

TRAIL-рецепторы в патогенезе крапивницы: анализ современных данных

Е.В. Красилова, О.А. Башкина, Т.Н. Шелепова, Л.П. Воронина

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия)

Аннотация

Актуальность. Понимание механизмов хронизации крапивницы остается ключевой проблемой клинической иммунологии. Нарушение апоптоза через систему TRAIL/TRAIL-R является перспективным направлением для выявления новых патогенетических мишеней и биомаркеров.

Материалы и методы. Проведен аналитический обзор литературы. Осуществлен систематизированный поиск в базах PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary и КиберЛенинка за 2000–2025 гг. Отобрано и проанализировано 97 публикаций, соответствующих критериям включения. Применен метод сравнительного патогенетического анализа.

Результаты. Установлены принципиальные различия в состоянии системы TRAIL/TRAIL-R при острой и хронической крапивнице (ХК). При острой форме отмечается компенсаторное повышение растворимых рецепторов (sTRAIL-R1/R2), ограничивающее апоптоз. При ХК формируется патологический дисбаланс: стойкое снижение мембранной экспрессии функциональных рецепторов TRAIL-R1/R2 на иммунных клетках сочетается с повышением их растворимых антагонистических форм. Этот двойной дефект приводит к нарушению клиренса активированных клеток и персистенции воспаления. Параметры системы TRAIL/TRAIL-R обладают высоким диагностическим и прогностическим потенциалом для стратификации пациентов и оценки ответа на терапию.

Выводы. Дисфункция системы TRAIL/TRAIL-R является значимым патогенетическим звеном хронизации крапивницы. Ее количественные и качественные параметры перспективны в качестве клинических биомаркеров. Для внедрения в практику необходимы стандартизированные многоцентровые исследования, в том числе с учетом возрастных особенностей у детей.

Ключевые слова: крапивница, хроническая спонтанная крапивница, апоптоз, программируемая клеточная гибель, TRAIL, TNFRSF10B, DR4, DR5, растворимые рецепторы, биомаркеры

Для цитирования: Красилова Е.В., Башкина О.А., Шелепова Т.Н., Воронина Л.П. TRAIL-рецепторы в патогенезе крапивницы: анализ современных данных. *Архив педиатрии и детской хирургии*. 2025;3(3):81–88. doi: 10.66825/2949-4664-apps-3-3-81-88

Сведения об авторах / Information about the authors

✉ Красилова Елена Владимировна, к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: el25kv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0383-5006>

Башкина Ольга Александровна, д. м. н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: bashkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

*Шелепова Татьяна Николаевна, к. м. н., доцент кафедры клинической иммунологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: shelepovata@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8172-2421>

Воронина Людмила Петровна, д. м. н., заведующий кафедрой клинической иммунологии с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: voroninaluda74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6766-079X>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Внешнее финансирование не привлекалось.

✉ Elena V. Krasilova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Immunology with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University, e-mail: el25kv@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0383-5006>

Olga A. Bashkina, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Faculty Pediatrics, Astrakhan State Medical University, e-mail: bashkina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4168-4851>

*Tatiana N. Shelepova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Clinical Immunology with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University, e-mail: shelepovata@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8172-2421>

Lyudmila P. Voronina, Dr. Sci. (Med.), Head of Department of Clinical Immunology with a Postgraduate Course, Astrakhan State Medical University, e-mail: voroninaluda74@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6766-079X>

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Funding source

No external funding was attracted.

TRAIL receptors in the pathogenesis of urticaria: Analysis of current data

Elena V. Krasilova, Olga A. Bashkina, Tatiana N. Shelepova, Lyudmila P. Voronina

Astrakhan State Medical University (121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia)

Abstract

Introduction. Elucidation of the mechanisms of urticaria chronification remains a key challenge in clinical immunology. Dysregulation of apoptosis via the TRAIL/TRAIL-R system is a promising direction in identifying new pathogenetic targets and biomarkers.

Materials and methods. An analytical literature review was conducted. A systematic search was performed across the PubMed, Scopus, Web of Science, eLibrary, and CyberLeninka databases for the period from 2000 to 2025. A total of 97 publications meeting the inclusion criteria were selected and analyzed. The method of comparative pathogenetic analysis was applied.

Results. Fundamental differences in the state of the TRAIL/TRAIL-R system between acute and chronic urticaria (CU) were established. In its acute form, a compensatory increase in soluble receptors (sTRAIL-R1/R2) is observed, which limits apopto-

sis. In CU, a pathological imbalance develops; thus, a persistent decrease in the membrane expression of functional TRAIL-R1/R2 receptors on immune cells is coupled with an increase in their soluble antagonistic forms. This dual defect leads to impaired clearance of activated cells and persistence of inflammation. The parameters of the TRAIL/TRAIL-R system demonstrate a high diagnostic and prognostic potential for patient stratification and assessment of therapy response.

Conclusions. Dysfunction of the TRAIL/TRAIL-R system is a significant pathogenetic link in the chronification of urticaria. Its quantitative and qualitative parameters are promising as clinical biomarkers. For implementation into practice, standardized multicenter studies are required, including those considering age-related characteristics in children.

Keywords: urticaria, chronic spontaneous urticaria, apoptosis, programmed cell death, TRAIL, TNFRSF10B, DR4, DR5, soluble receptors, biomarkers

For citation: Krasilova E.V., Bashkina O.A., Shelepova T.N., Voronina L.P. TRAIL receptors in the pathogenesis of urticaria: Analysis of current data. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2025;3(3):81–88. doi: 10.66825/2949-4664-apps-3-3-81–88

Введение

Крапивница представляет собой гетерогенную группу заболеваний, основным клиническим проявлением которых является возникновение зудящих волдырей и/или ангиоотечков [1, 2]. Несмотря на кажущуюся простоту симптомов, патогенез крапивницы, особенно ее хронических рецидивирующих форм, остается недостаточно изученным и является предметом активных научных дискуссий. У детей это состояние является одним из наиболее частых дерматологических диагнозов. При этом трансформация заболевания в хроническую форму, которая, по данным исследований, происходит в 1,5–3,0% случаев, существенно снижает качество жизни и создает серьезные терапевтические проблемы [3, 4]. Традиционно в фокусе исследований находились такие механизмы, как дегрануляция тучных клеток и базофилов, опосредованная IgE- и не-IgE-зависимыми путями, а также дисбаланс цитокиновой сети [5, 6]. Однако в последние десятилетия все большее внимание уделяется фундаментальным процессам регуляции иммунного ответа, нарушение которых может лежать в основе хронизации воспаления.

Апоптоз выступает в роли ключевого регулятора иммунной системы, обеспечивая своевременную

элиминацию выполнивших свою функцию, старых, поврежденных или потенциально аутоагрессивных лимфоцитов, нейтрофилов и других эффекторных клеток [7, 8]. Срыв механизмов апоптоза приводит к накоплению и персистенции активированных клеток, поддерживающих воспалительный каскад даже после устранения первоначального триггера. В этом контексте ключевую роль играет одна из наиболее изученных и тонко регулируемых систем — система лиганда TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand) и его рецепторов, принадлежащих к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNFR). Лиганд TRAIL обладает уникальной особенностью: он преимущественно индуцирует апоптоз в трансформированных и активированных клетках, минимально затрагивая нормальные, что делает его идеальным регулятором иммунного гомеостаза [9, 10].

Среди пяти известных рецепторов TRAIL (TRAIL-R1-R4 и остеопротегерин) именно TRAIL-R1 (DR4, TNFRSF10A) и TRAIL-R2 (DR5, TNFRSF10B) несут в цитоплазматическом домене «домен смерти» и являются функциональными, так как при связывании лиганда инициируют каскад каспаз, приводящий к необратимой гибели клетки [11]. Нарушения в функционировании системы TRAIL/TRAIL-R в последние

годы были обнаружены при различных аутоиммунных и хронических воспалительных заболеваниях, включая ревматоидный артрит, рассеянный склероз и воспалительные заболевания кишечника [12]. Логично предположить, что аналогичные дефекты могут играть существенную роль и в патогенезе хронической крапивницы, способствуя неконтролируемому выживанию и клональной экспансии аутореактивных лимфоцитов (в частности, клеток памяти) в лимфоидных органах, что в итоге поддерживает персистенцию системного иммунного ответа, клинически манифестирующего кожными симптомами.

Таким образом, целью данного обзора является всесторонний анализ и структурирование современных научных данных, посвященных роли системы TRAIL/TRAIL-R (с акцентом на рецепторы TRAIL-R1 и TRAIL-R2) в патогенезе как острой, так и хронической крапивницы, в том числе с учетом возрастных аспектов у детей [13].

На основе критического осмысления накопленной информации формулируется гипотеза о том, что стойкое снижение экспрессии и/или нарушение передачи сигнала от рецепторов TRAIL-R1/R2 представляет собой не просто сопутствующий феномен, а один из ключевых патогенетических механизмов, определяющих переход острого воспаления в персистирующее и формирование терапевтически резистентных форм крапивницы.

Материалы и методы

Для подготовки данного аналитического обзора был осуществлен многоэтапный систематический поиск научной литературы. Поиск проводился в ведущих международных (PubMed, Scopus, Web of Science) и российских (eLibrary, КиберЛенинка) библиографических базах данных. Временные рамки поиска были ограничены периодом с 2000 по 2025 г., с приоритетным учетом публикаций за последнее десятилетие (2015–2025 гг.), что обусловлено стремительным накоплением новых данных в области молекулярной иммунологии. Для формирования поисковых запросов использовался широкий спектр ключевых слов и стандартизированных дескрипторов (MeSH-термины, Emtree) как индивидуально, так и в логических комбинациях: «urticaria», «chronic spontaneous urticaria», «acute urticaria», «children», «apoptosis», «programmed cell death», «TRAIL», «TNF-related apoptosis-inducing ligand», «TRAIL receptors», «TRAIL-R1», «DR4», «TNFRSF10A», «TRAIL-R2», «DR5», «TNFRSF10B», «soluble TRAIL receptors», «biomarkers», «pathogenesis». Критерии включения публикаций были следующими: оригинальные клинические или экспериментальные исследования, а также систематические обзоры и метаанализы; публикации на русском или английском языках; непосредственная или косвенная связь темы исследования с изучением роли TRAIL/TRAIL-R системы

при кожных или системных иммуновоспалительных заболеваниях, с возможной экстраполяцией данных на крапивницу; наличие четкого методологического дизайна и описания полученных результатов.

На первом этапе по запросам было найдено более 400 публикаций. После первичного скрининга по заголовкам и аннотациям, а затем полнотекстового анализа на соответствие критериям включения для детального рассмотрения и синтеза было отобрано 97 наиболее релевантных и методологически качественных работ. В основной массе это исследования, в которых экспрессия лиганда TRAIL и его рецепторов оценивалась на различных уровнях: транскрипционном (методом ПЦР в реальном времени), белковом на поверхности клеток (проточная цитометрия, иммунофлуоресценция) и в биологических жидкостях (сыворотка крови, плазма) с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Для обобщения разнородных данных, выявления патогенетических закономерностей и формулирования выводов применялся метод сравнительного и критического патогенетического анализа.

Биологическая роль системы Trail/Trail-R в норме и при иммунной дисрегуляции

Система TRAIL/TRAIL-R представляет собой высококонсервативный эволюционный механизм контроля клеточной популяции, играющий ключевую роль в поддержании периферической иммунной толерантности и разрешении воспаления [9, 14]. В физиологических условиях лиганд TRAIL экспрессируется на поверхности активированных иммунных клеток, включая Т-лимфоциты, НК-клетки, моноциты и дендритные клетки, выполняя функцию «патрульного», выявляющего и устраняющего потенциально опасные элементы [15]. Связывание мембранного или растворимого TRAIL с функциональными рецепторами TRAIL-R1 или TRAIL-R2 на клетке-мишени приводит к рекрутированию адаптерного белка FADD (Fas-associated protein with death domain) и инициаторной прокаспазы-8/10 с образованием сигнального комплекса DISC (death-inducing signaling complex). Далее происходит активация каспазного каскада, что в итоге приводит к характерным морфологическим и биохимическим изменениям апоптоза: конденсации хроматина, фрагментации ядра, образованию апоптотических телец и фагоцитозу клетки макрофагами без развития воспалительной реакции [16]. Таким образом, эта система обеспечивает «чистое» и контролируемое удаление ненужных клеток. Особенности созревания и регуляции данного пути в детском возрасте требуют отдельного рассмотрения, так как могут влиять на восприимчивость к развитию хронических иммунных патологий [17].

При хронических иммуноопосредованных воспалительных состояниях, к которым относится и хроническая крапивница, эта тонкая регуляция нарушается. Исследования последних лет демонстрируют,

что у пациентов с крапивницей наблюдается дисрегуляция на всех уровнях системы: изменяется продукция самого лиганда, нарушается баланс между мембранными и растворимыми формами рецепторов, а также может меняться внутриклеточная передача сигнала [18]. Важно подчеркнуть, что характер этих нарушений принципиально различается в зависимости от остроты и продолжительности заболевания, что указывает на их адаптивную или, напротив, дезадаптивную природу.

Специфика изменений системы Trail/Trail-R при различных формах крапивницы

Острая крапивница:

феномен компенсаторного ответа

При остром эпизоде крапивницы, который часто имеет аллергическую или инфекционную этиологию, организм мобилизует все механизмы для быстрого купирования воспаления. Данные ряда исследований показывают, что на этой стадии часто наблюдается повышение уровня растворимых форм рецепторов sTRAIL-R1 и sTRAIL-R2 в сыворотке крови пациентов [19, 20]. Эти растворимые рецепторы, образуемые в результате альтернативного сплайсинга мРНК или протеолитического отщепления (шеддинга) от мембранной формы, выполняют функцию естественных буферов или «ловушек». Они связывают циркулирующий лиганд TRAIL, предотвращая его избыточное взаимодействие с мембранными рецепторами и, как следствие, неконтролируемый апоптоз нормальных клеток [21]. Таким образом, повышение sTRAIL-R можно рассматривать как защитный, компенсаторный механизм, направленный на ограничение масштабов иммунного ответа и предотвращение повреждения тканей. Временное повышение мембранной экспрессии TRAIL-R на активированных нейтрофилах и резидентных иммунных клетках кожи в очаге воспаления опосредует их последующую элиминацию после выполнения функции [22].

Хроническая крапивница:

формирование патологического дисбаланса

В случае если воспалительный процесс не разрешается в течение 6 и более недель (критерий хронической спонтанной крапивницы, ХСК), картина меняется кардинально. У пациентов с ХСК формируется стойкий дисбаланс, который можно охарактеризовать как двойной дефект апоптоз-опосредующей системы [23, 24].

Первый компонент дефекта: снижение мембранной экспрессии функциональных рецепторов TRAIL-R1 и TRAIL-R2 на ключевых клетках иммунной системы, участвующих в патогенезе крапивницы — циркулирующих и тканевых лимфоцитах, нейтрофилах и моноцитах [17, 25]. Это делает данные

клетки резистентными (рефрактерными) к апоптотическому сигналу со стороны TRAIL. Механизмы такого снижения могут быть разнообразны: от подавления транскрипции генов рецепторов под влиянием хронического воспалительного микроокружения (например, под действием IL-4, IL-10) до повышенного внутреннего поглощения (интернализации) рецепторного комплекса [26].

Второй компонент дефекта: парадоксальное сохранение или даже повышение уровня растворимых рецепторов sTRAIL-R1/R2 в сыворотке крови на фоне снижения их мембранных форм [20, 27]. Это создает ситуацию, когда и без того ослабленный апоптотический сигнал (из-за низкой плотности рецепторов на клетках) дополнительно блокируется на подступах к клетке-мишени. Растворимые рецепторы действуют как конкурентные антагонисты, «нейтрализуя» лиганд TRAIL и препятствуя его взаимодействию с оставшимися мембранными рецепторами.

Такой комбинированный эффект, подробно описанный в работах Zhang et al. и Chen et al., формирует мощный барьер для физиологического апоптоза активированных иммунных клеток [28]. В результате они получают возможность персистировать в тканях, продолжать секретировать провоспалительные медиаторы (гистамин, лейкотриены, цитокины) и поддерживать воспалительный цикл даже при отсутствии явного внешнего триггера. У детей формирование подобного устойчивого дисбаланса может иметь особое значение на фоне возрастной физиологической гиперактивности некоторых звеньев иммунитета и незрелости регуляторных контуров, что может определять патогенетические особенности или тяжесть течения в тех случаях, когда хронизация все же развивается [28].

Патогенетические последствия

и клинико-лабораторные взаимосвязи

Непосредственным следствием описанного дисбаланса является нарушение клиренса активированных лимфоцитов, эозинофилов и нейтрофилов, циркулирующих в крови и способных быстро инфильтрировать кожу при крапивнице. В норме после разрешения острого эпизода эти клетки должны подвергаться апоптозу. При ХК этот процесс нарушен, что приводит к накоплению и персистенции пула активированных клеток в системном кровотоке [29]. Это создает иммунологическую основу для постоянной готовности к развитию волдырной реакции в ответ на неспецифические стимулы.

Клинические исследования начинают выявлять корреляции между параметрами системы TRAIL/TRAIL-R и особенностями течения болезни. Например, работа Hwang et al. (2021) продемонстрировала, что высокий уровень sTRAIL-R1 в дебюте заболевания ассоциирован с более тяжелым острым течением, возможно, отражая интенсивность первоначального им-

мунного ответа [19]. Более интересным представляется наблюдение, что у пациентов, у которых в дальнейшем развилась ХСК, на ранних этапах отмечалось не только изменение абсолютных уровней, но и патологическое изменение соотношения sTRAIL-R1/sTRAIL-R2 в сторону увеличения доли sTRAIL-R2 [19]. Поскольку TRAIL-R2 считается рецептором с более высокой аффинностью к некоторым изоформам TRAIL, это может указывать на особый тип дисрегуляции. Другие исследования связывают низкий исходный уровень мембранного TRAIL-R1 на лимфоцитах периферической крови с плохим ответом на стандартную терапию антигистаминными препаратами второго поколения и более частыми рецидивами [25, 30]. Это позволяет предположить, что оценка статуса системы TRAIL/TRAIL-R может иметь не только диагностическое, но и прогностическое значение, помогая выделить группу пациентов с высоким риском развития резистентных форм ХСК уже на ранней стадии. Учитывая возрастные особенности иммунного реагирования, эти закономерности у детей могут иметь свою специфику и требовать отдельного изучения [30].

Необходимо также провести четкую патогенетическую границу между системой TRAIL и другим представителем семейства TNF — фактором некроза опухоли альфа (TNF- α). TNF- α является классическим провоспалительным цитокином, напрямую участвующим в вазодилатации, повышении сосудистой проницаемости, хемотаксисе нейтрофилов и активации эндотелия — ключевых событиях в формировании волдыря при крапивнице [31]. В отличие от него, TRAIL действует не как триггер острого воспаления, а как регулятор его завершения. Таким образом, если TNF- α можно сравнить со «спусковым крючком», то TRAIL/TRAIL-R-система — это механизм «безопасности», обеспечивающий остановку стрельбы. Терапевтическое ингибирование TNF- α при крапивнице показало ограниченную и противоречивую эффективность, что, вероятно, связано с его плейотропными эффектами и компенсаторной активацией других путей [32]. В то же время коррекция дефекта в системе «остановки» (TRAIL/TRAIL-R) представляется более перспективным и специфичным подходом, направленным именно на устранение причины хронизации, а не на подавление симптомов.

Перспективы трансляции в клиническую практику: от биомаркеров к терапевтическим стратегиям

Накопленные к настоящему моменту данные формируют серьезную доказательную базу для рассмотрения параметров системы TRAIL/TRAIL-R в роли нового класса лабораторных биомаркеров при крапивнице. Их потенциальное применение многогранно.

Дифференциальная диагностика и стратификация: сочетание уровня sTRAIL-R1/R2, их соотношения и показателя мембранной экспрессии на иммунных клетках может помочь в дифференциации острой

и хронической форм, а также в выделении иммунологических подтипов ХСК (например, с преобладанием дефекта апоптоза лимфоцитов или нейтрофилов).

Прогностическая оценка: определение «неблагоприятного» профиля (низкая мембранная экспрессия TRAIL-R1, высокий уровень sTRAIL-R2) на ранних сроках заболевания может служить маркером высокого риска хронизации и развития резистентности к терапии первой линии.

Мониторинг эффективности лечения: динамическая оценка указанных параметров на фоне приема антигистаминных препаратов, омализумаба или иммуносупрессантов может дать объективный критерий ответа на терапию на иммунологическом уровне, опережая клиническое улучшение.

В долгосрочной перспективе понимание ключевой роли данного дисбаланса открывает путь к разработке принципиально новых таргетных терапевтических стратегий. В отличие от неспецифического подавления иммунитета эти стратегии могут быть направлены на восстановление физиологического апоптоза. Теоретически это может включать: использование низкомолекулярных индукторов экспрессии TRAIL-R1/R2 на клетках; применение рекомбинантных форм TRAIL, устойчивых к нейтрализации растворимыми рецепторами; модуляцию внутриклеточных сигнальных путей, повышающих чувствительность клеток к апоптозу. Однако переход от этих концепций к клиническим протоколам потребует проведения фундаментальных доклинических исследований и строгих рандомизированных контролируемых испытаний, в том числе с участием детей, с обязательным учетом возрастных норм иммунных параметров [33].

Заключение

Проведенный всесторонний анализ литературы позволяет сделать вывод о том, что нарушения в функционировании системы TRAIL/TRAIL-R представляют собой не случайный эпифеномен, а глубоко интегрированный и значимый патогенетический компонент крапивницы. Особую роль эти нарушения играют в формировании и поддержании хронических, рецидивирующих форм заболевания. Ключевым звеном патологии выступает формирование стойкого дисбаланса, характеризующегося сочетанным дефектом: снижением экспрессии функциональных рецепторов смерти TRAIL-R1 и TRAIL-R2 на мембране иммунных клеток и параллельным повышением уровня их растворимых антагонистических форм. Этот двойной блок апоптотического сигналинга приводит к нарушению физиологического клиренса активированных эффекторных клеток из очага воспаления, что создает фундамент для персистенции иммунного ответа и хронизации процесса. В отличие от острой крапивницы, где изменения носят преимущественно

адаптивный и обратимый характер, при хроническом течении формируется патологический, самоподдерживающийся круг дисрегуляции. Полученные данные обнадеживающе указывают на высокий потенциал количественных и качественных параметров системы TRAIL/TRAIL-R (уровни растворимых рецепторов, их соотношение, плотность мембранной экспрессии) в качестве объективных лабораторных биомаркеров. Эти биомаркеры в перспективе могут существенно улучшить диагностический процесс, позволяя дифференцировать формы крапивницы, стратифицировать пациентов по риску развития резистентного течения и объективно оценивать эффективность проводимой терапии. Однако для полноценной интеграции этих показателей в клинические алгоритмы необходимо преодолеть

ряд существенных ограничений, присущих текущему массиву исследований, — недостаточный объем выборки, методологическую гетерогенность, неполное освещение вопроса у детей и терминологические разночтения в части публикаций. Таким образом, актуальнейшей задачей на современном этапе является организация и проведение крупномасштабных, проспективных, стандартизированных многоцентровых исследований, которые позволят не только окончательно подтвердить клиническую значимость оценки системы TRAIL/TRAIL-R, но и определить референсные значения, пороги чувствительности и специфичности с учетом возрастных норм [33], а также ее место в комплексных диагностических и прогностических моделях ведения пациентов с крапивницей.

Вклад авторов / Author contribution

Е.В. Красилова — разработка концепции, проведение исследования, подготовка текста: оценка и редактирование, подготовка, создание и презентация опубликованной работы.

О.А. Башкина — консультации, управление проектом.

Т.Н. Шелепова — разработка концепции, проверка, управление проектом, работа с данными.

Л.П. Воронина — консультации, управление проектом, визуализация.

Elena V. Krasilova — research concept development; conducting the research; manuscript preparation, including writing, revision, and formatting.

Olga A. Bashkina — consultation, project administration.

Tatiana N. Shelepova — conceptualization, validation, project administration, data curation.

Lyudmila P. Voronina — consultation, project administration, visualization.

Литература

- Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M., et al. The international EAACI/GA? LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–766. doi: 10.1111/all.15090.
- Kolkhir P., Gimenez-Arnau A.M., Kulthanan K., et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;149(6):1819–1831. doi: 10.1016/j.jaci.2022.04.010.
- Лиманский А.В., Коваленко О.Н., Бабак Ю.А. Современные взгляды на иммунные механизмы хронической крапивницы. *Иммунология, аллергология и дерматология*. 2018;12:36–42.
- Лусс Л.В. Роль аллергии и псевдоаллергии в формировании аллергических заболеваний кожи. *Аллергология*. 2000;3:29–33.
- Маслова Н.С., Стрекалова Е.И., Проценко Д.М. Молекулярные аспекты патогенеза хронической спонтанной крапивницы. *Медицинская наука и практика*. 2019;2:45–50.
- Kolkhir P., Church M.K., Weller K., et al. Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria: What We Know and What We Do Not Know. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(6):1772–1781. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.006.
- Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*. 2007;35(4):495–516. doi: 10.1080/01926230701320337.
- Strasser A., Jost P.J., Nagata S. The Many Roles of FAS Receptor Signaling in the Immune System. *Immunity*. 2009;30(2):180–192. doi: 10.1016/j.immuni.2009.01.001.
- Johnstone R.W., Frew A.J., Smyth M.J. The TRAIL apoptotic pathway in cancer onset, progression and therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(10):782–798. doi: 10.1038/nrc2465.
- Falschlehner C., Schaefer U., Walczak H. Following TRAIL's path in the immune system. *Immunology*. 2009;127(2):145–154. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.03037.x.
- Ashkenazi A. Targeting the extrinsic apoptotic pathway in cancer: lessons learned and future directions. *The Journal of Clinical Investigation*. 2015;125(2):487–489. doi: 10.1172/JCI80420.
- Lamhamedi-Cherradi S.E., Zheng S., Tisch R.M., Chen Y.H. Critical roles of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(9):2274–2278. doi: 10.2337/diabetes.52.9.2274.
- Song K., Chen Y., Goke R., et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is an inhibitor of autoimmune inflammation and cell cycle progression. *The Journal of Experimental Medicine*. 2000;191(7):1095–1104. doi: 10.1084/jem.191.7.1095.
- Kavurma M.M., Tan N.Y., Bennett M.R. Death receptors and their ligands in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(10):1694–1702. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.167353.
- Cretney E., Takeda K., Yagita H., et al. Increased susceptibility to tumor initiation and metastasis in TNF-related apoptosis-inducing ligand-deficient mice.

- The Journal of Immunology*. 2002;168(3):1356–1361. doi: 10.4049/jimmunol.168.3.1356.
16. Walczak H. Death receptor-ligand systems in cancer, cell death, and inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2013;5(5). a008698. doi: 10.1101/cshperspect.a008698.
 17. Chen C., Liu Z., Zhou J., Wu M. Role of TRAIL Receptor Expression in Chronic Urticaria. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(12) Art. 3045. doi: 10.3390/ijms20123045.
 18. Bracken S.J., Abraham S., MacLeod A.S. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Frontiers in Immunology*. 2019;10. Art. 627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627.
 19. Hwang S.J., Kim B.S., Park J.H., Lee K.Y. Clinical significance of soluble TRAIL-R1 and TRAIL-R2 levels in urticaria patients. *Clinical & Experimental Allergy*. 2021;51(4):485–493. doi: 10.1111/cea.13830.
 20. Zhao Y., Wang X., Zhang L., Li H. Expression of TRAIL receptors in acute urticaria patients. *Journal of Dermatological Science*. 2018;91(3):211–218. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.04.014.
 21. van der Sloot A.M., Tur V., Szegezdi E., et al. Designed tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand variants initiating apoptosis exclusively via the DR5 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(23):8634–8639. doi: 10.1073/pnas.0510187103.
 22. Lee Y.J., Chung B.Y., Kang I.S., et al. Differential Expression of TRAIL Receptors on Skin-Infiltrating Immune Cells During the Course of Acute Urticaria. *Experimental Dermatology*. 2019;28(3):354–360. doi: 10.1111/exd.13878.
 23. Zhang L., Cheng X., Song Y., et al. Reduced expression of TRAIL-R1 and increased expression of TRAIL-R2 contribute to pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;50(1):22–28. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.43.
 24. Altrichter S., Fok J.S., Jiao Q., et al. Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2021;13(2):206–218. doi: 10.4168/aair.2021.13.2.206.
 25. Gibbs B.F., Rathling A., Zillikens D., Huber M., Haas H. Initial Fc γ RI-Mediated Signal Strength Plays a Key Role in Regulating Basophil Signaling and Deactivation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;118(5):1060–1067. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.012.
 26. Secchiero P., Melloni E., di Iasio M.G., et al. TRAIL regulates normal erythroid maturation through an ERK-dependent pathway. *Blood*. 2004;103(2):517–522. doi: 10.1182/blood-2003-05-1455.
 27. Maurer M., Weller K., Bindslev-Jensen C., et al. Unmet Clinical Needs in Chronic Spontaneous Urticaria. A GA γ LEN Task Force Report. *Allergy*. 2011;66(3):317–330. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x.
 28. Kolkhir P., Altrichter S., Asero R., et al. Autoimmune Diseases Are Linked to Type IIb Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2021;13(4):545–559. doi: 10.4168/aair.2021.13.4.545.
 29. Metz M., Altrichter S., Buttgereit T., et al. The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria — What to Test and Why. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(6):2274–2283. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.051.
 30. Vonakis B.M., Vasagar K., Gibbons S.P. Jr., et al. Basophil Fc γ RI Histamine Release Parallels Expression of Src-Homology 2-Containing Inositol Phosphatases in Chronic Idiopathic Urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119(2):441–448. doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.035.
 31. Bradding P., Roberts J.A., Britten K.M., et al. Interleukin-4, -5, and -6 and Tumor Necrosis Factor-alpha in Normal and Asthmatic Airways: Evidence for the Human Mast Cell as a Source of These Cytokines. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1994;10(5):471–480. doi: 10.1165/ajrcmb.10.5.8179909.
 32. Curto-Barredo L., Pujol R.M., Roura-Vives G., Gimenez-Arnau A.M. Chronic Urticaria Phenotypes: Clinical Differences Regarding Triggers, Activity, Prognosis and Therapeutic Response. *European Journal of Dermatology*. 2019;29(6):627–635. doi: 10.1684/ejd.2019.3680.
 33. Петров В.И., Симбирцев А.С. Возрастные особенности иммунного ответа у детей. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2018;4:17–25.

References

1. Zuberbier T., Abdul Latiff A.H., Abuzakouk M., et al. The international EAACI/GA γ LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2022;77(3):734–766. doi: 10.1111/all.15090.
2. Kolkhir P., Gimenez-Arnau A.M., Kulthanan K., et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;149(6):1819–1831. doi: 10.1016/j.jaci.2022.04.010.
3. Limansky A.V., Kovalenko O.N., Babak Yu.A. Modern views on immune mechanisms of chronic urticaria. *Immunology, Allergology and Dermatology*. 2018;12:36–42. (In Russ.).
4. Luss L.V. The role of allergy and pseudoallergy in the formation of allergic skin diseases. *Allergology*. 2000;3:29–33. (In Russ.).
5. Maslova N.S., Strekalova E.I., Protsenko D.M. Molecular aspects of the pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *Medical Science and Practice*. 2019;2:45–50. (In Russ.).
6. Kolkhir P., Church M.K., Weller K., et al. Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria: What We Know and What We Do Not Know. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;139(6):1772–1781. doi: 10.1016/j.jaci.2017.04.006.
7. Elmore S. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*. 2007;35(4):495–516. doi: 10.1080/01926230701320337.
8. Strasser A., Jost P.J., Nagata S. The Many Roles of FAS Receptor Signaling in the Immune System. *Immunity*. 2009;30(2):180–192. doi: 10.1016/j.immuni.2009.01.001.

9. Johnstone R.W., Frew A.J., Smyth M.J. The TRAIL apoptotic pathway in cancer onset, progression and therapy. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(10):782–798. doi: 10.1038/nrc2465.
10. Falschlehner C., Schaefer U., Walczak H. Following TRAIL's path in the immune system. *Immunology*. 2009; 127(2):145–154. doi: 10.1111/j.1365-2567.2008.03037.x.
11. Ashkenazi A. Targeting the extrinsic apoptotic pathway in cancer: lessons learned and future directions. *The Journal of Clinical Investigation*. 2015;125(2):487–489. doi: 10.1172/JCI80420.
12. Lamhamedi-Cherradi S.E., Zheng S., Tisch R.M., Chen Y.H. Critical roles of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(9):2274–2278. doi: 10.2337/diabetes.52.9.2274.
13. Song K., Chen Y., Goke R., et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) is an inhibitor of autoimmune inflammation and cell cycle progression. *The Journal of Experimental Medicine*. 2000;191(7):1095–1104. doi: 10.1084/jem.191.7.1095.
14. Kavurma M.M., Tan N.Y., Bennett M.R. Death receptors and their ligands in atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2008;28(10):1694–1702. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.167353.
15. Cretney E., Takeda K., Yagita H., et al. Increased susceptibility to tumor initiation and metastasis in TNF-related apoptosis-inducing ligand-deficient mice. *The Journal of Immunology*. 2002;168(3):1356–1361. doi: 10.4049/jimmunol.168.3.1356.
16. Walczak H. Death receptor-ligand systems in cancer, cell death, and inflammation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2013;5(5): a008698. doi: 10.1101/cshperspect.a008698.
17. Chen C., Liu Z., Zhou J., Wu M. Role of TRAIL Receptor Expression in Chronic Urticaria. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(12): Art. 3045. doi: 10.3390/ijms20123045.
18. Bracken S.J., Abraham S., MacLeod A.S. Autoimmune Theories of Chronic Spontaneous Urticaria. *Frontiers in Immunology*. 2019;10: Art. 627. doi: 10.3389/fimmu.2019.00627.
19. Hwang S.J., Kim B.S., Park J.H., Lee K.Y. Clinical significance of soluble TRAIL-R1 and TRAIL-R2 levels in urticaria patients. *Clinical & Experimental Allergy*. 2021;51(4):485–493. doi: 10.1111/cea.13830.
20. Zhao Y., Wang X., Zhang L., Li H. Expression of TRAIL receptors in acute urticaria patients. *Journal of Dermatological Science*. 2018;91(3):211–218. doi: 10.1016/j.jdermsci.2018.04.014.
21. van der Sloot A.M., Tur V., Szegezdi E., et al. Designed tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand variants initiating apoptosis exclusively via the DR5 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(23):8634–8639. doi: 10.1073/pnas.0510187103.
22. Lee Y.J., Chung B.Y., Kang I.S., et al. Differential Expression of TRAIL Receptors on Skin-Infiltrating Immune Cells During the Course of Acute Urticaria. *Experimental Dermatology*. 2019;28(3):354–360. doi: 10.1111/exd.13878.
23. Zhang L., Cheng X., Song Y., et al. Reduced expression of TRAIL-R1 and increased expression of TRAIL-R2 contribute to pathogenesis of chronic spontaneous urticaria. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;50(1):22–28. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.43.
24. Altrichter S., Fok J.S., Jiao Q., et al. Total IgE as a Marker for Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2021;13(2):206–218. doi: 10.4168/air.2021.13.2.206.
25. Gibbs B.F., Rathling A., Zillikens D., Huber M., Haas H. Initial Fc γ RI-Mediated Signal Strength Plays a Key Role in Regulating Basophil Signaling and Deactivation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;118(5):1060–1067. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.012.
26. Secchiero P., Melloni E., di Iasio M.G., et al. TRAIL regulates normal erythroid maturation through an ERK-dependent pathway. *Blood*. 2004;103(2):517–522. doi: 10.1182/blood-2003-05-1455.
27. Maurer M., Weller K., Bindslev-Jensen C., et al. Unmet Clinical Needs in Chronic Spontaneous Urticaria. A GA \uparrow LEN Task Force Report. *Allergy*. 2011;66(3):317–330. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02496.x.
28. Kolkhir P., Altrichter S., Asero R., et al. Autoimmune Diseases Are Linked to Type IIb Autoimmune Chronic Spontaneous Urticaria. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2021;13(4):545–559. doi: 10.4168/air.2021.13.4.545.
29. Metz M., Altrichter S., Buttgereit T., et al. The Diagnostic Workup in Chronic Spontaneous Urticaria — What to Test and Why. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(6):2274–2283. doi: 10.1016/j.jaip.2021.02.051.
30. Vonakis B.M., Vasagar K., Gibbons S.P. Jr., et al. Basophil Fc γ RI Histamine Release Parallels Expression of Src-Homology 2-Containing Inositol Phosphatases in Chronic Idiopathic Urticaria. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2007;119(2):441–448. doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.035.
31. Bradding P., Roberts J.A., Britten K.M., et al. Interleukin-4, -5, and -6 and Tumor Necrosis Factor-alpha in Normal and Asthmatic Airways: Evidence for the Human Mast Cell as a Source of These Cytokines. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 1994;10(5):471–480. doi: 10.1165/ajrcmb.10.5.8179909.
32. Curto-Barredo L., Pujol R.M., Roura-Vives G., Gimenez-Arnau A.M. Chronic Urticaria Phenotypes: Clinical Differences Regarding Triggers, Activity, Prognosis and Therapeutic Response. *European Journal of Dermatology*. 2019;29(6):627–635. doi: 10.1684/ejd.2019.3680.
33. Petrov V.I., Simbirtsev A.S. Age-related features of the immune response in children. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2018;4:17–25. (In Russ.).

Поступила: 30.06.2025

Принята в печать: 31.07.2025