрение введения продукта путём проведения провокационной пробы в условиях стационара.

Таким образом, sIgE, несомненно, являются ключевыми биомаркерами IgE-опосредованной АФ, которые в настоящее время активно используются в клинической практике не только для дифференциальной диагностики и выявления триггера системных реакций, но и для определения в целом риска развития АФ, в том числе ингаляционной гиперчувствительности к ряду различных аллергенов, а также прогноза развития толерантности и возможности введения причинно-значимого пищевого продукта. Вместе с тем, в настоящее время существует множество открытых вопросов о связи наличия IgE-опосредованной сенсibilизации и АФ. Так, неясно, почему АФ возникает только у части людей с выявленной сенсibilизацией к определённому аллергену, чем определяется отсутствие тесной корреляция концентрации sIgE и тяжести системной реакции и т. д. Безусловно, эти и другие клинически значимые факты свидетельствуют о роли не только sIgE, но и других факторов в развитии АФ.

Неспецифические биомаркеры анафилаксии

Неспецифические маркеры АФ высвобождаются задействованными эффекторными клетками (тучными клетками, базофилами, макрофагами, нейтрофилами и др.) непосредственно в острый период системной реакции (табл. 1). Данные медиаторы имеют различные характеристики в отношении их клинической значимости (улучшение диагностики, стратификации тяжести и риска развития АФ, ответа на терапию), периода полувыведения из организма, особенностей сбора биоматериала для проведения анализа и последующей интерпретации результатов, что существенно влияет на возможность их применения в реальной клинической практике.

Таблица / Table 1

Характеристика неспецифических биомаркеров анафилаксии
Characteristics of nonspecific anaphylaxis biomarkers

Биомаркер острого эпизода АФ	Характеристика	Период определения с момента появления симптомов АФ/ пиковое время
Триптаза в плазме/ сыворотке [1,2,5,20–26]	Стабильна, высокая специфичность для реакций гиперчувствительности I типа. Используется в диагностике АФ, концентрация маркера положительно коррелирует с уровнем гистамина в плазме/сыворотке, тяжестью АФ.	15 мин. – 3 часа/ 60–90 мин. <i>*Рекомендуется определение базального уровня триптазы вне эпизода АФ</i>
Гистамин в плазме/ сыворотке [24,25,30,31]	Высокая специфичность для реакций гиперчувствительности I типа, концентрация маркера может положительно коррелировать с уровнем триптазы в плазме/сыворотке, тяжестью АФ.	5–30 мин./5–15 мин.
Метаболиты гистамина в моче: N-метилгистамин N-метилимидазол ацетат [24,26,31]	Высокая корреляция с уровнем гистамина в плазме/сыворотке, концентрация маркеров может положительно коррелировать с тяжестью АФ.	В течение 24 часов и более/ неизвестно
Химаза в плазме/ сыворотке [32,33,34]	Потенциально стабильна, концентрация маркера может положительно коррелировать с уровнем триптазы в плазме/сыворотке.	В течение 24 часов и более/ неизвестно
Карбоксипептидаза А3 в плазме/сыворотке/слюне [35,36]	Обнаруживается в сыворотке и слюне; ограниченные данные свидетельствуют об увеличении уровня маркера в плазме/сыворотке при нормальном уровне триптазы.	В течение 8 часов и более/ неизвестно
Главный фактор хемотаксиса базофилов (CCL2) в плазме/сыворотке [37,38]	Концентрация маркера может коррелировать с тяжестью АФ.	В течение 2 часов/неизвестно
Фактор активации тромбоцитов (PAF) в плазме/ сыворотке [39,40,41]	Концентрация маркера положительно коррелирует с тяжестью АФ.	3–15 мин./менее 5 мин.
Ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов (PAF-AG) в плазме/ сыворотке [39,40,41]	Концентрация маркера отрицательно коррелирует с тяжестью АФ.	Неизвестно
Ангиотензинпревращающий фермент (АСЕ) [42,43,44]	Концентрация маркера отрицательно коррелирует с тяжестью АФ.	Неизвестно
Дипептидилпептидаза 1 (DPP1) в плазме/ сыворотке [34,45]	Данные ограничены, потенциальна роль в активации химазы.	Неизвестно
Базогранулин в плазме/ сыворотке [46]	Данные ограничены. Уникальный секреторный маркер базофилов.	Предположительно аналогично гистамину 5–30 мин./неизвестно
Гепарин в плазме/ сыворотке [26,47]	Данные ограничены. Потенциальна положительная корреляция маркера с тяжестью АФ	Неизвестно

Таблица / Table 1 (Продолжение)

Биомаркер острого эпизода АФ	Характеристика	Период определения с момента появления симптомов АФ/ пиковое время
Лейкотриен Е4 (LTE4) в моче [48]	Данные ограничены.	Неизвестно
11-бета-простагландин F2-альфа в моче [48]	Данные ограничены.	Неизвестно
Цитокины в плазме/ сыворотке: интерлейкины (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, интерферон-гамма (IFN-γ), фактор некроза опухоли – альфа (TNF-α) [24]	Данные ограничены. Потенциальна положительная корреляция маркера с тяжестью АФ.	В течение 10 часов/неизвестно (для некоторых цитокинов 100 мин.)
Генетические биомаркеры анафилаксии	Характеристика	
Полиморфизм гена <i>C-KIT</i> [49]	Полиморфизм гена выявлен при мастоцитозе и идиопатической АФ.	
Экспрессия гена, кодирующего фактор 4, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли TRAF-4 [50]	Повышение экспрессии гена ассоциируется с развитием пищевой АФ при мастоцитозе.	
Полиморфизмы генов, кодирующих IL-4 и IL-10 [51,52]	Полиморфизм гена выявлен при лекарственной АФ к пенициллину.	
Экспрессия гена ацетилгидролазы фактора активации тромбоцитов <i>PLA2G7</i> [53]	Базальная экспрессия гена (вне острой реакции) отрицательно коррелирует с тяжестью АФ.	
Экспрессия гена ангиотензин превращающего фермента <i>ACE</i> [53]	Частота определения базальной экспрессии гена (вне острой реакции) отрицательно коррелирует с частотой тяжелых симптомов АФ.	

Триптаза является нейтральной сериновой протеазой, содержащейся в секреторных гранулах тучных клеток. Триптаза продуцируется преимущественно тучными клетками, поэтому уровень данного фермента в плазме является ключевым биомаркером, отражающим их активацию, в том числе в острый период АФ, базофилы также могут высвободить триптазу, но в значительно меньших количествах. Выделяют две основные изоформы триптазы (α и β), первая (α-триптаза) высвобождается постоянно, её концентрация в организме достаточно стабильна, и повышается она при увеличении количества тучных клеток, в частности при мастоцитозе, а в случае активации (дегрануляции) тучных клеток при АФ высвобождается β-триптаза [6]. Содержание триптазы в тучных клетках различных органов варьируется, что может определять зависимость тяжести острой реакции от пути попадания аллергена в организм. На сегодня доступны

диагностические коммерческие тесты для определения общей триптазы (α/β-триптаза), что позволяет оценивать данный биомаркер в клинической практике. Метод измерения сывороточной триптазы стабилен, надёжен и прост в обработке, но существуют ограничения для сроков взятия биоматериала. Базальный уровень триптазы у здоровых людей в сыворотке крови составляет от 1 до 11 нг/мл (*ImmunoCap*).

С первых минут развития симптомов АФ, концентрация триптазы в сыворотке крови резко увеличивается, далее её нарастание достигает пиковых значений в течение 60–90 мин., за чем следует её неуклонное снижение с последующим исчезновением в течение нескольких часов [5]. При подозрении на АФ в соответствии с рекомендациями согласительных документов образцы крови для определения триптазы необходимо собирать два раза: первый — во временном интервале от 15 минут до

3-х часов после возникновения первых симптомов АФ, второй — через 24 часа и более после исчезновения симптомов АФ для определения базального уровня маркера [1,2]. Измерение базального уровня триптазы вне острого эпизода АФ особенно актуально для пациентов, у которых в острый период системной реакции концентрация триптазы фиксируется в пределах референсных значений и если она оказывается выше значений, полученных по формуле $[1,2 \times \text{базисный уровень} + 2 \text{ нг/мл}]$, то может рассматриваться диагностически значимой для АФ [1,2].

На основании результатов проведённых исследовательских работ клиническая значимость определения уровня триптазы как биомаркера АФ рассматривается в контексте диагностики, риска развития, стратификации тяжести АФ и зависит от ряда факторов (триггера, возраста пациентов, симптомов). Повышение концентрации триптазы наиболее часто наблюдается при инсектной и лекарственной видах АФ, при этом в случае пищевой АФ рассматриваемый биомаркер менее потенциален и нередко определяется в пределах нормы, даже если взятие крови проведено в оптимальное время. Так, при развитии периоперационной АФ у детей высокая концентрация триптазы крови отмечается более, чем у половины пациентов [20,21], в случае лекарственной АФ — может отмечаться более значительное и затянувшееся повышение уровня данного маркера [22]. По данным Ruëff F. et. al, у пациентов с инсектной аллергией высокая концентрация базального уровня триптазы повышает риск развития АФ при проведении аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) [23]. Показано, что уровни триптазы сыворотки крови положительно коррелируют с концентрацией гистамина, тяжестью АФ, развитием выраженной гипотензией и кожными симптомами (эритемой и крапивницей) [22,24]. У некоторых пациентов отсутствие повышения уровня триптазы в острый период АФ, но одновременно повышение гистамина могут свидетельствовать о преимущественном задействовании базофилов в развитии системной реакции [25]. При интерпретации результатов уровня триптазы важно учитывать, что её нормальная или незначительно повышенная концентрация может наблюдаться у 36–40% пациентов в острый период АФ, что не исключает данного диагноза [24,26]. У детей раннего возраста базальный уровень триптазы исходно повышен и лишь к 9–12 месяцам он достигает уровня нормальных значений [27], у взрослых пациентов концентрация триптазы имеет тенденцию увеличиваться с возрастом, [28] и, по некоторым данным, её уровень у мужчин выше, чем у женщин [29]. Кроме того, триптаза может повышаться у больных с острой аллергической реакцией, протекающей в виде изолированных кожных симптомов, при системном мастоцитозе, онкологических заболеваниях и ряде других состояний, не относящихся к АФ [22].

В целом, триптаза на сегодня является признанным патогенетически значимым, доступным и рекомендованным для измерения в рутинной практике биомаркером АФ, который имеет определённую доказательную базу, однако существующие ограничения чувствительности маркера и периода забора крови значительно ограничивают и усложняют его использование.

Гистамин является следующим важным медиатором IgE-опосредованных аллергических реакций, источником которого служат гранулы тучных клеток и базофилов. Действие гистамина определяет развитие большинства симптомов АФ (отёк, гиперемия, крапивница, зуд и др.) и коррелирует с её тяжестью [24], но информативность определения концентрации гистамина в плазме и/или его метаболитов (**N-метилгистамина** и **N-метилимидазол ацетат**) в моче как биомаркеров АФ до настоящего времени остаётся сомнительной. При развитии АФ уровень гистамина в плазме крови достигает своего пика через 5 минут после воздействия аллергена и возвращается к базальным значениям уже через 15–30 минут [30]. В связи с этим использование гистамина как неспецифического маркера АФ возможно лишь при сборе образцов крови в течение первых 15 минут от начала реакции, что в условиях реальной практики крайне затруднительно. Быстрое снижение концентрации гистамина в плазме связано с его последовательным метилированием N-метилтрансферазой с образованием N-метилгистамина и дальнейшим его окислительным деаминированием под действием диаминооксидазы в N-метилимидазол ацетат. Образовавшиеся метаболиты стабильны и могут обнаруживаться в моче в течение 24 часов и более от начала развития симптомов АФ и, по некоторым данным, коррелируют с её тяжестью [26]. В настоящее время имеются коммерческие наборы для данного исследования, однако их использование в клинической практике непопулярно, кроме того, нормальный уровень данных маркеров не исключает диагноза АФ, ложноположительные результаты теста могут быть связаны с предварительным употреблением в пищу продуктов-гистаминолибераторов, с системным мастоцитозом [31].

Химаза относится к группе сравнительно новых и ещё малоизученных биомаркеров АФ. Химаза является сериновой протеазой, которая обнаруживается в секреторных гранулах тучных клеток. Данный маркер достаточно стабилен в сыворотке крови, он обнаруживался в восьми случаях фатальной АФ на аутопсии, его концентрация положительно коррелировала с уровнем триптазы сыворотки крови [32]. В аналогичной работе Osawa M. et. al идентифицировали химазу в тучных клетках лёгких при аутопсии 3-х случаев фатальной АФ наряду с отсутствием данного маркера в клетках контрольной аутопсии без АФ [33]. Уровень химазы в сыворотке крови пациентов с пищевой, лекарственной и инсектной АФ определялся выше относительно показателей её концентрации в образцах крови контрольной группы в течение 8 часов от момента развития первых симптомов АФ, и она продолжала оставаться высокой не менее 24 часов [34].

Наряду с перечисленными маркерами **карбоксипептидаза А3** является ещё одним потенциальным медиатором АФ, высвобождаемым активированными тучными клетками. Brown T. A. et. al в своей работе анализировали уровни карбоксипептидазы А3 в крови и слюне 33-х пациентов с подозрением на лекарственную аллергию, проходящих провокационные тесты [35]. Исходно базальные уровни карбоксипептидазы А3 были выше в сыворотке крови и слюне пациентов с положительными провокационными пробами и у пациентов, которые имели в анамнезе тяжелые аллергические реакции

с сердечно-сосудистыми и/или респираторными симптомами. При анализе данного маркера непосредственно в момент провокации его уровень повышался только в слюне пациентов с положительной пробой. В свою очередь, по данным Zhou X. et. al, в образцах плазмы/сыворотки крови пациентов, собранных в течение восьми часов после начала системной аллергической реакции, также определились высокие уровни карбоксипептидазы А3, которые в 70% случаев характеризовались нормальной концентрацией триптазы [36]. В целом, стабильность карбоксипептидазы А3, широкий временной диапазон для её определения, перспективность её использования у пациентов с нормальным уровнем триптазы и неинвазивность метода определения карбоксипептидазы А3 в слюне, оправдывают дальнейшие исследования в отношении значимости данного маркера в рамках АФ.

В дополнение к медиаторам тучных клеток имеются многообещающие данные относительно **главного фактора хемотаксиса базофилов — CCL2**, ответственного за обеспечение притока базофилов к очагу воспаления после воздействия аллергена. Потенциальное использование CCL-2 в качестве биомаркера АФ было изучено в работе Korosec P. et. al, где он оценивался в образцах крови, взятых непосредственно во время эпизода АФ, через 7 и 30 дней после перенесенной системной реакции [37]. В ходе исследования показано, что абсолютное количество циркулирующих базофилов было значительно ниже в острый период АФ относительно периода вне реакции. Концентрация CCL-2, напротив, была значительно выше в острый период АФ в сравнении с образцами, взятыми вне реакции, при этом уровень CCL-2 снижался до исходных значений в течение 2-х часов после появления симптомов АФ. Чувствительность и специфичность теста оценивалась как 94% и 96% соответственно. Результаты аналогичного исследования продемонстрировали не только повышение CCL-2 в сыворотке крови в острый период системных реакций, но и выраженную положительную корреляцию данного маркера с их тяжестью [38].

По данным ряда исследований, одну из ключевых функций в патогенезе АФ играют **фактор активации тромбоцитов (РАФ)** и расщепляющий его фермент **ацетилгидролаза фактора активации тромбоцитов (РАФ-АГ)**. РАФ является провоспалительным фосфолипидом, который синтезируется и секретируется тучными клетками, моноцитами и тканевыми макрофагами. Эффекты РАФ при АФ в значительной степени определяют симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы (гиповолемию, повышение сосудистой проницаемости, нарушения функции миокарда и др.). По данным серии исследовательских работ, в момент анафилактического приступа в сыворотке крови пациентов определяются высокий уровень РАФ и низкий уровень РАФ-АГ, которые коррелируют с тяжестью АФ [39,40,41] в большей степени, чем триптаза и гистамин. При анализе базального уровня РАФ-АГ у пациентов с инсектной АФ (вне острой реакции) были продемонстрированы схожие результаты. Одним из важных недостатков РАФ является крайне короткий период жизни (3–15 минут) с момента развития симптомов АФ, что делает практически

невозможным применение данного маркера в клинической практике.

На сегодняшний день имеются сообщения, демонстрирующие защитную роль **ангиотензин превращающего фермента (АСЕ)** в отношении развития жизнеугрожающих отеков при АФ [42,43]. Summers C. et. al отмечают, что у пациентов, имеющих в анамнезе выраженный отек глотки и гортани при развитии острых аллергических реакций на пищевые аллергены, базальные уровни АСЕ в сыворотке крови значительно снижены по сравнению с пациентами без подобных симптомов в анамнезе [44]. Снижение концентрации АСЕ в сыворотке крови в десятки раз повышало относительный риск развития тяжёлого, жизнеугрожающего отёка глотки и гортани у этих больных.

Среди менее изученных маркеров острого периода АФ, можно выделить **дипептидилпептидазу 1 (DPP1)**, концентрация которой в сыворотке крови при АФ положительно коррелирует с уровнем химазы и предположительно ее активирует [34,45]. В качестве альтернативы гистамину, как сывороточному маркеру АФ, активно изучается роль функционально схожего белка гранул базофилов **базоградулина** [46]. В патогенезе анафилактической реакции задействуются различные процессы высвобождения **гепарина**, что приводит к активации системы комплемента и фактора XII, определяет протеолиз кининогена и высвобождение брадикинина, при этом степень активации системы комплемента и уровень брадикинина коррелируют с тяжестью АФ [26,47]. Кроме того, есть данные, указывающие на потенциальную значимость в рамках АФ определения в моче концентрации **лейкотриена Е4 (LTE4)** и **11-бета-простагландин F2-альфа** [48]. Уровень ряда других воспалительных медиаторов в плазме крови, таких как **IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, интерферон-гамма (IFN-γ), фактор некроза опухоли альфа (TNF-α)**, может быть повышен у пациентов при АФ и коррелировать с её тяжестью, но чувствительность и специфичность этих маркеров до настоящего времени не установлена [24].

Существенными недостатками большинства вышеперечисленных неспецифических биомаркеров острого эпизода АФ являются их условная стабильность и ограниченный временной период для сбора образцов биоматериала, что вносит определённые сложности для их применения и интерпретации. В этой связи активно изучаются и идентифицируются потенциальные **генетические биомаркеры АФ**, которые обладают хорошей стабильностью, не имеют ограничений по времени, могут измеряться вне острого периода АФ и, следовательно, потенциально актуальны для профилактики системных реакций и формирования групп пациентов, имеющих высокий риск тяжёлого течения АФ. В частности, мутации гена **C-KIT**, регулирующего функцию тучных клеток, были связаны не только с мастоцитозом, но и со случаями идиопатической АФ [49]. Górska A. et. al выявили связь повышения экспрессии гена **фактора 4, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли (TRAF-4)**, с развитием пищевой АФ у пациентов с мастоцитозом [50]. В некоторых работах продемонстрирована связь АФ с изменениями функционирования генов, кодирующих интерлейкины, которые оказывают решающее значение в регуляции баланса Th1/Th2 клеточного ответа. Так, были

выявлены однонуклеотидные полиморфизмы генов, кодирующих **IL4** и **IL-10** у пациентов с АФ к пенициллину [51,52]. По данным наших исследований, у детей с пищевой АФ (вне острого эпизода) определялось достоверное снижение экспрессии гена ацетилгидролазы фактора активации тромбоцитов (**PLA2G7**) в сравнении с группой контроля без АФ [53]. Кроме того, была выявлена отрицательная корреляция, между степенью тяжести АФ и экспрессией исследуемого гена, а также установлена взаимосвязь в виде значимого снижения его экспрессии у пациентов, имеющих в анамнезе клинические симптомы со стороны сердечно-сосудистой системы (падение артериального давления, выраженная тахикардия/брадикардия) при развитии АФ. В ходе озвученной работы были получены интересные данные в отношении экспрессии гена ангиотензин превращающего фермента (**ACE**) [53]. Частота определения экспрессии данного гена у пациентов, имеющих в анамнезе при развитии АФ лёгкие и

локализованные отёки или без таковых, оказалась достоверно выше в сравнении с пациентами с АФ, сопровождающейся жизнеугрожающими отёками языка и мягких тканей ротоглотки.

Заключение

Результаты многочисленных работ очевидно подтверждают тот факт, что спектр иммунных клеток и медиаторов, вовлечённых в патогенез анафилактических реакций, является крайне сложным и разнообразным. Поиск и внедрение в клиническую практику потенциальных биомаркеров АФ, несомненно, является важным инструментом для облегчения верификации диагноза, профилактики и оценки риска повторных эпизодов АФ, стратификации тяжести её течения, риска развития жизнеугрожающих/летальных эпизодов системных реакций и может иметь ключевое значение в разработке новых терапевтических стратегий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M., El-Gamal Y, Rivas MF, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance, 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100472
2. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, Dunn Galvin A, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. *Allergy.* 2022;77(2):357-377. DOI: 10.1111/all.15032
3. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов и Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов». *Клинические рекомендации. Анафилактический шок.* 2020. Доступно по: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock_2020.pdf Дата обращения 16.04.2022.
4. Пампура А.Н., Есакова Н.В. *Анафилаксия у детей.* М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М»; 2020.
5. Beck SC, Wilding T, Buka RJ, Baretto RL, Huissoon AP, Krishna MT. Biomarkers in Human Anaphylaxis: A Critical Appraisal of Current Evidence and Perspectives. *Front. Immunol.* 2019;10:494. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00494
6. Tomasiak-Łozowska MM, Klimek M, Lis A, Bodzenta-Łukaszyk A. Markers of anaphylaxis - a systematic review. *Adv Med Sci.* 2018;63(2):265-277. DOI: 10.1016/j.advms.2017.12.003
7. Bilò MB, Martini M, Tontini C, Corsi A, Antonicelli L. Anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021;53(1):4-17. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489
8. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5(6):463-6. DOI: 10.1097/COH.0b013e32833ed177
9. Gomes E, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy.* 2016;71:149-161. DOI: 10.1111/all.12774
10. Wong XL, Sebaratnam DF. Mammalian meat allergy. *Int J Dermatol.* 2018;57:1433-1436. DOI: 10.1111/ijd.14208

REFERENCES

1. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M., El-Gamal Y, Rivas MF, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance, 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. DOI: 10.1016/j.waojou.2020.100472
2. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, Dunn Galvin A, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. *Allergy.* 2022;77(2):357-377. DOI: 10.1111/all.15032
3. Rossijskaya asociaciya allergologov i klinicheskikh immunologov i Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizaciya «Federaciya anesteziologov i reanimatologov». *Klinicheskie rekomendacii. Anaphylactic shock.* 2020. (In Russ.). Available at: https://raaci.ru/dat/pdf/allergic_shock_2020.pdf Accessed on April 16, 2022.
4. Pampura AN, Esakova NV. *Anaphylaxis in children.* Moscow: ID «MEDPRAKTIKA-M»; 2020. (In Russ.).
5. Beck SC, Wilding T, Buka RJ, Baretto RL, Huissoon AP, Krishna MT. Biomarkers in Human Anaphylaxis: A Critical Appraisal of Current Evidence and Perspectives. *Front. Immunol.* 2019;10:494. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00494
6. Tomasiak-Łozowska MM, Klimek M, Lis A, Bodzenta-Łukaszyk A. Markers of anaphylaxis - a systematic review. *Adv Med Sci.* 2018;63(2):265-277. DOI: 10.1016/j.advms.2017.12.003
7. Bilò MB, Martini M, Tontini C, Corsi A, Antonicelli L. Anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021;53(1):4-17. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489
8. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS.* 2010;5(6):463-6. DOI: 10.1097/COH.0b013e32833ed177
9. Gomes E, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy.* 2016;71:149-161. DOI: 10.1111/all.12774
10. Wong XL, Sebaratnam DF. Mammalian meat allergy. *Int J Dermatol.* 2018;57:1433-1436. DOI: 10.1111/ijd.14208

11. Esakova N, Treneva M, Okuneva T, Pampura A.N. Food anaphylaxis: reported cases in Russian federation children. *American Journal of Public Health Research*. 2015;5:187. DOI: 10.12691/ajphr-3-5-2
12. Есакова Н.В., Пампура А.Н., Варламов Е.Е., Окунева Т.С. Клинико-иммунологические особенности детей с анафилаксией к рыбе. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;(1):78-82. eLIBRARY ID: 29970188
13. Есакова Н.В., Пампура А.Н. Особенности пищевой анафилаксии у детей, возникающей при альтернативных путях поступления аллергена. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2021;100(2):57-63. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-57-63
14. Cardona V, Guilarte M, Labrador-Horrillo M. Molecular diagnosis usefulness for idiopathic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(3):248-252. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000625
15. Carter MC, Ruiz-Esteves KN, Workman L, Lieberman P, Platts-Mills TAE, Metcalfe DD. Identification of alpha-gal sensitivity in patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis. *Allergy*. 2018;73:1131-1134. DOI: 10.1111/all.13366
16. Heaps A, Carter S, Selwood C, Moody M, Unsworth J, et al. The utility of the ISAC allergen array in the investigation of idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Immunol*. 2014;177:483-490. DOI: 10.1111/cei.12334
17. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6 Suppl):S365-383. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.03.042
18. Petrosino MI, Scaparrotta A, Marcovecchio ML, Panichi D, Rapino D, et al. Usefulness of molecular diagnosis in egg allergic children. *Arch Med Sci*. 2018;14(1):132-137. DOI: 10.5114/aoms.2016.58796
19. Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):250-256. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.04.053
20. Thomas M, Harper N, Cook T. Paediatric anaesthesia. In: *Report and findings of the 6th National Audit Project*, Royal College of Anaesthetists. 2018: 216-221.
21. Khaleva E, Franz A, Garvey LH, Jay N, Ylescupidez A, et al. Perioperative anaphylaxis in children: Etiology, time sequence, and patterns of clinical reactivity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(1):85-94. DOI: 10.1111/pai.13124
22. Bonadonna P, Scaffidi L, Boni E. Tryptase values in anaphylaxis and insect allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(5):462-467. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000569
23. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group: predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):105-111. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.025
11. Esakova N, Treneva M, Okuneva T, Pampura A.N. Food anaphylaxis: reported cases in Russian federation children. *American Journal of Public Health Research*. 2015;5:187. DOI: 10.12691/ajphr-3-5-2
12. Esakova NV, Pampura AN, Varlamov EE, Okuneva TS. Clinical and immunological features of anaphylaxis to fish in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;(1):78-82. (In Russ.) eLIBRARY ID: 29970188
13. Esakova NV, Pampura AN. Features of food anaphylaxis in children arising from alternative routes of allergen intake. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2021; 100 (2): 57-63. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-2-57-63
14. Cardona V, Guilarte M, Labrador-Horrillo M. Molecular diagnosis usefulness for idiopathic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2020;20(3):248-252. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000625
15. Carter MC, Ruiz-Esteves KN, Workman L, Lieberman P, Platts-Mills TAE, Metcalfe DD. Identification of alpha-gal sensitivity in patients with a diagnosis of idiopathic anaphylaxis. *Allergy*. 2018;73:1131-1134. DOI: 10.1111/all.13366
16. Heaps A, Carter S, Selwood C, Moody M, Unsworth J, et al. The utility of the ISAC allergen array in the investigation of idiopathic anaphylaxis. *Clin Exp Immunol*. 2014;177:483-490. DOI: 10.1111/cei.12334
17. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS; Adverse Reactions to Food Committee of American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6 Suppl):S365-383. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.03.042
18. Petrosino MI, Scaparrotta A, Marcovecchio ML, Panichi D, Rapino D, et al. Usefulness of molecular diagnosis in egg allergic children. *Arch Med Sci*. 2018;14(1):132-137. DOI: 10.5114/aoms.2016.58796
19. Astier C, Morisset M, Roitel O, Codreanu F, Jacquenet S, et al. Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(1):250-256. DOI: 10.1016/j.jaci.2006.04.053
20. Thomas M, Harper N, Cook T. Paediatric anaesthesia. In: *Report and findings of the 6th National Audit Project*, Royal College of Anaesthetists. 2018: 216-221.
21. Khaleva E, Franz A, Garvey LH, Jay N, Ylescupidez A, et al. Perioperative anaphylaxis in children: Etiology, time sequence, and patterns of clinical reactivity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2020;31(1):85-94. DOI: 10.1111/pai.13124
22. Bonadonna P, Scaffidi L, Boni E. Tryptase values in anaphylaxis and insect allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(5):462-467. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000569
23. Ruëff F, Przybilla B, Biló MB, Müller U, Scheipl F, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Interest Group: predictors of side effects during the buildup phase of venom immunotherapy for Hymenoptera venom allergy: the importance of baseline serum tryptase. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):105-111. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.04.025

24. Stone SF, Cotterell C, Isbister GK, Holdgate A, Brown SG, 24. Stone SF, Cotterell C, Isbister GK, Holdgate A, Brown SG, Elevated serum cytokines during human anaphylaxis: identification of potential mediators of acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:786–92 e4. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.055
25. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, et al. 25. Lin RY, Schwartz LB, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, et al. Histamine and tryptase levels in patients with acute allergic reactions: An emergency department-based study. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:65–71. DOI: 10.1067/mai.2000.107600
26. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estesoe O, et al. 26. Sala-Cunill A, Cardona V, Labrador-Horrillo M, Luengo O, Estesoe O, et al. Usefulness and limitations of sequential serum tryptase for the diagnosis of anaphylaxis in 102 patients. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;160:192–199. DOI: 10.1159/000339749
27. Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, et al. 27. Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, Cardona V, Ebisawa M, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014; 30: 7–9. DOI: 10.1186/1939-4551-7-9
28. Fellingner C, Hemmer W, Wöhl S, Sesztak-Greinecker G, Jarisch R, Wantke F. 28. Fellingner C, Hemmer W, Wöhl S, Sesztak-Greinecker G, Jarisch R, Wantke F. Clinical characteristics and risk profile of patients with elevated baseline serum tryptase. *Allergol Immunopathol.* 2014;42(6):544–552. DOI: 10.1016/j.aller.2014.05.002
29. Schliemann S, Seyfarth F, Hipler UC, Elsner P. 29. Schliemann S, Seyfarth F, Hipler UC, Elsner P. Impact of age and heterophilic interference on the basal serum tryptase, a risk indication for anaphylaxis in 1,092 dermatology patients. *Acta Derm Venereol.* 2012;92(5):484–489. DOI: 10.2340/00015555-1245
30. Hogan AD, Schwartz LB. 30. Hogan AD, Schwartz LB. Markers of mast cell degranulation. *Methods.* 1997;13(1):43–52. DOI: 10.1006/meth.1997.0494
31. Oosting E, Keyzer JJ, Wolthers BG. 31. Oosting E, Keyzer JJ, Wolthers BG. Correlation between urinary levels of histamine metabolites in 24-hour urine and morning urine samples of man: influence of histamine-rich food. *Agents Actions.* 1989;27(1-2):205–7. DOI: 10.1007/BF02222240
32. Nishio H, Takai S, Miyazaki M, Horiuchi H, Osawa M, et al. 32. Nishio H, Takai S, Miyazaki M, Horiuchi H, Osawa M, et al. Usefulness of serum mast cell-specific chymase levels for postmortem diagnosis of anaphylaxis. *Int J Legal Med.* 2005;119:331–4. DOI: 10.1007/s00414-005-0524-1
33. Osawa M, Satoh F, Horiuchi H, Tian W, Kugota N, Hasegawa I. 33. Osawa M, Satoh F, Horiuchi H, Tian W, Kugota N, Hasegawa I. Postmortem diagnosis of fatal anaphylaxis during intravenous administration of therapeutic and diagnostic agents: evaluation of clinical laboratory parameters and immunohistochemistry in three cases. *Leg Med (Tokyo).* 2008;10:143–7. DOI: 10.1016/j.legalmed.2007.10.002
34. Zhou X, Whitworth HS, Khedr EM, Brown TA, Goswami R, et al. 34. Zhou X, Whitworth HS, Khedr EM, Brown TA, Goswami R, et al. Mast Cell Chymase: a useful serum marker in anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:AB143. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.566
35. Brown TA, Whitworth HS, Zhou XY, Lau L, Eren E, Walls AF. 35. Brown TA, Whitworth HS, Zhou XY, Lau L, Eren E, Walls AF. Carboxypeptidase as a Confirmatory and Predictive Marker in Allergic Reactions to Drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(Suppl.):AB143. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.12.567
36. Zhou X, Buckley MG, Lau LC, Sunners C, Pumphrey RSH, et al. 36. Zhou X, Buckley MG, Lau LC, Sunners C, Pumphrey RSH, et al. Carboxypeptidase as a new clinical marker for anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;pS85. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.12.342

37. Korosec P, Turner PJ, Silar M, Kopac P, Kosnik M, et al. Basophils, high-affinity IgE receptors, and CCL2 in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:750–8.e15. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.989
38. Vantur R, Koren A, Erzen R, Kosnik M, Korosec P. CCL2 and severe anaphylaxis. *Allergy.* 2018;73:315.
39. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med.* 2008;358:28–35. DOI: 10.1056/NEJMoa070030
40. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:144–149. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.016
41. Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, Forti S, Pastorello EA. Basal platelet-activating factor acetylhydrolase: prognostic marker of severe Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1218–20. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.033.
42. Hermann K, Ring J. The renin angiotensin system and hymenoptera venom anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 1993;23(9):762–769. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1993.tb00364.x
43. Hermann K, von Tschirschnitz M, Ebner von Eschenbach C, Ring J. Histamine, tryptase, norepinephrine, angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme, angiotensin I and II in plasma of patients with hymenoptera venom anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol.* 1994;104(4):379–84. DOI: 10.1159/000236695
44. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(3):632–638.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.12.003
45. Wolters PJ, Pham CT, Muilenburg DJ, Ley TJ, Caughey GH. Dipeptidyl peptidase I is essential for activation of mast cell chymases, but not tryptases, in mice. *J Biol Chem.* 2001;276:18551–6. DOI: 10.1074/jbc.M100223200
46. Mochizuki A, McEuen A., Buckley MG, Walls AF. The release of basogranulin in response to IgE-dependent and IgE-independent stimuli: validity of basogranulin measurement as an indicator of basophil activation. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:102–108. DOI: 10.1067/mai.2003.1511
47. Lieberman P, Garvey LH. Mast cells and anaphylaxis. *Adv Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(3):20. DOI: 10.1007/s11882-016-0598-5
48. Ono E, Taniguchi M, Mita H, Fukutomi Y, Higashi N, et al. Increased production of cysteinyl leukotrienes and prostaglandin D2 during human anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:72–80. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03104.x
49. Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with idiopathic anaphylaxis. *Blood.* 2007;110(7):2331–2333. DOI: 10.1182/blood-2006-06-028100
50. Górska A, Gruchała-Niedoszytko M, Niedoszytko M, Maciejewska A, Chelminska M, Skrzypski M. The role of TRAF4 and B3GAT1 gene expression in the food hypersensitivity and insect venom allergy in mastocytosis. *Arch Immunol Ther Exp.* 2016;64:497–503. DOI: 10.1007/s00005-016-0397-7
37. Korosec P, Turner PJ, Silar M, Kopac P, Kosnik M, et al. Basophils, high-affinity IgE receptors, and CCL2 in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:750–8.e15. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.12.989
38. Vantur R, Koren A, Erzen R, Kosnik M, Korosec P. CCL2 and severe anaphylaxis. *Allergy.* 2018;73:315.
39. Vadas P, Gold M, Perelman B, Liss GM, Lack G, et al. Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med.* 2008;358:28–35. DOI: 10.1056/NEJMoa070030
40. Vadas P, Perelman B, Liss G. Platelet-activating factor, histamine, and tryptase levels in human anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:144–149. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.08.016
41. Pravettoni V, Piantanida M, Primavesi L, Forti S, Pastorello EA. Basal platelet-activating factor acetylhydrolase: prognostic marker of severe Hymenoptera venom anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1218–20. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.033.
42. Hermann K, Ring J. The renin angiotensin system and hymenoptera venom anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 1993;23(9):762–769. DOI: 10.1111/j.1365-2222.1993.tb00364.x
43. Hermann K, von Tschirschnitz M, Ebner von Eschenbach C, Ring J. Histamine, tryptase, norepinephrine, angiotensinogen, angiotensin-converting enzyme, angiotensin I and II in plasma of patients with hymenoptera venom anaphylaxis. *Int Arch Allergy Immunol.* 1994;104(4):379–84. DOI: 10.1159/000236695
44. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(3):632–638.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.12.003
45. Wolters PJ, Pham CT, Muilenburg DJ, Ley TJ, Caughey GH. Dipeptidyl peptidase I is essential for activation of mast cell chymases, but not tryptases, in mice. *J Biol Chem.* 2001;276:18551–6. DOI: 10.1074/jbc.M100223200
46. Mochizuki A, McEuen A., Buckley MG, Walls AF. The release of basogranulin in response to IgE-dependent and IgE-independent stimuli: validity of basogranulin measurement as an indicator of basophil activation. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:102–108. DOI: 10.1067/mai.2003.1511
47. Lieberman P, Garvey LH. Mast cells and anaphylaxis. *Adv Curr Allergy Asthma Rep.* 2016;16(3):20. DOI: 10.1007/s11882-016-0598-5
48. Ono E, Taniguchi M, Mita H, Fukutomi Y, Higashi N, et al. Increased production of cysteinyl leukotrienes and prostaglandin D2 during human anaphylaxis. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:72–80. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03104.x
49. Akin C, Scott LM, Kocabas CN, Kushnir-Sukhov N, Brittain E, et al. Demonstration of an aberrant mast-cell population with clonal markers in a subset of patients with idiopathic anaphylaxis. *Blood.* 2007;110(7):2331–2333. DOI: 10.1182/blood-2006-06-028100
50. Górska A, Gruchała-Niedoszytko M, Niedoszytko M, Maciejewska A, Chelminska M, Skrzypski M. The role of TRAF4 and B3GAT1 gene expression in the food hypersensitivity and insect venom allergy in mastocytosis. *Arch Immunol Ther Exp.* 2016;64:497–503. DOI: 10.1007/s00005-016-0397-7

51. Apter AJ, Schelleman H, Walker A, Addya K, Rebbeck T. Clinical and genetic risk factors of self-reported penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):152–158. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.037
52. Guglielmi L, Fontaine C, Gougat C, Avinens O, Eliaou JF, et al. IL-10 promoter and IL4-Ralpha gene SNPs are associated with immediate betalactam allergy in atopic women. *Allergy.* 2006;61(8):921–927. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01067.x
53. Есакова Н.В., Окунева Т.С., Саакян Е.К., Кондратьева И.С., Кокаева З.Г и др. Экспрессия генов ACE и PLA2G7 у детей с пищевой анафилаксией *Российский аллергологический журнал.* 2015;1:43-48. DOI: 10.36691/RJA478
- Apter AJ, Schelleman H, Walker A, Addya K, Rebbeck T. Clinical and genetic risk factors of self-reported penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(1):152–158. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.037
- Guglielmi L, Fontaine C, Gougat C, Avinens O, Eliaou JF, et al. IL-10 promoter and IL4-Ralpha gene SNPs are associated with immediate betalactam allergy in atopic women. *Allergy.* 2006;61(8):921–927. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2006.01067.x
- Esakova NV, Okuneva TS, Saakyan EK, Kondratieva IS, Kondratieva NS, et al. ACE and PLA2G7 genes expression in children with a history of food anaphylaxis. *Russian Journal of Allergy.* 2015;1:43-48. DOI: 10.36691/RJA478

Информация об авторах

Есакова Наталья Владиславовна, к. м. н., старший научный сотрудник отдела аллергологии и клинической иммунологии, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. ак. Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, env007@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8792-2670>

Лебеденко Александр Анатольевич, д. м. н., проф., заведующий кафедрой детских болезней №2, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, leb.rost@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>

Пампура Александр Николаевич, д.м.н., проф., заведующий отделом аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. ак. Ю. Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия, apampura@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>

Вклад авторов

Есакова Н. В., Пампура А. Н. — концепция и дизайн статьи; сбор информации и написание текста;
Лебеденко А. А., Пампура А. Н. — редактирование.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Natalia V. Esakova, Cand. Sci. (Med.), Senior researcher, Allergy and Clinical Immunology Department, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, env007@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8792-2670>

Alexander A. Lebedenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, head of Department of childhood diseases № 2, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, leb.rost@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4525-1500>

Alexander N. Pampura, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Allergy and Clinical Immunology Department, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia, apampura@pedklin.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>

Authors' contribution

Esakova N. V., Pampura A. N. — the concept and design of the article; collecting information and writing the text;
Lebedenko A. A., Pampura A. N. — editing.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 27.04.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 20.05.2022

Принята к публикации / Accepted: 20.05.2022