

ISSN 2541-8866

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ

Выпуск №4 - 2022





ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический рецензируемый журнал № 4, 2022

ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
Научно-практический рецензируемый журнал

Журнал зарегистрирован Управлением Роскомнадзора по Челябинской области Федеральной службы по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ТУ74-00953 от 20 мая 2013г.

Журнал входит в Перечень научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России

Адрес редакции: 454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, 24

Редакция и издательство журнала:
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ»
тел.: 8 (351) 232-00-13
E-mail: sumed74@mail.ru
www.sumj.ru

При информационной поддержке:
Министерства здравоохранения Челябинской области
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Издательство:
Журнал отпечатан с оригинал-макетов в типографии Южно-Уральского Государственного гуманитарно-педагогического университета, 454080, г. Челябинск, пр. Ленина, 69

Номер подписан в печать 15.02.2023 г. Фактически 15.02.2023 г. Дата выхода 15.02.2023 г.
Распространяется бесплатно. Подписной индекс: П5518.

Перепечатка материалов допускается только с письменного разрешения редакционного совета

16+
Тираж: 500 экземпляров
Выходит не менее 2 раз в год

Главный редактор:

Летяева О.И., д.м.н., доцент (Челябинск)
Заместитель главного редактора
Аклеев А.А., д.м.н.

Редакционный совет:

Долгушин И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Челябинск)
Зиганшин О.Р., д.м.н., профессор (Челябинск)
Москвичева М.Г., д.м.н., профессор (Челябинск)
Телешева Л.Ф., д.м.н., профессор (Челябинск)
Осиков М.В., д.м.н., профессор (Челябинск)

Члены редакционной коллегии:

Абрамовских О.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Арифов С.С., д.м.н., профессор (Узбекистан)
Балтабаев М.К., д.м.н., профессор (Киргизия)
Важенин А.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Челябинск)
Васильев Ю.С., д.м.н. (Челябинск)
Гизингер О.А., д.б.н., профессор (Москва)
Долгушина В.Ф., д.м.н., профессор (Челябинск)

Евстигнеева Н.П., д.м.н. (Екатеринбург)
Казачков Е.Л., д.м.н., профессор (Челябинск)
Кохан М.М., д.м.н., профессор (Екатеринбург)
Латюшина Л.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Малова И.О., д.м.н., профессор (Иркутск)
Молочков В.А., д.м.н., профессор (Москва)
Охлопков В.А., д.м.н., профессор (Москва)
Привалов А.В., д.м.н., профессор (Челябинск)
Сергеева И.Г., д.м.н., профессор (Новосибирск)
Симбирцев А.С., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Санкт-Петербург)
Хисматуллина З.Р., д.м.н., профессор (Уфа)
Шишкова Ю.С., д.м.н., доцент (Челябинск)
Шаназаров Н.А., д.м.н., доцент (Челябинск)
Шперлинг Н.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Юцковская Я.А., д.м.н., профессор (Москва)

Технические редакторы:

Семенова Н.В.
Францева О.В.

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical journal № 4, 2022

SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL
Scientific and practical peer-reviewed journal

The journal is registered by the Department of Roskomnadzor for the Chelyabinsk Region of the Federal Service for Supervision of Compliance with Legislation in the Field of Mass Communications and Protection of Cultural Heritage. Certificate of registration of the mass media PI no. TU74-00953 dated May 20, 2013.

The journal is on the List of the leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the State Commission for Academic Degrees and Titles Russian Ministry of Education and Science

Editorial address: 454048, Chelyabinsk, street Yablochkina, 24

Editorial board:
"THE SOUTH URAL MEDICAL JOURNAL"
tel: 8 (351) 232-00-13
E-mail: sumed74@mail.ru
www.sumj.ru

With the information support:
The Ministry of health of the Chelyabinsk region
Of the "South Ural state medical University"

Publisher:
The magazine printed the original layouts in South Ural State Humanitarian and Pedagogical University, 69 Lenin Ave., Chelyabinsk, 454080
Room signed print on schedule 15.02.2023. In fact 15.02.2023. Release date 15.02.2023.
Distributed free of charge. Subscription index: П5518.

The reprint of materials is allowed only with the written permission of the editorial Board

16+

Circulation: 500 copies
Published at least 2 times a year

Editor in chief:
Letyaeva O. I., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Deputy editor in chief:
Akleev A.A.

Editorial Board:
Dolgushin I. I., MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Ziganshin O. R., MD, Professor (Chelyabinsk)
Moskvicheva M. G., MD, Professor (Chelyabinsk)
Telesheva L. F., MD, Professor (Chelyabinsk)
Osikov M. V., MD, Professor (Chelyabinsk)

Members of the editorial Board:
Abramovskih O. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Arifov S. S., MD, Professor (Uzbekistan)
Baltabayev M. K., MD, Professor (Kyrgyzstan)
Vazhenin A.V., MD, Professor, academician of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk)
Vasiliev Y.S., MD (Chelyabinsk)
Gizinger O. A., Sc. D., associate Professor (Moscow)
Dolgushina V. F., MD, Professor (Chelyabinsk)

Evstigneeva N. P., MD (Yekaterinburg)
Kazachkov E. L., MD, Professor (Chelyabinsk)
Kokhan M. M., MD, Professor (Ekaterinburg)
Latushina L. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Malova I. O., doctor of medical Sciences, Professor (Irkutsk)
Molochkov V. A., MD, Professor (Moscow)
Okhlopkov V. A., MD, Professor (Moscow)
Privalov A. V., MD, Professor (Chelyabinsk)
Sergeeva I.G. MD, Professor (Novosibirsk)
Simbirtsev A. S., MD, Professor, corresponding member of RAS (Saint Petersburg)
Khismatullina Z. R., MD, Professor (Ufa) Shishkova Y. S., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Shanazarov N. A., MD, associate Professor (Chelyabinsk)
Sperling N. V., MD, Professor (Saint Petersburg)
Yutskovskaya J. A., MD, Professor (Moscow)

Technical editors:
Semenova N.V.
Frantseva O. V.

Содержание

Абрамовских О. С., Карпова М. И., Лузанова Е. И., Громова О. А., Становая Т. В., Ванюшкина М. С. Оценка микробиологического разнообразия кишечника и нижних мочевыводящих путей у пациентов с рассеянным склерозом -----	4
Польщикова И. А., Атаманова Э. Р., Макеенко О. А., Колерова А. В., Сергеева И. Г. Себорейный дерматит у лиц молодого возраста -----	14
Шишкова Ю. С., Долгушин И. И., Мезенцева Е. А., Марачев С. И., Тимофеева А. В. Участие цитонем в антимикробных реакциях -----	21
Изюрова Н. В., Савочкина А. Ю., Узунова А. Н. Профиль цитокинов в сыворотке крови часто болеющих детей дошкольного возраста с наличием хронических очагов инфекции носоглотки при внебольничной пневмонии -----	25
Ковалев М. А., Давыдова Е. В., Зурочка А. В. Цитокиновый профиль тканей экссудативных поражений пространства Рейнке -----	37
Девальд И. В., Ходус Е. А., Мысливцова К. Ю, Игнатова Г. Л. Мультифакторное влияние полиморфизмов генов фолатного цикла на эффективность и токсичность метотрексата при ревматоидном артрите -----	46
Требования к оформлению материалов -----	56

Для ссылки: Абрамовских О.С Оценка микробиологического разнообразия кишечника и нижних мочевыводящих путей у пациентов с рассеянным склерозом / Абрамовских О.С¹, Карпова М.И¹, Лузанова Е.И¹, Громова О.А.², Становая Т.В.² Ванюшкина М.С.²// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №4 – 4-13 С.

ОЦЕНКА МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО РАЗНООБРАЗИЯ КИШЕЧНИКА И НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Абрамовских О.С¹, Карпова М.И¹, Лузанова Е.И¹, Громова О.А.², Становая Т.В.² Ванюшкина М.С.²

¹ ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

² ГБУЗ «Диагностический центр г. Челябинск», 454071, Россия, г. Челябинск, ул. Артиллерийская, 93А

ESTIMATE THE MICROBIAL DIVERSITY OF THE GUT AND LOWER URINARY TRACT IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

РЕЗЮМЕ

Введение. Рассеянный склероз (РС) – хроническое заболевание центральной нервной системы, имеющее в основе патогенеза аутоиммунные процессы. Актуальность изучения РС обусловлена его социальной значимостью: высокой частотой распространения среди молодого трудоспособного населения и инвалидизирующими последствиями. Текущие данные свидетельствуют о том, что микробиота кишечника принимает участие в формировании заболевания, однако точные механизмы этого влияния на иммунитет и нейровоспаление в настоящее время не установлены. С практической точки зрения очень важно совместное изучение микробиоценоза кишечника и урогенитального тракта с целью разработки индивидуальных методов профилактики и лечения инфекционно-воспалительных осложнений нейрогенной дисфункции тазовых органов при РС.

Материалы и методы. Проведено бактериологическое исследование мочи и кала на дисбактериоз у 8 человек с достоверным диагнозом РС, имеющих нейрогенную дисфункцию тазовых органов. Идентификация выделенных микроорганизмов проводилась с помощью рутинных микробиологических методов и технологии MALDI-ToF-MS.

Результаты. У всех обследованных больных РС отмечалось снижение количества бифидобактерий и лактобактерий, рост микроорганизмов в моче был получен у двух пациентов.

Закключение. Изменения в составе микрофлоры толстого кишечника, выявленные у пациентов с РС, свидетельствуют о дисбиозе. Результаты, полученные при бактериологическом исследовании мочи, возможно отражают недостатки культуральных методов выде-

ления микроорганизмов. Изучение микробиоты кишечника и урогенитального локуса у людей с РС является перспективным и актуальным направлением как для фундаментальной, так и практической медицины.

Ключевые слова: рассеянный склероз, микробиота, иммунитет, кишечник, урогенитальный тракт, дисбактериоз

SUMMARY

Introduction. Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system. MS has a social significance – a high prevalence among the young people and disabling consequences. Currently the gut microbiota is involved in the formation of the disease, however, the exact mechanisms of this influence on immunity and neuroinflammation have not yet been established. From a practical point of view, it is very important to jointly study the gut microbiota and the urogenital tract in order to develop individual methods for the prevention and treatment of infectious and inflammatory complications of neurogenic dysfunction of bladder and bowel in MS.

Materials and methods. A bacteriological study of urine and feces for dysbacteriosis was performed in 8 people with MS (PwMS) and neurogenic dysfunction of bladder and bowel. The isolated microorganisms were identified using routine microbiological methods and MALDI-ToF-MS technology.

Results. There was a decrease in the number of bifidobacteria and lactobacilli in all PwMS, the growth of microorganisms in the urine was obtained in two patient.

Conclusion. Changes in the composition of the microflora of the gut, identified in PwMS, indicate dysbiosis. The results obtained from bacteriological examination of urine may reflect the shortcomings of cultural methods for isolating microorganisms. The study of the gut microbiota and the urobiom in PwMS is a promising and relevant area for medicine.

Keywords: multiple sclerosis, microbiota, immunity, gut, urogenital tract, dysbiosis

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время было показано, что кишечная микробиота формирует иммунные реакции врожденного и адаптивного иммунитета как локально (на уровне слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, ЖКТ), так и системно, воздействуя на отдаленные органы [1]. Нарушение равновесия в относительном составе кишечной микробиоты рассматривается как общий базовый механизм для развития аутоиммунных заболеваний [2]. Современные данные указывают на двустороннюю связь между нейроэндокринной системой и кишечной микробиотой. Кишечник называют «новым окном» в мозг человека. Ось кишечник-мозг как двунаправленная сигнальная коммуникационная сеть участвует в регуляции нервных, гормональных и иммунологических путей, и ее дисфункция связана с различными воспалительными, психическими и нейродегенеративными расстройствами [3, 4, 5, 6]. Одним из них является рассеянный склероз (РС).

РС – это хроническое дизиммунное воспалительное заболевание центральной нервной системы (ЦНС). Морфологическая основа заболевания – формирование множественных воспалительных очагов демиелинизации в ткани мозга, повреждение аксонов, последующая гибель нейронов. Это приводит к возникновению разнообразных неврологических

симптомов, таких как нарушение двигательных функций, чувствительности, равновесия, зрения и регуляции тазовых функций, а также к патологической усталости, депрессии и когнитивным изменениям. РС имеет мультифакториальную природу, при этом значительную роль играют генетические и экологические факторы, в том числе и факторы внешней среды, такие, как например, инфекции и питание. Инфекция уже давно исследуется как возможный триггер РС, хотя и без убедительных доказательств для конкретного агента. Питание же рассматривается как один из возможных инструментов влияния на микробиологическое разнообразие кишечника. Поэтому изучение оси кишечник-мозг и механизмов ее регуляции в настоящее время является одной из важных задач в исследовании РС. Другим важным аспектом изучения микробиома кишечника при РС является возможность существования фекально-перинеально-уретрального пути передачи флоры в мочевой пузырь [7, 8]. Среди разнообразия клинических проявлений РС, тазовая дисфункция занимает особое положение, значимо снижая качество жизни и являясь предиктором серьезных инфекционно-воспалительных осложнений. Нейрогенные нарушения функции кишечника и мочевого пузыря регистрируется у 50-90% пациентов, а в структуре смертности уросепсис – одна из ведущих причин гибели больных РС [9, 10]. Однако данные о микробиоме мочевых путей у неврологических больных, имеющих в структуре клинической картины нейрогенный мочевой пузырь, ничтожно малы и касались небольшой группы пациентов (до 30 человек) с травматическим поражением спинного мозга [11].

Целью проведения данного исследования было изучение качественного и количественного состава микробиоты кишечника и мочевыводящих путей у людей с РС для выявления предпосылок существования транслокационного механизма миграции микроорганизмов из толстого кишечника в органы мочевой системы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

8 человек (6 женщин, 2 мужчины) с достоверным диагнозом РС согласно критериям МакДональда (2010 г., 2017 г.), имеющие нейрогенную дисфункцию нижних мочевыводящих путей и кишечника. Все пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Респонденты выбирались случайным образом среди тех, кто посещал консультативно-диагностические кабинеты демиелинизирующих заболеваний и рассеянного склероза г. Челябинска и предъявлял жалобы на нарушения функции тазовых органов. Демографические данные обследованных представлены в табл. 1. Течение заболевания представлено ремитирующим типом с уровнем инвалидизации от легкого до умеренного с полностью сохраненной функцией самообслуживания и независимого передвижения. Все пациенты получали иммуотропную терапию препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС) 1 линии. Забор биологических образцов производился вне обострения основного заболевания и признаков инфекции мочевых путей (ИМП).

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов

n	Пол	Возраст, лет	ПИТРС	EDSS, баллы
1	2	3	4	5
1	Женский	38	Интерфероны бета 1b	3
2	Женский	26	Интерфероны бета 1b	2

Продолжение таблицы 1.

1	2	3	4	5
3	Мужской	26	Интерфероны бета 1b	1
4	Мужской	33	Интерфероны бета 1b	1
5	Женский	54	Интерфероны бета 1b	4
6	Женский	29	Терифлюномид	1
7	Женский	44	Интерфероны бета 1b	2
8	Женский	47	Интерфероны бета 1b	3

Микробиологическая диагностика осуществлялась в лаборатории клинической микробиологии ГБУЗ «Диагностический центр г. Челябинск». Бактериологическое исследование кала на дисбактериоз выполнено с использованием стандартных, общепринятых методов исследований. Идентификация выделенных микроорганизмов проводилась с помощью рутинных микробиологических методов и технологии MALDI-ToF-MS на приборе VITEK® MS (BioMérieux, Франция). При оценке результатов бактериологического исследования кала на дисбактериоз использовались критерии Приказа МЗ РФ № 231 от 2003 г. «Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника» (Таблица 2) [12]. Для посева мочи использовался анализатор HB&L Uroquattro и набор реагентов для бактериологического исследования мочи (флаконов с питательной средой) «Набор для скрининга Уро-Квик» (Alifax, Италия). Идентификация выделенных микроорганизмов проводилась с помощью рутинных микробиологических методов и анализатора VITEK2 Compact (BioMérieux, Франция).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ полученных нами результатов бакпосева на дисбактериоз выявил у всех пациентов снижение количества бифидобактерий и лактобактерий на один порядок, энтерококков до 10^3 КОЕ/г и *E. coli* типичных на два и более порядков ($10^3 - 10^5$ КОЕ/г). В кале 3 пациентов обнаружены гемолитические *E. coli* в титре 10^3 (n=2) и 10^7 (n=1) КОЕ/г фекалий. У 2 пациентов выделены другие условно-патогенные энтеробактерии, а именно *Enterobacter cloacae* (n=1) в титре 10^3 КОЕ/г и *Klebsiella pneumonia* (n=1) 10^5 КОЕ/г фекалий. Также у 1 пациента в кале идентифицировались *Enterococcus faecium* и *Streptococcus anginosus*.

У 1 пациента из кала и мочи выделен *Streptococcus agalactiae* в одинаковом титре (10^4 КОЕ/г, 10^4 КОЕ/мл, соответственно). У 1 пациента из кала выделен *Enterococcus durans* 10^4 КОЕ/г, у него же в моче обнаружены *E. coli* в титре 10^6 КОЕ/мл. При бактериологическом исследовании мочи у 6 из 8 пациентов отсутствовал рост микроорганизмов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее учеными была сформулирована гипотеза, что микробиота кишечника играет важную роль в патогенезе РС, поэтому должны наблюдаться характерные изменения микробиологического разнообразия, связанные именно с РС. Однако, опубликованные впоследствии исследования имели противоречивые результаты, не согласующиеся между со-

бой, но в основном сообщалось об увеличении количества *Akkermansiaceae* и *Methanobacteriaceae*, и снижении продукции короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), что соответствует более низкому присутствию кластеров *Bacteroidetes* и *Clostridia XIVa, и IV* [13, 14, 15]. Согласно большинству исследований микробиома кишечника у пациентов с РС наблюдается более низкая численность или истощение бактерий, способных индуцировать иммунорегуляторные клетки для управления воспалением, таких как *Clostridia*, *Bacteroides* или *Actinobacteria* [16]. И, наоборот, по сравнению со здоровыми субъектами, у людей с РС, по-видимому, чаще преобладают бактерии, способные вызывать провоспалительные реакции хозяина, такие как *Firmicutes*, *Euryarchaeota* и *Proteobacteria* [17].

В нашем исследовании, как и в ряде других работ, выявлены отличия состава микробиоты кишечника людей с РС от здоровых лиц, которые характеризуются как дисбиоз [12, 18, 19], табл. 2. У пациентов с РС на фоне значительного снижения типичных *E.coli* в кишечнике происходит заселение другими грамотрицательными энтеробактериями, такими как *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, атипичными *E.coli*. Дисбиоз кишечника, по-видимому, определяет дисфункцию кишечного барьера, т.к. этот процесс, может вызывать изменения в составе слизи, способствовать апоптозу энтероцитов и дисфункции плотных контактов. Все это создает условия для транслокации связанных структурных компонентов, а также бактерий в собственную пластинку кишечной стенки [20]. Ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань, выполняющая защитную функцию от бактериальной инвазии в кишечнике, включает пейеровы бляшки, содержащие мембранозные клетки или клетки с микроскладками (microfold cells, М-клетки). М-клетки необходимы для инициации антиген-специфических иммунных ответов посредством транспортирования антигена и привлечения лимфоцитов. С другой стороны, они могут быть резервуаром для инфекционных агентов, и облегчают проникновение микроорганизмов в более глубокие слои кишечной стенки [21]. Преобладание в составе кишечной микробиоты грамотрицательных бактерий, в клеточной стенке которых содержатся липополисахариды (ЛПС), частично выделяющиеся в окружающую среду даже неповрежденными бактериальными клетками, может вызывать как локальное воспаление, ограниченное слизистой оболочкой кишечника, так и оказывать системное воздействие на организм [22].

Таблица 2. Качественный и количественный состав основной микрофлоры толстого кишечника у здоровых людей (КОЕ/г фекалий) [12]

Виды микроорганизмов	Возраст, годы		
	< 1	1-60	> 60
1	2	3	4
Бифидобактерии	$10^{10}-10^{11}$	10^9-10^{10}	10^8-10^9
Лактобактерии	10^6-10^7	10^7-10^8	10^6-10^7
Бактероиды	10^7-10^8	10^9-10^{10}	$10^{10}-10^{11}$
Энтерококки	10^5-10^7	10^5-10^8	10^6-10^7
Фузобактерии	$<10^6$	10^8-10^9	10^8-10^9
Эубактерии	10^5-10^7	10^5-10^8	10^6-10^7
Пептострептококки	$<10^5$	10^9-10^{10}	10^{10}
Клостридии	$\leq 10^3$	$\leq 10^5$	$\leq 10^5$

Продолжение таблицы 2.

1	2	3	4
E.coli типичные	10^7-10^8	10^7-10^8	10^7-10^8
E.coli лактозонегативные	$<10^5$	$<10^5$	$<10^5$
E.coli гемолитические	0	0	0
Другие условно-патогенные энтеробактерии*	$<10^4$	$<10^4$	$<10^4$
Стафилококк золотистый	0	0	0
Стафилококки (сапрофитный, эпидермальный)	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Дрожжеподобные грибы рода Candida	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$
Неферментирующие бактерии**	$\leq 10^3$	$\leq 10^4$	$\leq 10^4$

Примечание. * – представители родов *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Hafnia*, *Serratia*, *Proteus*, *Morganella*, *Providencia*, *Citrobacter* и др. ** – *Pseudomonas*, *Acinetobacter* и др.

Транслокация ЛПС и других бактериальных компонентов, а также целых бактерий в глубокие слои кишечной стенки и местные вторичные лимфоидные органы (например, брыжеечные лимфатические узлы) позволяет генерировать циркулирующие активированные Т-клетки в условиях низкодифференцированной эндотоксемии [20]. Помимо микробных структурных компонентов, которые могут служить антигенами, формируя иммунные ответы как в кишечнике, так и на системном уровне, другие молекулы микробного происхождения также обладают способностью вызывать про- или противовоспалительные реакции. Метаболиты микроорганизмов могут стимулировать иммунные клетки к активированному фенотипу и продукции цитокинов. КЦЖК продуцируются кишечными микроорганизмами и обладают противовоспалительными свойствами. КЦЖК ингибируют гистоновые деацетилазы (HDAC) на Т-регуляторные клетки (T-reg) и микроглии, механизм, опосредованный рецепторами, связанными с G-белками (GPR) [22]. Более того, КЦЖК могут стимулировать дендритные клетки к выработке противовоспалительных молекул, таких как ретиноевая кислота и трансформирующий фактор роста бета (TGF β). Дефицит бактерий-продуцентов КЦЖК, связанный с уменьшением микробного разнообразия, может играть роль в снижении функциональной способности T-reg при РС [23]. Сопутствующее снижение КЦЖК приводит к недостаточной эффективности противовоспалительного ответа, нарушению проницаемости кишечного барьера, предрасполагая к системным провоспалительным реакциям. Эти системные воспалительные изменения способны нарушить целостность ГЭБ, тем самым облегчать экспансию агрессивных аутореактивных лимфоидных клонов в ЦНС, активировать микроглию и астроциты, способствуя нейровоспалению [20, 24].

Наши данные согласуются с предыдущими опубликованными результатами культуральных исследований мочи людей с РС, в которых были обнаружены *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, and *Staphylococcus coagulase-negative*, *Streptococcus beta-hemolytic B (GBS)* [25]. GBS представляет собой β -гемолитический грамположительный кокк, который бессимптомно колонизирует нижние половые органы и желудочно-

кишечный тракт и может быть причиной ИМП, которые клинически неотличимы от воспаления, вызванного другими уропатогенами [26]. Кроме того, известно, GBS, посредством сialiлированного *капсулярного полисахарида*, способен изменять функциональный статус нейтрофилов, кооптируя ингибиторный рецептор хозяина посредством молекулярной мимикрии сиалогликанов, нового механизма бактериального уклонения от иммунного ответа. Феномен молекулярной мимикрии микроорганизмов в контексте РС интересен не только в свете риска инфекционных осложнений, но и как один из механизмов развития аутоиммунного воспаления [18, 27, 28].

Таким образом, вероятно, дисбактериоз кишечника предрасполагает к кишечному воспалению, которое характеризуется изменениями в иммунологическом барьерном слое собственной пластинки в сторону провоспалительной среды и увеличением присутствия эндотоксина в слизистой оболочке кишечника. В связи с этим, кишечный барьер недавно стал новой целью фармакологического вмешательства при РС. Предполагают, что восстановление кишечного барьера может снизить микробное воздействие на клеточные компоненты иммунной системы и связанный с ними провоспалительный каскад. Более того, учитывая, что мириады микробов могут быть причастны к развитию РС, маловероятно, что в будущем один-единственный микробный организм будет изолирован и охарактеризован как триггер, вызывающий болезнь. Накопленные сведения доказывают, что микробный дисбактериоз кишечника оказывает влияние на формирование и течение РС, однако неясно, как именно на иммунную систему хозяина влияет изменение микробиоты. Предполагается, что одним из подобных механизмов может быть влияние на активность T-reg, ответственных за подавление аутореактивных T-клеток и играющих ключевую роль в иммунопатогенезе РС [29]. Нарушения в микробиоме, воздействуя на баланс между ведущими клетками патогенеза РС, такими как Th1/Th17, Th2, Th9 и T-reg, могут иметь решающее значение в развитии воспалительных и иммунных процессов. С другой стороны, любое изменение микробиоты, обнаруженное у человека с РС, может быть следствием заболевания либо проводимой терапии [30]. Следует учитывать, что большинство проведенных исследований биоценозов кишечника при РС носят преимущественно описательный характер, не давая ответов на вопрос, каким именно образом бактерии оказывают влияние на течение заболевания.

Ограничения исследования

Помимо количества наблюдений, существенным ограничением нашей работы, является использование культуральных методов диагностики, не позволяющих выявить медленно растущие, прихотливые и анаэробные бактерии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения микробиоты кишечника обследованных нами пациентов можно определить, как дисбиоз. Мы получили рост микроорганизмов в моче только у двух пациентов, и несмотря на то, что в одном случае имелось совпадение с патогеном из кала, этих данных недостаточно для подтверждения существования транслокационного механизма между локусами. Сведения о микробиоте мочевых путей при РС, полученные на основе более информативных методов (ПЦР в режиме реального времени, секвенирования 16S рРНК) отсутствуют. По этой причине, до сих пор не сформировано четкое представления об уро-

биоме при РС. Бесспорно, необходимы дальнейшие исследования микробиоты кишечника и смежного урогенитального локуса у людей с РС для более глубокого понимания патогенеза как самого заболевания, так и такого распространённого осложнения течения РС как ИМП. По этим причинам, изучение иммунологических факторов и микробиоты урогенитального тракта у людей с РС представляется одной из приоритетных задач фундаментальной медицины, а полученные результаты безусловно будут иметь значимость в практической неврологии и урологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ochoa-Reparaz J., Magori K., Kasper L.H. The chicken or the egg dilemma: Intestinal dysbiosis in multiple sclerosis. *Ann Transl Med* 2017; 5: 145.
2. Wekerle H. Nature, Nurture, and Microbes: The Development of Multiple Sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2017; 136 Suppl 201: 22-25.
3. Cosorich I., Dalla-Costa G., Sorini C. et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis. *Sci Adv* 2017; 3: e1700492.
4. Mayer E.A., Knight R., Mazmanian S.K. et al. Gut microbes and the brain: paradigm shift in neuroscience. *J Neurosci* 2014; 34(46): 15490-15496.
5. Fleck A.K., Schuppan D., Wiendl H., Klotz L. Gut-CNS-Axis as Possibility to Modulate Inflammatory Disease Activity-Implications for Multiple Sclerosis. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1526.
6. Parodi B., Kerlero de Rosbo N. The Gut-Brain Axis in Multiple Sclerosis. Is Its Dysfunction a Pathological Trigger or a Consequence of the Disease? *Front Immunol* 2021; 12: 718220.
7. Nielsen K.L., Stegger M., Kiil K. et al. Whole-genome comparison of urinary pathogenic *Escherichia coli* and faecal isolates of UTI patients and healthy controls. *Int J Med Microbiol* 2017; 307(8): 497-507.
8. Yamamoto S., Tsukamoto T., Terai A. et al. Genetic evidence supporting the fecal-perineal-urethral hypothesis in cystitis caused by *Escherichia coli*. *J Urol* 1997; 157: 1127-1129.
9. De Se'ze M., Ruffion A., Denys P. et al. International Francophone Neuro-Urological expert study group (GENULF). The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler* 2007; 13(7): 915-928.
10. Phe' V., Chartier-Kastler E., Panicker J. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 275-288.
11. Fouts D.E., Pieper R., Szpakowski S. et al. Integrated next-generation sequencing of 16S rDNA and metaproteomics differentiate the healthy urine microbiome from asymptomatic bacteriuria in neuropathic bladder associated with spinal cord injury. *J Transl Med* 2012; 10: 174.
12. On the approval of the industry standard "Protocol for the management of patients. Intestinal dysbiosis" : Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №231 dated 09.06.2003. URL: <https://base.garant.ru/4179500/> (accessed 26.02.2023). [Об утверждении отраслевого стандарта "Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника" : Приказ Минздрава РФ от 09.06.2003 №231. URL: <https://base.garant.ru/4179500/> (дата обращения : 26.02.2023)].
13. Palm N.W., de Zoete M.R., Flavell R.A. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol* 2015; 159: 122-127.
14. Atarashi K., Tanoue T., Shima T. et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous *Clostridium* species. *Science* 2011; 331: 337-341.
15. Wang Y., Yin Y., Chen X. et al. Induction of Intestinal Th17 Cells by Flagellins From Segmented Filamentous Bacteria. *Front Immunol* 2019; 10: 2750.
16. Tremlett H., Waubant E. The multiple sclerosis microbiome? *Ann Transl Med*. 2017; 5: 53.

17. Shahi S.K., Freedman S.N., Mangalam A.K. Gut microbiome in multiple sclerosis: the players involved and the roles they play. *Gut Microbes* 2017; 8: 607-615.
18. Kline K.A., Schwartz D.J., Gilbert N.M. et al. Immune modulation by group B Streptococcus influences host susceptibility to urinary tract infection by uropathogenic Escherichia coli. *Infect Immun* 2012; 80(12): 4186-4194.
19. Berer K., Gerdes L.A., Cekanaviciute E. et al. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114: 10719-10724.
20. Camara-Lemarroy C.R., Metz L., Meddings J.B. et al. The intestinal barrier in multiple sclerosis: Implications for pathophysiology and therapeutics. *Brain* 2018; 141: 1900-1916.
21. Wucherpfennig K.W. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest* 2001; 108: 1097-1104.
22. Haase S., Haghikia A., Wilck N. et al. Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology* 2018; 154(2): 230-238.
23. Abdurasulova I.N., Tarasova E.A., Nikiforova I.G. et al. The intestinal microbiota composition in patients with multiple sclerosis receiving different disease-modifying therapies DMT. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski* 2018; 118(8-2): 62-69. [Абдурасулова И.Н., Тарасова Е.А., Никифорова И.Г. и др. Особенности состава микробиоты кишечника у пациентов с рассеянным склерозом, получающих препараты, изменяющие течение рассеянного склероза. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски* 2018; 118(8-2): 62-69].
24. Calvo-Barreiro L., Eixarch H., Montalban X., Espejo C. Combined therapies to treat complex diseases: The role of the gut microbiota in multiple sclerosis. *Autoimmun Rev* 2018; 17(2): 165-174.
25. Rakusa M., Murphy O., McIntyre L. et al. Testing for urinary tract colonization before high-dose corticosteroid treatment in acute multiple sclerosis relapses: prospective algorithm validation. *Eur J Neurol* 2013; 20(3): 448-452.
26. Armistead B., Oler E., Adams Waldorf K., Rajagopal L. The Double Life of Group B Streptococcus: Asymptomatic Colonizer and Potent Pathogen. *J Mol Biol* 2019; 431(16): 2914-2931.
27. Korzeniowska-Kowal A., Witkowska D., Gamian A. Molecular mimicry of bacterial polysaccharides and their role in etiology of infectious and autoimmune diseases. *Postepy Hig Med Dosw* 2001; 55(2): 211-32.
28. Topkaya A.E., Sahin S., Aksungar F.B. et al. Is there any relationship between streptococcal infection and multiple sclerosis? *Med Sci Monit* 2007; 13(12): CR567-9.
29. Colpitts S.L., Kasper L.H. Influence of the gut microbiome on autoimmunity in the central nervous system. *J Immunol* 2017; 198: 596-604.
30. Engelenburg H.J., Lucassen P.J., Sarafian J.T. et al. Multiple sclerosis and the microbiota: Progress in understanding the contribution of the gut microbiome to disease. *Evol Med Public Health* 2022; 10(1): 277-294.

Сведения об авторах:

Абрамовских Ольга Сергеевна – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой Клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Российская Федерация, 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64, тел.: +7 (351) 262-78-22; e-mail: abramoschel@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7086-5657>

Olga S Abramovskikh. PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, South-Ural State Medical University, Address: 64, Vo-

rovskogo str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092, phone: +7 (351) 262-78-22; e-mail: abramoschel@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7086-5657>

Карпова Мария Ильинична – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой Нервных болезней ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Российская Федерация, 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64, тел.: +7 (351) 260-97-86; e-mail: kmi_2008@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>

Maria I. Karpova, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, South-Ural State Medical University, Address: 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092, phone: +7 (351) 260-97-86; e-mail: kmi_2008@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5848-7235>

Лузанова Екатерина Игоревна – к.м.н., доцент, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Российская Федерация, 454092, Челябинск, ул. Воровского, д. 64, тел.: +7 (351) 260-97-86; e-mail: estrochikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1652-2925>

Ekaterina I. Luzanova, PhD, Associate Professor, South-Ural State Medical University, Address: 64, Vorovskogo str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454092, phone: +7 (351) 232 6774; e-mail: estrochikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1652-2925>

Громова Ольга Александровна – к.м.н., заведующая лабораторией, врач-бактериолог, ГБУЗ «Диагностический центр г. Челябинск», Российская Федерация, 454007, Челябинск, ул. **Артиллерийская, 93А**, тел.: +7 (351) 772-44-69

Olga A. Gromova, PhD, Head of Laboratory, bacteriologist, Diagnostic Center of Chelyabinsk, Address: 93A, Artilleriyskaya str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454007, phone: +7 (351) 772-44-69

Становая Татьяна Владимировна – врач-бактериолог, ГБУЗ «Диагностический центр г. Челябинск», Российская Федерация, 454007, Челябинск, ул. **Артиллерийская, 93А**, тел.: +7 (351) 772-44-69

Tatyana V. Stanovaya, bacteriologist, Diagnostic Center of Chelyabinsk, Address: 93A, Artilleriyskaya str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454007, phone: +7 (351) 772-44-69

Ванюшкина Марина Сергеевна – врач-бактериолог, ГБУЗ «Диагностический центр г. Челябинск», Российская Федерация, 454007, Челябинск, ул. **Артиллерийская, 93А**, тел.: +7 (351) 772-44-69

Marina S. Vanyushkina, bacteriologist, Diagnostic Center of Chelyabinsk, Address: 93A, Artilleriyskaya str., Chelyabinsk, Russian Federation, 454007, phone: +7 (351) 772-44-69

УДК 616-521.5

Для ссылки: Польщикова И.А. Себорейный дерматит у лиц молодого возраста / Польщикова И.А., Атаманова Э.Р., Макеенко О.А., Колерова А.В., Сергеева И.Г. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №4 – 14–20 С.

СЕБОРЕЙНЫЙ ДЕРМАТИТ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

Польщикова И.А., Атаманова Э.Р., Макеенко О.А., Колерова А.В., Сергеева И.Г.

ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова 1, Россия

SEBORRHEIC DERMATITIS IN YOUNG PEOPLE

Polshchikova I.A., Atamanova E.R., Makeenko O.A., Kolerova A.V., Sergeeva I.G.

Novosibirsk State University, 630090, Pirogova 1, Novosibirsk, Russia

РЕЗЮМЕ

Себорейный дерматит является широко распространенным заболеванием кожи и поражает до 5% популяции. Сходство клинической картины других заболеваний с себорейным дерматитом требует дифференцированного подхода при оценке клинического течения данного дерматоза.

Цель исследования: оценить характер клинического течения себорейного дерматита у лиц молодого возраста.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов мужского и женского пола от 18 до 44 лет с себорейным дерматитом. Всем пациентам проводили полный осмотр кожи для определения локализации, тяжести заболевания и исключения других нозологий. При сборе анамнеза оценивали наличие триггерных факторов, сопутствующих заболеваний и характер течения себорейного дерматита.

Результаты. Среди пациентов молодого возраста отсутствовали значимые различия встречаемости себорейного дерматита в зависимости от пола. Ограниченную форму заболевания диагностировали у 75% женщин, и для них она была наиболее характерна. У мужчин чаще встречали распространенную форму, которую определили у 53% мужчин. Низкая температура воздуха и стресс были наиболее распространенными провоцирующими факторами – их отметили 39% и 32% больных соответственно. Акне встречали у 27% пациентов, и оно было самым частым сопутствующим дерматологическим заболеванием. У 8 (13%) пациентов клиническая картина не позволила исключить псориаз. Среди сопутствующих заболеваний важно учитывать отягощенный аллергологический анамнез и заболевания пищеварительной системы, что также может влиять на выбор терапии.

Выводы: Себорейный дерматит у большинства больных не существует изолированно, а сочетается с различными дерматозами и соматической патологией, и может имитировать другие кожные заболевания. В результате чего важно регулярно оценивать клиниче-

скую картину, проводить дифференциальную диагностику между заболеваниями и учитывать сопутствующие нозологии при составлении плана лечения.

Ключевые слова: себорейный дерматит, молодые люди, триггерные факторы, сопутствующие заболевания.

SUMMARY

Seborrheic dermatitis is a widespread disease and affects up to 5% of the population. The similarity of the clinical picture of other diseases with seborrheic dermatitis requires a differentiated approach in assessing the clinical course of this dermatosis.

The purpose of the study: to assess the nature of the clinical course of seborrheic dermatitis in young people.

Materials and methods. The study included 60 male and female patients aged 18 to 44 years with seborrheic dermatitis. All patients underwent a complete skin examination to determine the location, severity of the disease and exclude other nosologies. When collecting anamnesis, the presence of trigger factors, concomitant diseases, and the nature of the course of seborrheic dermatitis were assessed.

Results. Among young patients there were no significant differences in the incidence of seborrheic dermatitis depending on gender. The limited form of the disease was diagnosed in 75% of women, and it was the most typical for them. In men, the common form was more common, which was identified in 53% of men. Low air temperature and stress were the most common provoking factors - they were noted by 39% and 32% of patients, respectively. Acne occurred in 27% of patients and was the most common dermatological comorbidity. In 8 (13%) patients, the clinical picture did not allow to exclude psoriasis. Among comorbidities, it is important to take into account a burdened allergic history and diseases of the digestive system, which can also influence the choice of therapy.

Findings. Seborrheic dermatitis in most patients does not exist in isolation, but is combined with various dermatosis and somatic pathology, and can mimic other skin diseases. As a result, it is important to regularly assess the clinical picture, conduct differential diagnosis between diseases and take into account concomitant nosologies when drawing up a treatment plan.

Keywords: seborrheic dermatitis, young people, trigger factors, comorbidities.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость себорейным дерматитом в мире составляет 5%. Несмотря на распространенность данного заболевания, провоцирующие факторы до конца не изучены. В развитии себорейного дерматита возможна роль наследственной предрасположенности, инфекционной, аллергической и иммунной реакций организма [1].

Клиническая картина дерматоза характеризуется появлением шелушения, покраснения и инфильтрации в областях, богатых сальными железами (волосистая часть головы, лицо, наружный слуховой проход, верхняя часть туловища, складки кожи).

Высыпания долгое время могут сохраняться или иметь рецидивирующее течение. При обострениях процесса на коже волосистой части головы нарастает экссудация, усиливается зуд, интенсивное диффузное выпадение волос, а в заушных складках – мокнутие с

последующим образованием корок и трещин, что представляет собой косметическую проблему для пациентов [2].

У лиц молодого возраста при определенных локализациях и незначительной выраженности первичных элементов кожной сыпи диагностика себорейного дерматита бывает затруднена. Поражения при себорейном дерматите могут имитировать другие воспалительные заболевания кожи (псориаз, асбестовидный петиризм). Сочетание себорейного дерматита и псориаза может быть у одного и того же пациента поскольку они не являются взаимоисключающими диагнозами. Требуется более внимательный подход к данным пациентам. Несвоевременная диагностика приводит к развитию тяжелых хронических форм себорейного дерматита с частыми рецидивами и резистентных к терапии [3].

Целью данного исследования было оценить характер клинического течения себорейного дерматита у лиц молодого возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом случайной последовательной выборки среди пациентов, обратившихся на амбулаторный прием к дерматологу, было отобрано 60 человек в возрасте 30 [26, 39] лет с себорейным дерматитом. У всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НГУ (протокол № 3 от 20.12.2021).

Критерии включения: возраст пациентов 18-44 лет, диагноз себорейный дерматит.

Критерии исключения: беременность, лактация, отказ пациента от участия в исследовании.

Диагностику себорейного дерматита выполняли в соответствии с клиническими рекомендациями РОДВК [4]. Всем пациентам проводили полный осмотр кожи для определения локализации, тяжести себорейного дерматита и исключения других заболеваний. При сборе анамнеза оценивали влияние триггерных факторов, сопутствующих заболеваний и характер течения процесса. Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакетов программ «Statistica 6.0». Результаты выражали как медиана и интерквартильный размах от 25 до 75 % перцентили.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов не выявлено значимых различий по полу – мужчины и женщины обращались по поводу себорейного дерматита к врачу одинаково часто (53% и 47% соответственно). Длительность заболевания варьировалась: продолжительность до 1 года была у 13 (21,6 %) пациентов, от 1 до 5 лет – у 33 (55%), от 5 до 10 лет – у 9 (15 %) и более 10 лет – у 5 (8,3%). Рецидивирующее течение отмечали у 39 (65%) больных: у 19 (49%) человек обострения были 1 раз в год, у 11 (28%) человек – каждые полгода, у 5 (13%) человек – каждый месяц, а у 4 (10%) человек – один раз в два-три года.

Ограниченную форму себорейного дерматита диагностировали у 36 (60 %) пациентов, и ее наиболее часто встречали среди женщин (у 21 из 28 (75%) пациенток). В этих случаях наблюдали только поражение кожи волосистой части головы. Распространенную форму себорейного дерматита встречали у 24 (40%) пациентов, среди которых было 17 мужчин и 7 женщин. При этом в 3 (5%) случаях при распространенной форме себорейного

дерматита кожа волосистой части головы не была поражена. Очаги себорейного дерматита наблюдали также на коже лица и груди.

У 8 (13%) пациентов клиническая картина напоминала псориаз волосистой части головы, среди этих больных у 3 псориаз был у родственников. Проявлений псориаза на коже у данных пациентов не обнаружено, изменений ногтей не было.

Среди сопутствующих дерматологических заболеваний у пациентов с себорейным дерматитом молодого возраста также были диагностированы: акне – у 16 (27%), атопический дерматит – у 7 (12%), разноцветный лишай – у 5 (8,3%), розацеа – у 4 (6,7%), микоз ногтей и стоп – у 2 (3,3%), фолликулит кожи груди – у 1 (1,7%).

Отягощенный аллергологический анамнез (лекарственная аллергия, пищевая аллергия, аллергия на пыльцу сорных и злаковых трав, на домашнюю пыль) был у 14 (23%) больных.

При сборе анамнеза 13 (22%) пациентов отмечали наличие заболеваний пищеварительной системы (гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки, холецистит, ГЭРБ). Хронический тонзиллит был у 4 (7%) больных, сахарный диабет 2 типа – у 2 (3,3%), артериальная гипертензия – у 1 (2%).

В качестве вероятных триггерных факторов обострений заболевания низкую температуру воздуха называли 23 (38,3%) пациента, стресс – 19 (31,6%), употребление алкоголя – 3 (5%). 13 (22%) больных обострения заболевания ни с чем не связывали. Наследственную предрасположенность по себорейному дерматиту отмечали у себя только 2 (3,3%) пациента.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы себорейный дерматит чаще встречается у мужчин [5], кроме этого мужской пол расценивается как один из факторов риска развития заболевания [6]. Это объясняется гормональными особенностями, различиями в рН кожи и использованием средств для ухода за кожей, которые могут влиять на колонизацию микробов и целостность кожного барьера [5]. Одно из звеньев патогенеза себорейного дерматита – повышенная секреция сальных желез, которая может быть связана с действием андрогенов. Это актуально для мужчин молодого возраста [7]. В нашем исследовании из 60 пациентов мужчины составляли 32, что показывает на несколько более частое обращение мужчин к дерматологу по поводу данного заболевания, но достоверных различий с обращением женщин не выявлено, что демонстрирует актуальность изменений кожи, типичных для себорейного дерматита, как для мужчин, так и для женщин молодого возраста.

При себорейном дерматите поражаются участки кожи с высокой плотностью сальных желез и в 70% случаях у взрослых в процесс вовлекается кожа волосистой части головы [8]. У 90% наших пациентов себорейный дерматит также локализовался на коже головы. Изолированное поражение волосистой части головы вызывало трудности в постановке диагноза из-за схожести клинической картины с псориазом. В большинстве случаев диагностика псориаза основывается на данных анамнеза и осмотра, но в ряде случаев клиническая картина может имитировать другие состояния. В этих случаях необходимо проведение гистологического исследования. Так, в исследовании, проведенном в Индии, клинический диагноз и гистологическое заключение совпадали в 68 % случаях. К числу псориазиформных

заболеваний относился, в том числе, и себорейный дерматит [9]. В нашей группе 8 из 60 пациентов имели схожую клиническую картину с псориазом, среди которых у 3 в анамнезе были случаи псориаза у родственников. Таким образом 13% пациентов молодого возраста на момент обращения нуждаются в дальнейшем обследовании и наблюдении с целью исключения возможного дебюта псориаза под «маской» себорейного дерматита.

К числу частых сопутствующих дерматологических заболеваний относят фолликулит, онихомикоз, дерматофитию стоп, розацеа, акне, контактный дерматит, дерматомикоз, отрубевидный лишай, пиодермию [10]. Среди пациентов нашей группы у 27% больных встречали акне, что необходимо учитывать при планировании терапии себорейного дерматита в молодом возрасте. Имеются исследования о роли *Malassezia* в течение акне. Специалисты из Японии установили, что у пациентов с акне в составе кожной микрофлоры *Malassezia spp.* в 100 раз превышали *Propionibacterium* и *Staphylococcus*, и количество дрожжеподобных грибов коррелировало с числом воспалительных элементов у этих больных [11]. Таким образом, высокая частота акне при себорейном дерматите может быть связана не только с возрастными особенностями. Существование возможных общих механизмов в патогенезе двух дерматозов дает перспективу для дальнейших исследований в этой области.

Частое наличие у пациентов аллергических заболеваний, которые встречались у 22% больных, также необходимо учитывать при ведении пациента, так как развитие себорейного дерматита может способствовать чрескожному проникновению аэроаллергенов и сенсибилизации. Учитывая высокую частоту встречаемости пыльцевой сенсибилизации больных себорейным дерматитом, можно предположить, что в ряде случаев употребление в пищу продуктов, имеющих общие антигенные детерминанты с пыльцевыми аллергенами, может привести к расширению спектра сенсибилизации и обострению патологии как результат перекрестной гиперчувствительности [12]. В этом аспекте важно отметить, что пациенты нашей группы не отмечали обострение себорейного дерматита после употребления продуктов питания.

Среди сопутствующих заболеваний у 22% пациентов в анамнезе были заболевания пищеварительной системы. В когортном общенациональном исследовании в Тайване обнаружили, что пациенты с себорейным дерматитом имеют более высокий риск возникновения язвенной болезни. В качестве причин развития язвенной болезни авторы предполагают: изменение состава кишечной микробиоты, присутствие в ней штаммов *Malassezia*, окислительный стресс [13]. Такие исследования единичны, и данное направление требует дальнейшего наблюдения за пациентами. В нашем исследовании, кроме язвенной болезни, у пациентов наблюдали другие заболевания пищеварительной системы, но в литературе отсутствуют данные о их связи с себорейным дерматитом.

Себорейный дерматит также рассматривается как один из маркеров ВИЧ-инфекции [14], среди наших пациентов, ВИЧ-инфицированных не было выявлено.

В исследовании, проведенном в Испании, определили, что стресс и сезонные колебания температуры являлись наиболее частой причиной обострения себорейного дерматита [8]. В нашей группе большинство больных (38,3%) связывали обострения с низкой температурой воздуха. Доказано, что частота заболеваемости возрастает в осенне-зимний период. Низкая температура, низкий ультрафиолетовый индекс и низкая влажность оказы-

вают благоприятное влияние на рост *Malassezia*, а также предрасполагают к развитию ксероза и снижению барьерной функции кожи, что и приводит к обострениям [5, 15]. Доказана роль стресса и в другой работе, где к достоверным факторам риска отнесены также курение табака и регулярное употребление алкоголя [5]. В нашем исследовании среди пациентов никто не связывал обострения заболевания с курением, но отмечали ухудшения после стресса (31,6%) и употребления алкоголя (5%).

Наследственную предрасположенность определили только у 2 (3,3%) пациентов. В отличие от псориаза при данном дерматозе роль генетических факторов не доказана. Имеются данные о генной мутации (ZNF750), кодирующей белок «цинковый палец» (C2H2) и вызывающей развитие себорееподобного дерматита. Это состояние было описано в семье израильских евреев из Марокко, у которых в течение пяти поколений был диагностирован аутосомно-доминантный себорееподобный дерматоз, развивающийся к 10 годам [16]. Случаи такие единичны и требуют дальнейших исследований.

Таким образом, себорейный дерматит у большинства больных не существует изолированно, а сочетается с различными дерматозами и соматической патологией, и может имитировать другие кожные заболевания. В результате чего важно регулярно оценивать клиническую картину, проводить дифференциальную диагностику между заболеваниями и учитывать сопутствующие нозологии при составлении плана лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Tao R., Li R., Wang R. Skin microbiome alterations in seborrheic dermatitis and dandruff: A systematic review. *Exp Dermatol* 2021; 30(10):1546-1553.
2. Kornisheva V.G., Mogileva E.Yu. Seborrheic dermatitis (review). *Problemy meditsinskoj mikologii* 2012; 14(3): 3-11. [Корнишева В.Г., Могилева Е.Ю. Себорейный дерматит (Обзор). *Проблемы медицинской микологии* 2012; 14(3): 3-11.]
3. Gisondi P., Bellinato F., Girolomoni G. Topographic Differential Diagnosis of Chronic Plaque Psoriasis: Challenges and Tricks. *J Clin Med* 2020; 9 (11): 3594.
4. Federal clinical guidelines for the management of patients with seborrheic dermatitis. Moscow: RODVK; 2020. [Федеральные клинические рекомендации по ведению больных себорейным дерматитом. Москва: РОДVK; 2020].
5. Sanders M.G.H., Pardo L.M., Franco O.H. et al. Prevalence and determinants of seborrheic dermatitis in a middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study. *Br J Dermatol* 2018; 178(1): 148-153.
6. Tucker D., Masood S. Seborrheic Dermatitis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551707/> (accessed 21.02.2023).
7. Borda L.J., Wikramanayake T.C. Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review. *J Clin Invest Dermatol* 2015; 3(2): 10.13188/2373-1044.1000019.
8. Peyrí J., Leonart M. Clinical and therapeutic profile and quality of life of patients with seborrheic dermatitis. *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98(7): 476-482.
9. Venna A.B., Chittla S., Malkud S. A Clinico-Pathological Study of Psoriasis and Psoriasisiform Dermatitis. *J Evid Based Med Healthcare* 2020; 7(51): 3085-3089.
10. Zander N., Sommer R., Schäfer I. et al. Epidemiology and dermatological comorbidity of seborrheic dermatitis: population-based study in 161 269 employees. *Br J Dermatology* 2019; 181(4): 743-748.

11. Akaza N., Akamatsu H., Numata S. et al. Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only Propionibacterium but also Malassezia spp. J Dermatol 2015; 43(8): 906-911.
12. Barilo A.A., Smirnova S.V. Causal relationship between allergy and seborrheic dermatitis. Byulleten' sibirskoi meditsiny 2022; 21(2): 13-18. [Барило А.А., Смирнова С.В. Аллергия и себорейный дерматит-причинно-следственная взаимосвязь. Бюллетень сибирской медицины 2022; 21(2): 13-18].
13. Chen T., Lin M., Wang J. et al. Seborrheic dermatitis and risk of incident peptic ulcer disease: A nationwide population-based cohort study. Australas J Dermatol 2021; 62(4): e546-e553.
14. Titou H., Ebongo C., Hjira N. Dermatologic manifestations among human immunodeficiency virus patients in Morocco and association with immune status. Int J Dermatol 2018; 57(2): 156-161.
15. Akbulut T.O., Suslu H., Atci T. Is the Frequency of Seborrheic Dermatitis Related to Climate Parameters? Sisli Etfal Hastan Tip Bul 2022; 56(1): 91-95.
16. Karakadze M.A., Hirt P.A., Wikramanayake T.C. The genetic basis of seborrhoeic dermatitis: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol 2017; 32(4): 529-536.

Сведения об авторах:

Польщикова Инна Андреевна – ординатор 2 года обучения по направлению дерматовенерология Центра постдипломного медицинского образования ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ORCID: 0000-0002-0721-2773

Атаманова Эльвира Радиковна – ординатор 2 года обучения по направлению дерматовенерология Центра постдипломного медицинского образования ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ORCID: 0000-0003-2140-7910

Сергеева Ирина Геннадьевна – д.м.н., профессор кафедры фундаментальной медицины института медицины и психологии В. Зельмана, директор Центра постдипломного медицинского образования ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ORCID: 0000-0003-1748-8957

Макеев Оксана Алексеевна – ассистент кафедры фундаментальной медицины института медицины и психологии В. Зельмана, ассистент Центра постдипломного медицинского образования ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»

Колерова Анастасия Викторовна – к.м.н., ассистент кафедры фундаментальной медицины института медицины и психологии В. Зельмана, ассистент Центра постдипломного медицинского образования ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ORCID: 0000-0003-0688-6175

Для ссылки: Шишкова Ю.С. Участие цитонем в антимикробных реакциях/ Шишкова Ю.С., Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Марачев С.И., Тимофеева А.В. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №4 – 21-24 С.

УЧАСТИЕ ЦИТОНЕМ В АНТИМИКРОБНЫХ РЕАКЦИЯХ

Шишкова Ю.С., Долгушин И.И., Мезенцева Е.А., Марачев С.И., Тимофеева А.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Челябинск, Россия

CYTONEMES PARTICIPATION IN ANTIMICROBIAL REACTIONS

Shishkova Yu.S., Dolgushin I.I., Mezentseva E.A., Marachev S.I., Timofeeva A.V.
South-Urals State Medical University, Chelyabinsk, Russia

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлено возможное участие цитонем в антимикробных реакциях. Дано определение и перечислены основные механизмы формирования цитонем, известные на сегодняшний день. Отмечено, что цитонемы нейтрофилов представляют собой новый тип клеточной секреции. Они могут обеспечить доставку бактерицидных или сигнальных молекул на значительные расстояния, но при этом строго по назначению, не повреждая окружающие ткани. Цитонемы нейтрофилов способны к экстрацеллюлярному связыванию с бактериями и дрожжеподобными грибами и такое связывание бактерий, с одной стороны, является прямым механизмом их уничтожения на расстоянии, или микроорганизмы, агрегированные цитонемами, представляют собой подходящий объект для фагоцитоза макрофагами. С другой стороны, цитонемы могут выступать как коммуникатор микроорганизмов, способствуя формированию биопленки.

Ключевые слова: цитонемы, нейтрофилы, микроорганизмы, биопленка

SUMMARY

The review presents the possible involvement of cytonemes in antimicrobial reactions. The definition is given and the main mechanisms of formation of the cytoneme, known today, are listed. It is noted, that neutrophil cytonemes represent a new type of cellular secretion. They can ensure the delivery of bactericidal or signaling molecules over considerable distances, but at the same time strictly for their intended purpose, without damaging the surrounding tissues. Neutrophil cytonemes are capable of extracellular binding with bacteria and yeast-like fungi, and such binding of bacteria, on the one hand, is a direct mechanism for their destruction at a distance, or microorganisms aggregated by cytonemes are a suitable object for phagocytosis by macrophages.

On the other hand, cytonemes can act as a communicator of microorganisms, contributing to the formation of biofilms.

Keywords: cytonemes, neutrophils, microorganism, biofilm

Одними из самых многочисленных клеток организма человека, участвующими в антимикробных реакциях, являются нейтрофилы. Основные механизмы их антимикробной функции в виде фагоцитоза и формирования нейтрофильных внеклеточных ловушек достаточно хорошо изучены [1]. Однако в последнее время обнаружен новый способ взаимодействия нейтрофилов с микроорганизмами посредством образования цитонем.

Цитонема – это тонкое трубчатое продолжение плазматической мембраны клетки. Термин «цитонема» был введен для обозначения присутствия цитоплазмы внутри этих структур (cito-) и их пальцеобразного внешнего вида (-neme). В биологии феномен образования цитонем хорошо известен. Участие цитонем описано в онтогенезе у дрозофил, рыбок данио, эмбрионов пауков, дождевых червей, у бактерий в биопленке; имеются данные обнаружения цитонем у опухолевых клеток, у клеток, инфицированных ретровирусами, за счет межклеточной трансмиссии, у нейронов, у тучных клеток, у В-лимфоцитов и других клеток [2, 3, 4, 5, 6, 7].

Ранее ученые считали, что сигнальные молекулы экскретируются прямо во внеклеточное пространство и диффундируют случайным образом. В противоположность этому современные исследования показали, что существует гибкая сеть, состоящая из мельчайших клеточных тубуловезикулярных образований, соединяющих все клетки в многоклеточном организме [8]. Согласно новой концепции становится возможным быстрый, точный и контролируемый обмен информацией между клетками.

В 2001 году группой ученых МГУ им. Ломоносова во главе с Галкиной Светланой Ивановной была опубликована статья, в которой отмечалось, что при адгезии к субстрату, покрытому фибронектином, нейтрофилы человека в течение 10-20 минут образуют длинные тубуловезикулярные отростки, названные цитонемами [8].

Цитонемы нейтрофилов представляют собой новый тип клеточной секреции. В отличие от традиционной схемы экзоцитоза, когда носители сливаются с плазматической мембраной клетки и высвобождают свое содержимое во внеклеточную среду, где происходит сильное разбавление секретируемых веществ, часто агрессивных для окружающих тканей, секреция в виде цитонем имеет ряд преимуществ. Цитонемы могут обеспечить доставку бактерицидных или сигнальных молекул на значительные расстояния, но при этом строго по назначению. Упакованные в мембранные пузырьки или трубочки агрессивные бактерицидные агенты нейтрофилов при этом не разбавляются и не повреждают окружающие ткани. После реализации этой программы цитонемы достаточно быстро разрушаются [9, 10].

Дальнейшие исследования показали, что цитонемы (нанотрубки) – это тубуловезикулярные мембранные структуры, которые образуются живыми нейтрофилами с интактным ядром и представляют собой механизм дистанционных адгезионных взаимодействий нейтрофилов не только с субстратами и клетками организма человека, но и с бактериями [10, 11]. Протеомный анализ показал, что цитонемы содержат спектр белков нейтрофилов, в том числе антимикробные компоненты первичных и вторичных гранул, ферменты энер-

гетического метаболизма, белки актинового цитоскелета и другие белки (таблица 1). При этом состав цитонем не зависит от агента, инициировавшего их образование [12].

Таблица 1. Протеомный спектр цитонем нейтрофилов [12]

Гранулярные белки	Ферменты энергетического обмена	Белки актинового цитоскелета	Другие белки
1) Лактоферрин 2) Липокалин 3) Миелопероксидаза 4) Катепсин G 5) Дефензины HNP 1-3	1) Транскетолаза (ТКТ) 2) Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (G6PDH) 3) Гликолитические ферменты: фосфоглюкозо-изомераза (PGI), энлаза и GAPDH	1) β - и γ -актины 2) L-пластин 3) Моезин	1) Белок S-100 2) Аннексин-1

С помощью сканирующей электронной микроскопии было обнаружено, что цитонемы нейтрофилов способны к экстрацеллюлярному связыванию с бактериями и дрожжеподобными грибами. Ученые предположили, что образование нейтрофилами цитонем *in vivo* происходит в месте проникновения патогенов. Природными инициаторами образования цитонем могут быть оксид азота (NO), избыточная продукция которого происходит в очагах инфекции, и актин-деполимеризующие алкалоиды внедрившихся микробов (например, цитохалазин D, относящийся к классу микотоксинов, – это алкалоид, вырабатываемый *Helminthosporium* и другими плесневыми грибами, или стауроспорин – органическое вещество естественного происхождения, антибиотик, полученный впервые в 1977 году из бактерии *Streptomyces staurosporus*) [11]. Проведенные исследования *in vitro* показали, что NO индуцирует образование цитонем и смещает взаимодействие нейтрофилов с бактериальными и грибковыми патогенами с фагоцитоза на внеклеточное их связывание цитонемами [13].

Таким образом, экстраклеточное связывание бактерий при помощи цитонем, с одной стороны, является прямым механизмом их уничтожения на расстоянии, альтернативным фагоцитозу, за счет бактерицидных субстанций нейтрофилов, которые в результате слушивания, набухания и лизиса цитонем высвобождаются в непосредственной близости от связанных цитонемами микробов, или микроорганизмы, агрегированные цитонемами, представляют собой подходящий объект для фагоцитоза макрофагами, и в итоге погибают. С другой стороны, цитонемы могут выступать как коммуникатор микроорганизмов, способствуя формированию биопленки. Роль цитонем в биопленкообразовании еще предстоит изучить.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Dolgushin I.I., Andreeva Yu.S. Neutrophil extracellular traps: method of detection and assessment of bacterial trapping efficacy. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii* 2009; (2): 65-67. [Долгушин И.И., Андреева Ю.С. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: метод обнаружения и оценка эффективности улавливания бактерий. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 2009; (2): 65-67].
2. Ramírez-Weber F.-A., Kornberg T.B. Cytonemes: Cellular Processes that Project to the Principal Signaling Center in *Drosophila* Imaginal Discs. *Cell* 1999; 97(5): 599-607.

3. Stanganello E., Hagemann A.I.H., Mattes B. et al. Filopodia-based Wnt transport during vertebrate tissue patterning. *Nat Commun* 2015; 6: 5846.
4. Liu T.L., Upadhyayula S., Milkie D.E. et al. Observing the cell in its native state: Imaging sub-cellular dynamics in multicellular organisms. *Science* 2018; 360(6386): eaaq1392.
5. Galkina S.I., Romanova J.M., Bragina E.E. et al. Membrane tubules attach Salmonella Typhimurium to eukaryotic cells and bacteria. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2011; 61(1): 114-124.
6. Kalinichenko S., Komkov D., Mazurov D. HIV-1 and HTLV-1 Transmission Modes: Mechanisms and Importance for Virus Spread. *Viruses* 2022; 14(1): 152.
7. Casas-Tinto S., Portela M. Cytonemes, Their Formation, Regulation, and Roles in Signaling and Communication in Tumorigenesis. *Int J Mol Sci* 2019; 20(22): 5641.
8. Galkina S.I., Sud'ina G.F., Ullrich V. Inhibition of neutrophil spreading during adhesion to fibronectin reveals formation of long tubulovesicular cell extensions (cytonemes). *Exp Cell Res* 2001; 266(2): 222-228.
9. Galkina S.I., Fedorova N.V., Stadnichuk V.I., Sud'ina G.F. Membrane tubulovesicular extensions (cytonemes). *Cell Adh Migr* 2013; 7(2): 174-186.
10. Galkina S.I. Remote interactions of human neutrophils with cells and bacteria mediated by membrane tubulovesicular secretory structures : cytonemes: dis. ... Doctor of Biological Sciences. Moscow; 2014. [Галкина С.И. Дистанционные взаимодействия нейтрофилов человека с клетками и бактериями, опосредованные мембранными тубуловезикулярными секреторными структурами : цитонемами : дис. ... д-ра биол. наук. Москва; 2014].
11. Galkina S.I., Fedorova N.V., Golenkina E.A. et al. Cytonemes Versus Neutrophil Extracellular Traps in the Fight of Neutrophils with Microbes. *Int J Mol Sci* 2020; 21(2): 586.
12. Galkina S.I., Fedorova N.V., Serebryakova M.V. et al. Proteome analysis identified human neutrophil membrane tubulovesicular extensions (cytonemes, membrane tethers) as bactericide trafficking. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820(11): 1705-1714.
13. Galkina S.I., Romanova J.M., Stadnichuk V.I. et al. Nitric oxide-induced membrane tubulovesicular extensions (cytonemes) of human neutrophils catch and hold Salmonella enterica serovar Typhimurium at a distance from the cell surface. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009; 56(2): 162-171.

Сведения об авторах:

Шишкова Юлия Сергеевна – д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Долгушин Илья Ильич – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Мезенцева Елена Анатольевна – к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Марачев Сергей Иванович – к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Тимофеева Арина Вячеславовна – к.биол.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ

Для ссылки: Изюрова Н.В. Профиль цитокинов в сыворотке крови часто болеющих детей дошкольного возраста с наличием хронических очагов инфекции носоглотки при внебольничной пневмонии / Изюрова Н.В., Савочкина А.Ю., Узунова А.Н. // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №4 – 25-36 С.

ПРОФИЛЬ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С НАЛИЧИЕМ ХРОНИЧЕСКИХ ОЧАГОВ ИНФЕКЦИИ НОСОГЛОТКИ ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

Изюрова Н.В., Савочкина А.Ю., Узунова А.Н.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Минздрава РФ, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

THE PROFILE OF CYTOKINES IN THE BLOOD SERUM OF FREQUENTLY ILL PRESCHOOL CHILDREN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN COMBINATION WITH CHRONIC FOCI OF INFECTION

Iziurova N.V., Savochkina A.Y., Uzunova A.N.

Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "South Ural Medical State University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 454092, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64

РЕЗЮМЕ

Введение. Часто болеющие дети являются достаточной серьезной проблемой в педиатрической практике. Рецидивы респираторных инфекций приводят к дисбалансу иммунного статуса организма, что способствует образованию хронических воспалительных процессов респираторного тракта, а также замедлению физического и нервно-психического развития детей.

Цель исследования – определить изменения профиля цитокинов в сыворотке крови у часто болеющих детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией в сочетании с хроническими очагами инфекции.

Материалы и методы. Обследовано 32 часто болеющих ребенка в возрасте от 1 года до 7 лет с верифицированным диагнозом внебольничной пневмонии, подтвержденной рентгенологически. Дети были разделены на 2 группы: часто болеющие дети с внебольничной пневмонией – 21 ребенок, часто болеющие дети с внебольничной пневмонией с хроническими очагами инфекции – 11 детей. Группа сравнения сформирована при плановой диспансеризации здоровых детей и составила 14 детей в возрасте с 1 года до 7 лет, не имеющих на момент обследования признаков острой респираторной вирусной инфекции и не состоящих на диспансерном учете по поводу хронической патологии. Всем детям в сы-

воротке крови определяли уровень цитокинов IL-1 β , IFN- γ , IL-6, IL-4, IL-2, IL-10, TNF- α , IL-8, MCP-1, IL-17AF, GM-CSF, IFN- λ 2 (IL-28A), IFN- λ 3 (IL-28B).

Выводы. Были выявлены изменения цитокинового профиля в группе часто болеющих детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией, проявляющиеся изменениями уровня всех обследованных цитокинов, особенно выраженные у детей с хроническими очагами инфекции.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, часто болеющие дети, цитокины, иммунитет, дети с хроническими очагами инфекции

SUMMARY

Introduction. Often sick children are quite a serious problem in pediatric practice. Relapses of respiratory infections lead to an imbalance of the immune status of the body, which contributes to the formation of chronic inflammatory processes of the respiratory tract, as well as slowing down the physical and neuropsychic development of children.

The aim of the study was to determine changes in the cytokine profile in the blood serum of frequently ill preschool children with community-acquired pneumonia in combination with chronic foci of infection.

Materials and methods. 32 frequently ill children aged from 1 to 7 years with a verified diagnosis of community-acquired pneumonia, confirmed radiologically, were examined. The children were divided into 2 groups: often ill children with community-acquired pneumonia – 21 children, often ill children with community-acquired pneumonia with chronic foci of infection – 11 children. The comparison group was formed during routine medical examination of healthy children and consisted of 14 children aged from 1 to 7 years who did not have signs of acute respiratory viral infection at the time of examination and were not registered at the dispensary for chronic pathology. The blood serum levels of cytokines IL-1 β , IFN- γ , IL-6, IL-4, IL-2, IL-10, TNF- α , IL-8, MCP-1, IL-17AF, GM-CSF, IFN- λ 2 (IL-28A) were determined in all children, IFN- λ 3 (IL-28B).

Conclusions. Changes in the cytokine profile were revealed in a group of frequently ill preschool children with community-acquired pneumonia, manifested by changes in the level of all examined cytokines, especially pronounced in children with chronic foci of infection.

Keywords: community-acquired pneumonia, frequently ill children, cytokines, immunity, children with chronic foci of infection

ВВЕДЕНИЕ

Проблема, формулируемая как «часто болеющие дети (ЧБД)», несмотря на ее активное изучение с многочисленных сторон (инфекционной, иммунологической), остаётся важной задачей педиатрии в связи с возросшей заболеваемостью среди детского населения. Эта группа диспансерного наблюдения в зарубежной литературе соответствует понятию «пациенты с рекуррентными острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ)». Таким образом, состояние, где имеется констатация факта повторных инфекций, начинает восприниматься как диагноз [1].

Выявлено, что дети раннего возраста болеют острыми респираторными инфекциями в 2-2,5 раза чаще, чем дети 10 лет и старше. Частые и повторные респираторные забо-

левания способствуют сенсibilизации организма, и приводят к снижению иммунного статуса, что способствует образованию хронических воспалительных процессов респираторного тракта [1, 2]. Значительное влияние оказывает и физиологическая незрелость иммунной системы ребенка раннего возраста, которая может проявляться следующими изменениями: количественным и функциональным дефицитом Т лимфоцитов, изменением синтеза различных цитокинов, временным дефицитом IgG, частичным дефицитом IgA, дефицитом гранулоцитарного хемотаксиса, дефицитом антимикробной активности [3].

Острые респираторные заболевания у ЧБД возникают в результате транзиторных отклонений в системах защиты организма ребенка и не имеют стойких органических нарушений [1]. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), как правило, протекают в легкой форме и заканчиваются выздоровлением пациентов. Однако в ряде случаев отмечаются бактериальные осложнения ОРВИ в виде острого среднего отита, аденоидита, риносинусита, хронического тонзиллита. Так, установлено, что в организованных детских дошкольных коллективах хронический аденоидит встречается более чем у 50% ЧБД. Основной причиной хронического воспалительного процесса глоточной миндалины является воздействие вирусов, тропных к респираторному тракту. Высокая нагрузка вирусными антигенами приводит к нарушению функционирования глоточной миндалины и слизистой носа, что сопровождается, в том числе, и снижением местного иммунитета. Это создает условия для «активации» патогенной бактериальной микрофлоры, приводящее к частому и нерациональному назначению антибактериальной терапии. Повторное применение антибиотиков и антисептиков при этом создает предпосылки для снижения местного иммунитета и колонизации слизистой патогенными микроорганизмами (в том числе и антибиотикорезистентными). Все это способствует развитию хронического инфекционно-воспалительного процесса в верхних отделах респираторного тракта [4].

Именно поэтому у детей раннего возраста с рекуррентными респираторными заболеваниями намного чаще встречается внебольничная пневмония (ВП). Дети этой группы имеют изменения иммунного реагирования, незрелость иммунной системы и несостоятельность мукоцилиарной защиты [5].

Известно, что среди иммунологических факторов в организме человека цитокины играют важную противовирусную роль, но они также могут вызывать повреждение дыхательных путей и легких. Следовательно, баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами определяет исход иммунного ответа на инфекцию. Хорошо известно, что постоянное хроническое воспаление повреждает развитие тканей дыхательных путей и легких, приводя к последующим респираторным заболеваниям [6]. По данным некоторых исследований известно о снижении уровня IL-4 и повышении IFN- γ , IL-1 β , TNF- α у детей с хроническим тонзиллитом [7, 8]. В исследовании Chien-Chia Huang и др. в 2019 году у детей с хроническим аденоидитом выявлено значительное повышение уровня IL-17 [9].

На сегодняшний день лишь в ограниченном количестве исследований изучаются профили цитокинов у детей с частыми рекуррентными заболеваниями в сочетании с хроническими очагами инфекции.

Цель исследования – определить изменения профиля цитокинов в сыворотке крови у часто болеющих детей дошкольного возраста с внебольничной пневмонией в сочетании с хроническими очагами инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа проведена на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии, клинической лабораторной диагностики, кафедре пропедевтики детских болезней и педиатрии и в НИИ иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В исследование вошли 32 часто болеющих ребенка в возрасте от 1 года до 7 лет с рентгенологически подтвержденным диагнозом внебольничной пневмонии, госпитализированные в отделения респираторных инфекций МБУЗ ДГКБ №7 и МАУЗ ДГКБ №8 в г. Челябинска. В ходе статистического анализа дети были разделены на группы: часто болеющие дети с ВП – 21 ребенок (группа В), часто болеющие дети с ВП в сочетании с хроническими очагами инфекции – 11 детей (группа С).

Группа сравнения (группа А) сформирована при плановой диспансеризации здоровых детей и составила 14 детей в возрасте с 1 года до 7 лет, не имеющих на момент обследования признаков острой респираторной вирусной инфекции и не состоящих на диспансерном учете по поводу хронической патологии. Все дети были сопоставимы по полу и возрасту.

Для определения уровня IL-1 β , IFN- γ , IL-6, IL-4, IL-2, IL-10, TNF- α , IL-8, MCP-1 использованы тест-системы АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), IL-17AF, GM-CSF применялась система ELISA Kit Bender MedSystems (GmbH Campus Vienna Biocenter 2, Wien, Austria). Для определения уровня IFN- λ 2 (IL-28A), IFN- λ 3 (IL-28B) использована тест-система OmniKine™ ELISA Kit (Assay Biotechnology Company, Inc. Fremont, United States of America). Исследование проводилось по методикам, приложенным к тест-системам. Эти тест-системы основаны на «сэндвич»-методе твердофазного ИФА с применением пероксидазы в качестве индикаторного фермента. Учет результатов проводили на ИФА анализаторе. Результаты выражались в пг/мл.

Обработка полученных результатов выполнена с помощью статистических программ в пакете IBM SPSS (v. 23). В ходе статистической обработки рассчитывали медианы и квартили, сравнение групп проводили с помощью критерия Краскела-Уоллиса. Для апостериорных групп использовали критерий Данна с поправкой Бонферрони. Статистически значимыми считали эффекты при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При изучении показателей цитокинового профиля в группе часто болеющих детей с ВП отмечено повышение в крови уровня IFN- γ , IL-8, IL-2, IL-17AF, MCP-1, TNF- α , GM-CSF, IFN- λ 2 (IL-28A), IFN- λ 3 (IL-28B) по отношению к группе сравнения (таблица 1).

У детей с внебольничной пневмонией, относящихся к группе ЧБД и имеющих в анамнезе хронические очаги инфекции, были достоверно повышены показатели в сыворотке крови таких цитокинов, как IFN- γ , IL-4, IL-8, IL-17AF, GM-CSF, IFN- λ 2 (IL-28A), IFN- λ 3 (IL-28B) по отношению к здоровым детям. Кроме того, IL-8, IFN- λ 2 (IL-28A), MCP-1 были повышены по отношению к группе сравнения более, чем в 10 раз (таблица 1).

Таблица 1. – Концентрация цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови в анализируемых группах, $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$.

Cytokine concentration (pg/ml) in blood serum in the analyzed groups, $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$.

Показатели (пг/мл) Indicator (pg/ml)	Группа сравнения (A) Comparison group (n=14)	ЧБД с ВП без хронических очагов инфекции (B) (n=21)	ЧБД с ВП с хроническими очагами инфекции (C) (n=11)
1	2	3	4
IL-1 β	2,9 (2,9–3,1)	3,1 (2,4–9,2) ($p_{A-B}=0,4$)	2,9 (2,0–7,7) ($p_{A-C}=0,7$)
IFN- γ	1,6 (1,3–1,8)	2,7 (1,0–16,0) ($p_{A-B}<0,001$)	3,2 (1,6–12,1) ($p_{A-C}<0,001$)
IL-6	1,3 (1,0–3,7)	1,9 (0,2–53,8) ($p_{A-B}=0,8$)	1,4 (0,3–3,1) ($p_{A-C}=0,2$)
IL-4	1,7 (1,5–2,0)	1,9 (1,3–9,4) ($p_{A-B}=0,1$)	2,0 (1,3–61,7) ($p_{A-C}=0,012$)
IL-2	1,7 (1,0–2,2)	2,1 (0,7–3,8) ($p_{A-B}=0,023$)	2,2 (0,7–4,8) ($p_{A-C}=0,1$)
IL-10	1,7 (1,5–2,3)	2,1 (0,001–5,8) ($p_{A-B}=0,1$)	1,6 (1,2–2,4) ($p_{A-C}=0,3$)
IL-8	2,1 (2,1–9,5)	47,7 (4,4–360,7) ($p_{A-B}<0,001$)	67,4 (0,7–253,9) ($p_{A-C}=0,005$)
IL-17AF	1,1 (1,1–7,5)	7,2 (1,1–120,8) ($p_{A-B}=0,004$)	8,3 (2,1–120,8) ($p_{A-C}=0,009$)
TNF- α	1,4 (0,3–1,9)	1,6 (0,3–4,1) ($p_{A-B}=0,046$)	1,5 (0,3–2,6) ($p_{A-C}=0,1$)
MCP-1	18,9 (0,8–358,7)	148,8 (61,2–1113,2) ($p_{A-B}=0,024$)	88,7 (2,5–1113,2) ($p_{A-C}=0,3$)
GM-CSF	2,4 (1,5–2,4)	3,5 (1,5–53,7) ($p_{A-B}<0,001$)	3,5 (1,7–6,4) ($p_{A-C}=0,003$)
IFN- λ 2 (IL-28A)	12,8 (6,7–12,8)	542,2 (41,8–8218,6) ($p_{A-B}<0,001$)	207,2 (14,1–716,2) ($p_{A-C}<0,001$)

Продолжение таблицы 1

1	2	3	4
IFN- λ 3 (IL-28B)	5,4 (5,4–15,4)	22,8 (14,0–37,0) ($p_{A-B}<0,001$)	25,0 (14,6–37,2) ($p_{A-C}<0,001$)

Примечание к таблице: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия

p_{A-B} - различия между исследуемыми показателями группы А от группы В

p_{A-C} - различия между исследуемыми показателями группы А от группы С

Note: statistically significant differences are highlighted in bold

p_{A-B} - differences between the studied indicators of group A from group B

p_{A-C} - differences between the studied indicators of group A from group C

При сравнении показателей цитокинов в сыворотке крови детей с внебольничной пневмонией из группы часто болеющих (группа В) выявлены более низкие значения уровня IFN- λ 2 (IL-28A) в группе детей с внебольничной пневмонией, имеющих хронические очаги инфекции (таблица 2).

Таблица 2. – Концентрация цитокинов (пг/мл) в сыворотке крови часто болеющих детей с внебольничной пневмонией с наличием и без наличия хронических очагов инфекции, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$).

The concentration of cytokines (pg/ml) in the blood serum of frequently ill children with community-acquired pneumonia with and without the presence of chronic foci of infection, Me ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$).

Показатели (пг/мл) Indicator (pg/ml)	ЧБД с ВП без хронических очагов инфекции (В) (n=21)	ЧБД с ВП с хроническими очагами инфекции (С) (n=11)
1	2	3
IL-1 β	3,1 (2,4–9,2)	2,9 (2,0–7,7) ($p_{B-C}=0,4$)
IFN- γ	2,7 (1,0–16,0)	3,2 (1,6–12,1) ($p_{B-C}=0,8$)
IL-6	1,9 (0,2–53,8)	1,4 (0,3–3,1) ($p_{B-C}=0,4$)
IL-4	1,9 (1,3–9,4)	2,0 (1,3–61,7) ($p_{A-C}=0,3$)

Продолжение таблицы 2.

1	2	3
IL-2	2,1 (0,7–3,8)	2,2 (0,7–4,8) <i>(p_{B-C}=0,8)</i>
IL-10	2,1 (0,001–5,8)	1,6 (1,2–2,4) <i>(p_{B-C}=0,1)</i>
IL-8	47,7 (4,4–360,7)	67,4 (0,7–253,9) <i>(p_{B-C}=0,6)</i>
IL-17AF	7,2 (1,1–120,8)	8,3 (2,1–120,8) <i>(p_{B-C}=0,9)</i>
TNF- α	1,6 (0,3–4,1)	1,5 (0,3–2,6) <i>(p_{B-C}=0,4)</i>
MCP-1	148,8 (61,2–1113,2)	88,7 (2,5–1113,2) <i>(p_{B-C}=0,1)</i>
GM-CSF	3,5 (1,5–53,7)	3,5 (1,7–6,4) <i>(p_{B-C}=0,6)</i>
IFN- λ 2 (IL-28A)	542,2 (41,8–8218,6)	207,2 (14,1–716,2) <i>(p_{B-C}=0,028)</i>
IFN- λ 3 (IL-28B)	22,8 (14,0–37,0)	25,0 (14,6–37,2) <i>(p_{B-C}=0,6)</i>

Примечание к таблице: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия
P_{B-C} - различия между исследуемыми показателями группы В от группы С
P_{B-C} - differences between the studied indicators of group В from group С

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено повышение уровня в сыворотке крови таких цитокинов как IFN- γ , IL-8, IL-17AF, GM-CSF, IFN- λ 2 (IL-28A), IFN- λ 3 (IL-28B) независимо от принадлежности детей к группе часто болеющих и к группе детей с хроническими очагами инфекции по отношению к группе сравнения. Цитокины являются важнейшими медиаторами, которые контролируют и регулируют иммунные и воспалительные реакции через сложные сети и служат биомаркерами многих заболеваний. Они участвуют в иммунном ответе и действуют как важные медиаторы, связанные с коммуникационной сетью иммунной системы [10]. В ряде исследований выявлены изменения показателей как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов в сыворотке

крови при различных состояниях, включая сепсис, пневмонию, COVID-19. Так, показатели IFN- γ , IL-8, IL-2, IL-4, IL-17AF, MCP-1, TNF- α , GM-CSF, IFN- λ 2 (IL-28A), IFN- λ 3 (IL-28B) повышались в сыворотке крови у детей с внебольничной пневмонией, что подтверждается результатами проведенного исследования [6, 11, 12, 13, 14]. Кроме того, в некоторых исследованиях было продемонстрировано увеличение в сыворотке крови IL-4, IL-8, IL-2, IFN- γ , IL-10 у детей с частыми рекуррентными респираторными заболеваниями, что может быть связано с частыми инфекциями, которые обуславливают напряжение, а затем истощение иммунной системы, нарушение компенсаторно-адаптационных механизмов и снижение иммунологической резистентности [2, 14, 15].

Однако уровни в сыворотке крови IL-2, MCP-1, TNF- α достоверно увеличивались в группе ЧБД с внебольничной пневмонией без хронических очагов инфекции по отношению к здоровым детям, тогда как в группе детей с хроническими очагами инфекции данные показатели достоверно не менялись.

IL-2 является наиболее активным фактором роста Т-клеток в настоящее время, IFN- γ является мостом, соединяющим врожденный иммунитет и адаптивный иммунитет, а также может усиливать противовирусный эффект интерферона I типа, который может способствовать иммунной функции организма после выздоровления от вирусной инфекции [16]. В метаанализе Fernandes CD. и др., включающем 17 исследований, выявлено, что высокие уровни IL-2 в периферической крови тесно связаны со снижением вероятности тяжелого течения внебольничной пневмонии у детей [13]. В другом исследовании, у детей с тяжелой аденовирусной пневмонией, были напротив повышены уровни IL-2, IFN- γ и TNF- α по сравнению с детьми с нетяжелой пневмонией, что может быть связано с обратной регуляцией воспалительных факторов. Повышенный уровень TNF- α приводит к инфильтрации местных воспалительных клеток и высвобождению медиаторов воспаления, что тесно связано с тяжестью воспалительной реакции, а высокие уровни цитокинов, таких как IL-2 и IFN- γ , могут способствовать секреции TNF- α мононуклеарными макрофагами [16]. В исследовании у взрослых пациентов с COVID-19 повышение в сыворотке крови IL-2, MCP-1, TNF- α , GM-CSF было связано с более тяжелым течением заболевания и требовало госпитализации в отделения интенсивной терапии [17].

В группе ЧБД с ВП в сочетании с хроническими очагами инфекции наряду с другими цитокинами достоверно повышался уровень IL-4 по отношению к группе сравнения, тогда как в группе ЧБД с ВП существенных различий по сравнению со здоровыми детьми отмечено не было. IL-4 является противовоспалительным цитокином и ограничивает потенциально вредные эффекты длительной или избыточной экспрессии провоспалительных реакций [10]. В исследовании, проведенном у детей с внебольничной пневмонией, были выявлены значительно более высокие концентрации IL-4 в группе пациентов с тяжелой пневмонией по сравнению с группой с нетяжелой пневмонией [12]. В исследовании, проведенном у детей с пневмонией и бронхиолитом на фоне риновирусной инфекции, было продемонстрировано повышение в сыворотке крови IL-4 наряду с TNF- α , IFN- γ , что, возможно, может отражать хроническое воспаление нижних дыхательных путей [18].

Известно, что носительство *Streptococcus pneumoniae* в носоглотке у детей является частым и частота колонизации может достигать 27-65% у детей, особенно у детей до 5 лет, являясь причиной развития пневмоний и острого среднего отита [19]. В эксперименталь-

ном исследовании у сенсibilизированных мышей инфекция *Streptococcus pneumoniae* вызывала более высокую экспрессию IL-4, но более низкую экспрессию IFN-гамма и IL-17, чем у контрольных мышей [20].

В группе часто болеющих детей с ВП, имеющих хронические очаги инфекции, были выявлены более низкие показатели содержания в сыворотке крови IFN-λ2 (IL-28A) по отношению к группе детей с ВП без хронических очагов инфекции. На основании проведенных ранее исследований, были выявлены более низкие значения уровня IFN-λ2 (IL-28A) в сыворотке крови детей с внебольничной пневмонией из группы часто болеющих с аналогичными показателями цитокинов у детей с внебольничной пневмонией, не имеющих частых рекуррентных инфекций, что, возможно, может рассматриваться как маркер тяжести инфекционного процесса [21].

IFN-λ вырабатывается эпителиальными клетками дыхательных путей и имеет важное значение в его защите, обеспечивая противовирусный ответ, а также путем регуляции самого эпителия, контроля и поддержания адаптивных иммунных реакций и целостности эпителиального барьера [22]. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что содержание IFN-λ2 (IL-28A) в сыворотке было низким у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и статистически значимо обратно коррелировало со временем от начала заболевания до отрицательных результатов ПЦР [23]. Используя мышиную модель гриппозной инфекции, Major и др. было обнаружено, что передача сигналов IFN (особенно IFN-λ) препятствует восстановлению легких, индуцируя и ингибируя пролиферацию и дифференцировку эпителия легких. Кроме того, IFN-λ, секретируемый дендритными клетками в легких мышей, подвергшихся воздействию синтетической вирусной РНК, вызывает повреждение эпителия легких, что повышает восприимчивость к летальным бактериальным суперинфекциям [24]. Однако в экспериментальном исследовании с использованием первичных эпителиальных культур дыхательных путей человека было показано, что инфицированные культуры не имеют реакции интерферонов типа I или III на инфекцию SARS-CoV-2. Однако предварительная и последующая обработка легочной ткани интерферонами типа I и III значительно снижали репликацию вируса, что коррелировало с усилением регуляции противовирусных эффекторных генов [25].

Проблемами в интерпретации концентраций интерферонов у детей являются отсутствие установленных нормальных диапазонов и ограниченные знания о возрастных различиях.

ВЫВОДЫ

В результате исследования обнаружено, что во всех анализируемых группах детей было отмечено достоверное повышение в сыворотке крови IFN-γ, IL-8, IL-17AF, GM-CSF, IFN-λ2 (IL-28A), IFN-λ3 (IL-28B) по сравнению со здоровыми детьми. Уровни в сыворотке крови IL-2, MCP-1, TNF-α достоверно увеличивались в группе ЧБД с внебольничной пневмонией без хронических очагов инфекции по отношению к группе сравнения, в то время как у детей с хроническими очагами инфекции был более увеличен показатель IL-4, являющийся противовоспалительным цитокином.

У часто болеющих детей с внебольничной пневмонией в сочетании с хроническими очагами инфекции уровень в сыворотке крови IFN-λ2 (IL-28A) был более низкий по отношению к детям с внебольничной пневмонией, не имеющих в анамнезе хронических очагов

инфекции, что может свидетельствовать о тяжести течения заболевания у ребенка в данной возрастной группе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Kazumian M.A., Vasilenok A.V., Teplyakova E.D. Modern view on a problem "children with recurrent infections" (frequently ill children) and their immune status. *Meditsinskii vestnik Yuga Rossii* 2018; 9(3): 37-43. [Казумян М.А., Василенок А.В., Теплякова Е.Д. Современный взгляд на проблему «дети с рекуррентными инфекциями» (часто болеющие дети) и их иммунный статус. *Медицинский вестник Юга России* 2018; 9(3): 37-43].

2. Sachkova L.A., Balashov A.L., Trukhmanov M.S. Children with recurrent infections. *University Therapeutic Journal* 2020; 2(4): 75-85. [Сачкова Л.А., Балашов А.Л., Трухманов М.С. Часто болеющие дети. *University Therapeutic Journal* 2020; 2(4): 75-85].

3. Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A., Kharit S.M. et al. Efficacy and safety of pidotimod in the prevention of recurrent respiratory infections in children: a multicentre study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27(3): 413-419.

4. Karpova E.P., Zaplatnikov A.L., Tulupov D.A. Immunoprophylaxis of infections of the upper respiratory tract in the frequently ill children. *Vestnik otorinolaringologii* 2015; 80(5): 80-84. [Карпова Е.П., Заплатников А.Л., Тулупов Д.А. Иммунопрофилактика инфекций верхнего отдела респираторного тракта у часто болеющих детей. *Вестник оториноларингологии* 2015; 80(5): 80-84].

5. Geppe N.A., Malakhov A.B., Dronov I.A., Khabibullina E.A. Community-acquired pneumonia in children: diagnosis, treatment and prevention challenges. *Doktor.Ru* 2015; 13(114): 20-27. [Геппе Н.А., Малахов А.Б., Дронов И.А., Хабибуллина Е.А. Внебольничная пневмония у детей: проблемы диагностики, лечения и профилактики. *Доктор.Ру* 2015; 13(114): 20-27].

6. Li Y., Fu X., Ma J. et al. Altered respiratory virome and serum cytokine profile associated with recurrent respiratory tract infections in children. *Nat Commun* 2019; 10(1): 2288.

7. Bredun O., Tymchenko M., Faraon I., Melnikov O. Cytokine and immunoglobulin spectra of tissue extracts from tonsils of children with hypertrophy and chronic tonsillitis. *Wiad Lek* 2020; 73(1): 156-160.

8. Marcano-Acuña M.E., Carrasco-Llatas M., Tortajada-Girbés M. et al. Impact of adenotonsillectomy on the evolution of inflammatory markers. *Clin Otolaryngol* 2019; 44(6): 983-988.

9. Huang C.C., Wu P.W., Lee T.J. et al. Differential IL-17A response to *S. pneumoniae* in adenoid tissue of children with sleep disordered breathing and otitis media with effusion. *Sci Rep* 2019; 9(1): 19839.

10. Liu C., Chu D., Kalantar-Zadeh K. et al. Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci (Weinh)* 2021; 8(15): e2004433.

11. Nascimento-Carvalho E.C., Vasconcellos Â.G., Clarêncio J. et al. Evolution of cytokines/chemokines in cases with community-acquired pneumonia and distinct etiologies. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55(1): 169-176.

12. Haugen J., Chandyo R.K., Brokstad K.A. et al. Cytokine Concentrations in Plasma from Children with Severe and Non-Severe Community Acquired Pneumonia. *PLoS One* 2015; 10(9): e0138978.

13. Fernandes C.D., Arriaga M.B., Costa M.C.M. et al. Host Inflammatory Biomarkers of Disease Severity in Pediatric Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6(12): ofz520.

14. Malanicheva T.G., Agafonova E.V. The effectiveness of immunomodulatory therapy of community-acquired pneumonia in frequently ill children. *Detskii infektsii* 2018; 17(4):38-42. [Маланичева Т.Г.,

Агафонова Е.В. Эффективность иммуномодулирующей терапии внебольничной пневмонии у часто болеющих детей. *Детские инфекции* 2018; 17(4): 38-42].

15. Malaponte G., Bevelacqua V., Li Volti G. et al. Soluble adhesion molecules and cytokines in children affected by recurrent infections of the upper respiratory tract. *Pediatr Res* 2004; 55(4): 666-673.

16. Hou Y., Liu J., Li Y., Chen F. Study on the Changes and Significance of Immune State and Cytokines in Children with Adenovirus Pneumonia. *Evid Based Complement Alternat Med* 2022; 2022: 2419454.

17. Abers M.S., Delmonte O.M., Ricotta E.E. et al. An immune-based biomarker signature is associated with mortality in COVID-19 patients. *JCI Insight* 2021; 6(1): e144455.

18. Yuan X.H., Li Y.M., Shen Y.Y. et al. Clinical and Th1/Th2 immune response features of hospitalized children with human rhinovirus infection. *J Med Virol* 2020; 92(1): 26-33.

19. Zhao W., Pan F., Wang B. et al. Epidemiology Characteristics of Streptococcus pneumoniae From Children With Pneumonia in Shanghai: A Retrospective Study. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 9: 258.

20. Guo S., Wu L.X., Jones C.X. et al. Allergic airway inflammation disrupts interleukin-17 mediated host defense against streptococcus pneumoniae infection. *Int Immunopharmacol* 2016; 31: 32-38.

21. Iziurova N.V., Savochkina A.Y., Uzunova A.N. The level of cytokines in the blood serum of frequently ill children with community-acquired pneumonia in preschool age. *Yuzhno-Ural'skii meditsinskii zhurnal* 2022; 2: 41-51. [Изиурова Н.В., Савочкина А.Ю., Узунова А.Н. Уровень цитокинов в сыворотке крови у часто болеющих детей с внебольничной пневмонией в дошкольном возрасте. *Южно-Уральский медицинский журнал* 2022; 2: 41-51].

22. Stanifer M.L., Guo C., Doldan P., Boulant S. Importance of Type I and III Interferons at Respiratory and Intestinal Barrier Surfaces. *Front Immunol* 2020; 11: 608645.

23. Fukuda Y., Homma T., Inoue H. et al. Serum IL-28A/IFN- λ 2 is linked to disease severity of COVID-19. *Sci Rep* 2022; 12(1): 5458.

24. Major J., Crotta S., Llorian M. et al. Type I and III interferons disrupt lung epithelial repair during recovery from viral infection. *Science* 2020; 369(6504): 712-717.

25. Vanderheiden A., Ralfs P., Chirkova T. et al. Type I and Type III Interferons Restrict SARS-CoV-2 Infection of Human Airway Epithelial Cultures. *J Virol* 2020; 94(19): e00985-20.

Сведения об авторах:

Изиурова Наталья Владимировна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ, ORCID: 0000-0002-0049-2194, e-mail: Natusaz@live.ru, г. Челябинск, ул. Воровского 64, 454092, тел. 89630814678, автор, ответственный за переписку

Савочкина Альбина Юрьевна – д.м.н., профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ, ORCID: 0000-0002-0536-0924, e-mail: alina7423@mail.ru, г. Челябинск, ул. Воровского 64, 454092, тел. 89127725806

Узунова Анна Николаевна – д.м.н., профессор, заведующий кафедры пропедевтики детских болезней и педиатрии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава РФ, ORCID: 0000-0002-2367-875X, e-mail: propeddet@mail.ru, г. Челябинск, ул. Воровского 64, 454092, тел. 83519043616

Information about the authors:

Iziurova Natalia Vladimirovna – Assistant of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "South Ural Medical State University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0049-2194, e-mail: Natusaz@live.ru, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64, 454092, Phone: 89630814678

Savochkina Albina Yurievna – MD, Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "South Ural Medical State University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID: 0000-0002-0536-0924, e-mail: alina7423@mail.ru, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64, 454092, Phone: 89127725806

Uzunova Anna Nikolaevna – MD, Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Children's Diseases and Pediatrics of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "South Ural Medical State University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, ORCID: 0000-0002-2367-875X, e-mail: propeddet@mail.ru, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64,454092, Phone: 83519043616

У исследования не было спонсорской поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для ссылки: Ковалев М.А. Цитокиновый профиль тканей экссудативных поражений пространства Рейнке / Ковалев М.А.¹, Давыдова Е.В.², Зурочка А.В.³ // Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №4 – 37-45 С.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ТКАНЕЙ ЭКССУДАТИВНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРОСТРАНСТВА РЕЙНКЕ

Ковалев М.А.¹, Давыдова Е.В.², Зурочка А.В.³

¹ Филиал №3 «ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр высоких Медицинских технологий» (НМИЦ Минобороны РФ), г. Одинцово, Московская обл., Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Челябинск, Российская Федерация

³ ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук», г. Екатеринбург, Российская Федерация

CYTOKINE PROFILE OF TISSUE OF EXUDATIVE LESIONS OF REINKE'S SPACE

Kovalev M.A.¹, Davydova E.V.², Zurochka A.V.³

¹ Branch №3 of the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for High Medical Technologies (NMIC of the Ministry of Defense of the Russian Federation), Odintsovo, Moscow Region, Russian Federation

² South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Chelyabinsk, Russian Federation

³ Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russian Federation

РЕЗЮМЕ

Актуальность: особое место среди невоспалительной опухолеподобной патологии голосовых складок занимают экссудативные поражения пространства Рейнке (ЭППР), объединенные единством патогенетических механизмов. Наиболее часто ЭППР развиваются у профессионалов голоса в сочетании с хронической никотиновой интоксикацией.

Материалы и методы: материалом для исследования служили ткани биоптатов различных форм ЭППР, полученные после лазерного удаления полипозно-измененной ткани голосовых складок. Цитокиновый профиль определяли в супернатантах гомогенизированных тканей при помощи мультиплексного анализа на иммуноанализаторе Luminex Magprix 100 (США), результаты стандартизировали на пг/мг белка. Статистическую обработку проводили при помощи программы IBM SPSS Statistics 19.

Результаты и обсуждение: В образцах ЭППР «плотного» типа определялись повышенные уровни IL-17A и IL-23, обладающих провоспалительными и регуляторными свой-

ствами в отношении дифферона лимфоцитов и фибробластов и играющих особую роль в процессах аутоиммунизации, а также зафиксирован рост фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и трансформирующего фактора роста (TGF- β), что отражает интенсивность процессов ремоделирования. Ткани «мягких» образований, к которым относятся полипы миксоидного типа и собственно отек Рейнке содержали повышенные концентрации IL-10, обладающего противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), известного выраженной гемопоэтической активностью.

Заключение: ткани «плотных» новообразований содержали повышенные концентрации IL17A, IL23, VEGF, TGF- β отражающие изменения тканевого гомеостаза и интенсивность процессов ремоделинга, в тканях «мягких» новообразований более высока концентрация IL10 и GM-CSF, обладающих плеотропными свойствами.

Ключевые слова: экссудативные поражения пространства Рейнке, биоптаты, цитокины

SUMMARY

Relevance: A special place among the non-inflammatory tumor-like pathology of the vocal folds is occupied by exudative lesions of Reinke's space (EPPR), united by the unity of pathogenetic mechanisms. Most often, EPPR develops in voice professionals in combination with chronic nicotine intoxication.

Materials and Methods: Biopsy tissues of various forms of EPPR obtained after laser removal of polyposis-altered tissue of the vocal folds served as the material for the study. The cytokine profile was determined in the supernatants of homogenized tissues using multiplex analysis on a Luminex Magpix 100 immunoanalyzer (USA), the results were standardized for pg/mg protein. Statistical processing was carried out using the IBM SPSS Statistics 19 program.

Discussion: In samples of the “dense” type of EPPR, elevated levels of IL-17A and IL-23 were determined, which have pro-inflammatory and regulatory properties in relation to the differon of lymphocytes and fibroblasts and play a special role in autoimmunization processes, an increase in vascular endothelial growth factor (VEGF) and transforming growth factor (TGF- β) was also recorded, which reflects the intensity of remodeling processes. Tissues of "soft" formations, which include myxoid-type polyps and Reinke's edema itself, contained increased concentrations of IL-10, which has anti-inflammatory and immunosuppressive effects, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), known for its pronounced hematopoietic activity.

Conclusion: tissues of “dense” neoplasms contained increased concentrations of IL17A, IL23, VEGF, TGF- β , reflecting changes in tissue homeostasis and the intensity of remodeling processes; in tissues of “soft” neoplasms, the concentration of IL10 and GM-CSF, which have pleiotropic properties, is higher.

Keywords: exudative lesions of Reinke's space, biopsy specimens, cytokines

ВВЕДЕНИЕ

Экссудативные поражения пространства Рейнке (ЭППР) относят к группе «опухолеподобных» невоспалительных заболеваний гортани, имеющих схожие клинические и

морфогенетические признаки [1]. Среди ЭППР различают полипы голосовых складок, голосовые узелки и отек Рейнке, в основе патогенеза которых лежит повышение проницаемости сосудистой стенки и скопление отечной жидкости в интерстициальной ткани пространства Рейнке в условиях недостаточного отведения лимфы. Предрасполагающим фактором развития ЭППР служат особенности морфоархитектоники лимфатической системы региона гортани. Среди всей доброкачественной продуктивной патологии гортани частота встречаемости ЭППР составляет 50-75% [1, 2, 3]. Чаще всего диагностируют полипы голосовых складок – в 40-69%, несколько реже голосовые узелки в 10-24 %, отёк Рейнке встречается в 5-7% случаев [4, 5, 6].

Важнейшими этиологическими факторами считаются хроническое перенапряжение голосового аппарата в сочетании с неблагоприятным воздействием различных химических раздражителей на слизистую оболочку верхних дыхательных путей, в том числе хроническая никотиновая интоксикация [7]. Среди пациентов с ЭППР более 70% табакокурильщики. Меньшее значение в этиологии ЭППР имеют ингаляционные поражения голосовых складок, травмы инородным телом, наружная и внутренняя травма шеи и гортани, гастроэзофагальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и др. [8, 9].

Немногочисленные исследования, посвященные особенностям иммунного фенотипа различных форм ЭППР регистрируют в основном изменения клеточного компартмента и практически не содержат сведений об особенностях состава секреторного компонента мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани изучаемого региона.

В связи с этим, целью исследования явилось изучение в тканях различных форм ЭППР концентрации биологически активных веществ, обладающих про- и противовоспалительной, хемотаксической и регуляторной активностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 72 пациента в возрасте от 25 до 55 лет с различными формами ЭППР. Диагноз при поступлении по МКБ-10 [J38.1 Полип голосовой складки и гортани]. Верификацию различных форм ЭППР проводили на основании данных видеофибrolарингоскопии и гистологического исследования биопсийного материала: полипы голосовых складок диагностированы у 40 чел. (55,5%), голосовые узелки у 13 чел. (18,05%), отек Рейнке у 19 пациентов (26,3%). Морфологически полипы были разделены на миксоидный (n=18) и ангиоматозный (n=22) типы. Критериями исключения служили наличие любой острой воспалительной патологии ЛОР-органов, иммунодефицит.

Хирургическое удаление новообразований голосовых складок выполнялось с помощью фибробронхоскопа Olympus TYPPEP150 (Япония) с интегрированным CO₂ лазером Lumenis AcuPulseSurgTouch (Израиль), под контролем электронного микроскопа Haag-Streit Surgical Möller Wedel MV - 500 (Германия).

Определение цитокинов в супернатантах гомогенизированных тканей полипозно-измененных голосовых складок оценивали при помощи мультиплексного анализа на иммуноанализаторе Luminex Magpix 100 (США) с использованием тест-системы для мультиплексного анализа Bio-Plex (MERZ, Германия) для определения Fractalkine, GM-CSF, IFN- γ , IL-1 β , IL-10, IL-12 (p70), IL-6, IL-13, IL-17A, IL-2, IL-21, IL-23, IL-4, IL-5, IL-7, IL-8, ITAC, MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-3 β , TNF- α . С целью стандартизации в гомогенате определяли

количество белка с перерасчетом содержания цитокинов на пг/мг белка. Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 19. Характеристика выборок представлена в формате Me (Q₂₅;Q₇₅), где Me – медиана, Q₂₅, Q₇₅ – значение нижнего и верхнего квартилей соответственно. Сравнение показателей производили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни, с учетом поправки Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования показали, что ткани различных форм ЭППР содержат лабораторно определяемые фоновые концентрации провоспалительных цитокинов. Результаты определения уровня провоспалительных цитокинов в тканях различных форм ЭППР, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Концентрации цитокинов провоспалительной направленности в тканях ЭППР (Me (Q₂₅;Q₇₅))

Показатель, пг/мг белка	ЭППР			
	Полипы голосовых складок		Узелки голосовых складок (n= 13) (3)	Отек Рейнке (n= 19) (4)
	Ангиоматоз-ный тип (n= 22) (1)	Миксоидный тип (n=18) (2)		
IFN- γ	4,2 (2,3;5,3)	3,3 (2,2;4,1)	4,1 (3,1;5,3)	2,9 (2,2;4,4)
TNF- α	3,3 (1,5;5,2)	4,2 (3,1;5,2)	4,3 (2,5;5,2)	5,2 (3,6;6,4)
IL-12p70	5,6 (4,1;7,1)	4,8 (3,1;7,5)	5,2 (4,5;6,6)	5,8 (3,1;6,4)
IL-17A	4,1 (3,5;5,4)*	1,6 (1,4;3,3)	5,0 (4,3;6,8)*	3,1 (2,1;4,6)
IL-1 β	5,5 (2,2;8,1)	6,3 (5,1;7,2)	5,0 (4,3;7,7)	4,1 (2,8;6,5)
IL-6	1,3 (1,1;2,2)	1,2 (0,8;2,1)	1,9 (1,3;2,7)	1,3 (0,8;1,8)
IL-23	16,3 (10,6;19,8)*	7,6 (6,8;9,2)	19,8 (12,8;29,9)*	8,9 (7,7;11,5)

Примечание. * – значимые, согласно критерия Манна-Уитни ($p \leq 0,02$) различия с (2) и (4).

Оценка концентраций провоспалительных цитокинов в изучаемых группах показала отсутствие значимых различий концентрации практически всех изучаемых цитокинов в тканях различных форм ЭППР, за исключением IL-17A и IL-23, уровни которых, в образцах «плотных» новообразований, к которым относятся полипы ангиоматозного типа и голосовые узелки, были значимо выше таковых в других группах.

Известно, что IL-23 секретируется преимущественно активированными дендритными клетками, макрофагами или моноцитами, $\gamma\delta$ Т-клетками, является ключевым цитокином для поддержания и размножения Т-хелперных клеток 17-го типа. Поляризация

дифферона лимфоцитов по фенотипу Th17 детерминируется TGF- β и IL-6, активирующих и стабилизирующих фактор транскрипции Th17 ROR γ t. В свою очередь, IL-23 способствует выделению Th17 эффекторных цитокинов: IL-17, IL-21, IL-22, GM-CSF, участвующих в обеспечении барьерного иммунитета слизистых, которые осуществляют защиту от внеклеточных грибов и бактерий и участвуют в барьерном иммунитете [10, 11].

В свою очередь, IL-17 является не только провоспалительным цитокином, но и обладает регуляторными свойствами в отношении пролиферации, локомоции и дифференцировки мезенхимальных клеток, в том числе и фибробластов [12].

В то же время, имеются данные о ключевой роли IL-17, IL-23 в патогенезе ряда аутоиммунной патологии [11,13].

Очевидно, что повышение концентрации данных цитокинов в тканях «плотных» новообразований может быть связано с выраженным ремоделированием тканей, ангиоматозом, появлением новых тканевых антигенов, что является предпосылками для аутоиммунизации.

Тем не менее, отсутствие различий по ключевым провоспалительным цитокинам между формами ЭППР, объединенных единым патогенезом, учитывая отсутствие признаков острого воспалительного процесса в тканях голосовых складок, свидетельствует о низком уровне провоспалительной активности иммунных клеток. Однако, повышение концентрации в тканях «плотных» новообразований IL-17 и IL-23 отражают секреторную активность не только иммуноцитов, но и иных клеток (фибробластов, эндотелиоцитов, эпителиоцитов), принимающих непосредственное участие в формировании разных форм ЭППР. Данные изменения цитокинового профиля тканей могут способствовать формированию хронического воспалительного процесса.

Хронический воспалительный процесс в тканях сопровождается изменением баланса про- и противовоспалительных цитокинов (таблица 2). Оценка концентрации противовоспалительных факторов в тканях ЭППР показала повышение концентрации IL-10 в тканях «мягких» новообразований, а именно в полипах миксоидного, или отечного типа и при отеке Рейнке, в сравнении с тканями «плотных» новообразований.

Таблица 2. Уровни противовоспалительных, регуляторных цитокинов и факторов роста в тканях ЭППР (Me (Q₂₅;Q₇₅))

Показатель, пг/мг белка	ЭППР			
	Полипы голосовых складок		Узелки голосовых складок (n=13) (3)	Отек Рейнке (n=19) (4)
	Ангиоматоз-ный тип (n=22) (1)	Миксоидный тип (n=18) (2)		
1	2	3	4	5
Цитокины с противовоспалительными и регуляторными свойствами				
IL-10	6,3 (4,2;8,8)	13,2 (10,6;15,1) *	5,9 (5,3;9,3) *	14,6 (11,4;17,4)*
IL-13	7,6 (5,5;9,2)	6,2 (5,8;7,2)	5,6 (4,5;8,2)	7,2 (5,6;9,4)

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5
IL-7	5,6 (4,1;7,1)	4,2 (3,1;5,5)	5,2 (3,5;7,6)	6,7 (4,6;8,7)
IL-4	4,2 (2,8;5,4)	3,6 (2,4;6,3)	4,0 (2,8;6,8)	5,3 (3,8;8,6)
IL-5	7,5 (4,9;8,1)	6,3 (5,1;9,4)	7,5 (6,3;9,9)	6,1 (5,8;8,5)
IL-2	3,3 (1,8;5,2)	5,2 (2,5;6,1)	4,9 (2,3;6,7)	5,1 (4,8;8,2)
IL-21	2,2 (1,6;3,6)	4,2 (2,2;5,5)	4,1 (2,6;5,8)	3,6 (2,8;4,9)
Факторы роста				
GM-CSF	8,8 (6,2;10,2)	14,6 (10,6;21,3)*	10,6 (8,8;11,6)	23,5 (12,3;28,6)*
VEGF	43,7 (31,8;55,2)*	18,2 (13,2;21,3)	34,9 (28,3;46,7)*	15,1 (12,8;18,2)
TGF- β	56,9 (35,2;72,6)*	22,8 (17,6;34,6)	49,4 (38,3;62,3)*	19,5 (15,6;24,6)

Примечание. * – значимые, согласно критерия Манна-Уитни ($p \leq 0,02$) различия с (2) и (4)

Из литературных источников известно, что IL-10, секретируется активированными моноцитами/макрофагами и обладает мощным противовоспалительным и иммуносупрессивным эффектом, способностью обеспечивать отрицательную регуляцию синтеза провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , GM-CSF, IFN- γ активированными макрофагами и Т-хелперами 1 типа [14].

Выступая в качестве ауторегулятора собственной активности, IL-10 способствует продукции IL-4, IL-10 Т-хелперами 2 типа, способствуя переключению иммунного ответа с Th1 на Th2. Также известно, что на ранних этапах репарации IL-10 лимитирует интенсивность неангиогенеза, путем угнетения продукции проангиогенных факторов VEGF и матриксных металлопротеиназ (ММР-9).

Нами также зафиксирован повышенный уровень фактора роста эндотелия (VEGF), трансформирующего фактора роста (TGF- β) в тканях «плотных» новообразований, где наиболее активно происходят процессы ремоделирования тканей. Напротив, ткани «мягких» новообразований содержат повышенные концентрации гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), известного не только гемопоэтической активностью, но и способностью индуцировать девиацию иммунного ответа в сторону Th1-типа [15]. Именно ткани «мягких» новообразований наиболее страдают в результате гипоксически-ишемических процессов, в силу механического сдавления подлежащих тканей отечной жидкостью.

Активация секреции Т-хелперами 3 типа (Th3) TGF- β -супрессора продукции провоспалительных цитокинов и одного из основных факторов, участвующих в ремоделинге тканей на фоне, например, хронического воспалительного процесса, вполне закономерна.

При различных структурных перестройках экстрацеллюлярного матрикса, либо его повреждении мембранные протеины способны модифицировать активность клеток-продуцентов в отношении продукции TGF- β . В свою очередь, TGF- β регламентирует активность генов, вовлеченных в организацию цитоскелета, формирование и ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса.

ВЫВОДЫ

1. Ткани «плотных» новообразований содержат повышенные концентрации IL17A, IL23, VEGF, TGF- β отражающие секреторную активность иммуноцитов, фибробластов, эндотелиоцитов, обусловленную высокой степенью ремоделинга тканей со склонностью к аутоиммунизации.

2. В тканях «мягких» новообразований, более подверженных гипоксическим ишемическим изменениям в силу выраженности отека компонента, содержатся более высокие концентрации IL10 и GM-CSF, обладающих широким спектром биологического действия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Daikhes N.A., Bykova V.P., Ponomarev A.B., Davudov Kh.Sh. Clinical pathology of the larynx : guide-atlas. Moscow : Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2009. [Дайхес Н.А., Быкова В.П., Пономарев А.Б., Давудов Х.Ш. Клиническая патология гортани : руководство-атлас. Москва : Медицинское информационное агентство; 2009].

2. Mustafaev D.M., Ashurov Z.M., Zenger V.G. et al. Endolaryngeal microsurgery of benign laryngeal neoplasms and objective assessment of its functional outcome. Annaly plasticheskoi, rekonstruktivnoi i esteticheskoi khirurgii 2008; (2): 16-22. [Мустафаев Д.М., Ашуров З.М., Зенгер В.Г. и др. Эндоларингеальная микрохирургия доброкачественных новообразований гортани и объективная оценка их функциональных результатов. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии 2008; (2): 16-22].

3. Bohlender J. Diagnostic and therapeutic pitfalls in benign vocal fold diseases. Laryngorhinootologie 2013; 92(1): 239-257.

4. Vasilenko Yu.S. Voice. Phoniatic aspects. Moscow : Energoizdat; 2002. [Василенко Ю.С. Голос. Фонологические аспекты. Москва: Энергоиздат; 2002].

5. Segal L.N. Enrichment of the lung microbiome with oral taxa is associated with lung inflammation of a Th17 phenotype. Nat Microbiol 2016; 1: 16031.

6. Vasconcelos D., Gomes A., Araújo C. Vocal Fold Polyps: Literature Review. Int Arch Otorhinolaryngol 2019; 23(1): 116-124.

7. Bykova V.P., Kochesokova E.A., Ivanchenko G.F., Rotova I.D. The morphology of vocal fold polyps and mucosa in Reinke's edema. Arkhiv patologii 2015; 77(1): 30-37. [Быкова В.П., Кочесоква Э.А., Иванченко Г.Ф., Ротова И.Д. Морфология полипов и слизистой оболочки голосовых складок при болезни Рейнке. Архив патологии 2015; 77(1): 30-37].

8. Stepanova Y.E., Gotovyakhina T.V., Mokhotaeva M.V. Modern approaches to the diagnosis and voice therapy of voice-leading disorders in vocalists. Rossiiskaya otorinolaringologiya 2021; 20(6): 70-77. [Степанова Ю.Е., Готовяхина Т.В., Мохотаева М.В. Современные подходы к диагностике и фонопедической коррекции нарушений голосообразования у вокалистов. Российская оториноларингология 2021; 20(6): 70-77].

9. Kunel'skaya N.L., Romanenko S.G., Pavlikhin O.G. et al. Etiological factors of voice function impairment at singers of musical theatres. Rossiiskaya otorinolaringologiya 2020; (2): 51-56. [Кунельская Н.Л., Романенко С.Г., Павлихин О.Г. и др. Этиологические факторы нарушения голосовой функции у вокалистов музыкального театра. Российская оториноларингология 2020; (2): 51-56].

10. Shen J., Li Z., Li W. et al. Th1, Th2, and Th17 cytokine involvement in thyroid associated ophthalmopathy. Dis Markers 2015; 2015: 609593.

11. Charinzeva S.V., Taskina E.S. The role of interleukins 17, 23 and antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor in the pathogenesis of endocrine ophthalmopathy. Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya 2018; 14(2): 72-80. [Харинцева С.В., Таскина Е.С. Значение интерлейкинов 17, 23 и антител к рецептору тиреотропного гормона в патогенезе эндокринной офтальмопатии. Клиническая и экспериментальная тиреоидология 2018; 14(2): 72-80].

12. Hirota K., Hashimoto M., Ito Y. et al. Autoimmune Th17 cells induced synovial stromal and innate lymphoid cell secretion of the cytokine GM-CSF to initiate and augment autoimmune arthritis. Immunity 2018; 48(6): 1220-1232e5.

13. Likhvantseva V.G., Rudenko E.A., Korostelyova E.V. et al. Search for target tissues in the eye orbit for autoimmune aggression of thyroid antibodies in endocrine ophthalmopathy. Meditsinskaya immunologiya 2017; 19(5): 557-566. [Лихванцева В.Г., Афанасьев М.С., Руденко Е.А. и др. Поиск тканей-мишеней в глазной орбите для аутоиммунной агрессии тиреоидных антител при эндокринной офтальмопатии. Медицинская иммунология 2017; 19(5): 557-566].

14. Serebrennikova S., Seminsky I., Semenov N., Guzovskaya E. Interleukin-1, interleukin-10 in regulation of inflammatory process. Sibirskii meditsinskii zhurnal (Irkutsk) 2012; (8): 5-7. [Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж., Семенов Н.В., Гузовская Е.В. Интерлейкин-1, интерлейкин-10 в регуляции воспалительного процесса. Сибирский медицинский журнал (Иркутск) 2012; (8): 5-7].

15. Zurochka A.V., Zurochka V.A., Dobrynina M.A. et al. The phenomenon of unique combination of immunobiological properties of synthetic analogue of the active centre of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF). Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra UrO RAN 2016; (2): URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenomen-nalichiya-unikalnoy-kombinatsii-immunobiologicheskikh-svoystv-u-sinteticheskogo-analoga-aktivnogo-tsentra-granulotsitarno> (accessed : 23.02.2023). [Зурочка А.В., Зурочка В.А., Добрынина М.А. и др. Феномен наличия уникальной комбинации иммунобиологических свойств у синтетического аналога активного центра гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН 2016; (2): URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/fenomen-nalichiya-unikalnoy-kombinatsii-immunobiologicheskikh-svoystv-u-sinteticheskogo-analoga-aktivnogo-tsentra-granulotsitarno> (дата обращения : 23.02.2023)].

Сведения об авторах:

Ковалев Михаил Александрович – заведующий отделением оториноларингологии Филиала №3 «ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий (НМИЦ ВМТ) им. А.А. Вишневого» Минобороны РФ, Российская Федерация, Московская обл., 143000, г. Одинцово, ул. Маршала Бирюзова, д.1, lor.kovalev@mail.ru

Давыдова Евгения Валерьевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры Медицинской реабилитации и спортивной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, Российская Федерация,

Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, ул. Воровского, 64,
davidova-ev.med@yandex.ru

Зурочка Александр Владимирович – д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН ИИиФ УрО РАН (г. Екатеринбург), заведующий лаборатории молекулярной генетики и биотехнологии Южно-Уральского государственного университета (Национальный исследовательский университет), 454080, Российская Федерация, Уральский федеральный округ, Челябинская область, г. Челябинск, av_zurichka@mail.ru

Для ссылки: Девальд И.В. Мультифакторное влияние полиморфизмов генов фолатного цикла на эффективность и токсичность метотрексата при ревматоидном артрите / Девальд И.В.^{1,2}, Ходус Е.А.², Мысливцова К.Ю.³, Игнатова Г.Л.¹// Южно-Уральский медицинский журнал. – 2022. – №4 46–55 С.

МУЛЬТИФАКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ТОКСИЧНОСТЬ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Девальд И.В.^{1,2}, Ходус Е.А.², Мысливцова К.Ю.³, Игнатова Г.Л.¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

² ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», 454001, г. Челябинск, ул. Братьев Кашириных, 129

³ ООО «Клиника профессора Кинзерского», 454045, г. Челябинск, ул. Блюхера, 53А

MULTIFACTORIAL INFLUENCE OF POLYMORPHISMS OF FOLATE CYCLE GENES TO THE EFFICACY AND TOXICITY OF METHOTREXATE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Devald I.V.^{1,2}, Khodus E.A.², Myslivtsova K.Y.³, Ignatova G.L.¹

¹ Southern-Urals State Medical University, Chelyabinsk, 454092, 64 Vorovsky Street

² Chelyabinsk State University, Chelyabinsk, 454001, 129 Bratiev Kashirinykh Street

³ ООО «Clinic of professor Kinsersky», Chelyabinsk, 454045, 53A Blyukher Street

РЕЗЮМЕ

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидизации и сокращению продолжительности жизни пациентов. В качестве базисной терапии РА назначается метотрексат (МТ), обладающий противовоспалительными и антидеструктивными свойствами. Эффективность и переносимость терапии определяется большим количеством факторов, в том числе генетическими полиморфизмами белков фолатного цикла. Цель нашего исследования – установить взаимодействия генов, определяющих эффективность и гепатотоксичность МТ. В течение 6 месяцев 129 пациентов с достоверным диагнозом РА получали терапию МТ. В результате наблюдения выделены группы «ответчиков» и «неответчиков» на терапию, а также группа больных с гепатотоксичностью МТ. Всем пациентам проведено типирование на носительство полиморфных вариантов генов фолатного цикла: rs1051266 *RFC*-1 80G>A (*RFC* (reduced folate carrier) – редуцированный носитель фолатов), rs3758149 *GGH*-401C>T (*GGH* (gamma-glutamyl

hydrolase) – γ -глутамилгидролаза), rs1801133 *MTHFR* 677 C>T , rs1801131 *MTHFR* 1298 A>C (*MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase – 5,10-метилентетрагидрофолат-редуктаза). С помощью статистической обработки данных методом многофакторного снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, **MDR***) были получены модели прогноза неэффективности и гепатотоксичности МТ в зависимости от однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism – SNP) *RFC-1* 80G>A, *GGH*-401C>T, *MTHFR* 677 C>T. SNP *MTHFR* 1298 A>C не вошел в статистически значимые прогностические модели. Обзор литературных данных и результаты нашего исследования говорят о необходимости дальнейшего поиска генетических предикторов эффективности и гепатотоксичности МТ.

*Учитывая схожесть аббревиатур метода многофакторного снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction, **MDR**) и гена *MDR1* (multidrug resistance gene), при упоминании аббревиатуры статистического метода, выделяем ее полужирным начертанием (**MDR**).

Ключевые слова: ревматоидный артрит, метотрексат, однонуклеотидные полиморфизмы, *RFC-1*, *GGH*, *MTHFR*

SUMMARY

Rheumatoid arthritis – (RA) is an immuno-inflammatory (autoimmune) rheumatological disease of unknown etiology characterized by chronic erosive arthritis and systemic damage of internal organs, leading to early disability and to reduction in the life expectancy of patients.

Methotrexate (MT) which has anti-inflammatory and anti-destructive properties is prescribed as a basic therapy for RA. The effectiveness and tolerability of therapy is determined by a large number of factors, including genetic polymorphisms of folate cycle proteins. The purpose of our study is to establish intergenic interactions between genes that determine the effectiveness and hepatotoxicity of MT. 129 patients with a reliable diagnosis of RA received MT therapy for 6 months. As a result of observation, groups of "responders" and "non-responders" for therapy were identified, as well as a group of patients with MT toxicity. All patients were typed for the carrier of polymorphic variants of folate cycle genes rs1051266 *RFC-1* 80G>A (*RFC* – reduced folate carrier), rs3758149 *GGH*-401C>T (*GGH* – gamma-glutamyl hydrolase), rs1801133 *MTHFR* 677 C>T, rs1801131 *MTHFR* 1298 A>C (*MTHFR* – methylenetetrahydrofolate reductase). Using statistical data processing by the method of Multifactor Dimensionality Reduction (**MDR**), models for predicting the inefficiency and toxicity of MT depending on single-nucleotide polymorphisms (*RFC-1* 80G>A, *GGH*-401C>T, *MTHFR* 677 C>T) were obtained. SNP *MTHFR* 1298 A>C was not included in statistically significant predictive models. A review of the literature data and the results of our study suggest the need for further search for genetic predictors of the effectiveness and hepatotoxicity of MT.

Keywords: rheumatoid arthritis, methotrexate, single-nucleotide polymorphisms, *RFC1*, *GGH*, *MTHFR*

ВВЕДЕНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) остается одной из самых актуальных проблем современной ревматологии [1]. Распространенность среди взрослого населения в разных странах

мира составляет от 0,5 до 2%. В России по данным некоторых авторов – до 0,61% [2]. Остановить прогрессирование болезни и сохранить высокий уровень качества жизни пациентов с РА возможно с помощью своевременно начатой базисной противовоспалительной терапии (БПВТ). Препаратом первой линии является метотрексат (МТ) в дозе от 10 до 20 мг в неделю в зависимости от индивидуальной эффективности и переносимости. Однако в трети случаев МТ оказывается либо неэффективен, либо токсичен, что вынуждает искать другие фармакологические возможности контроля над заболеванием [3]. Прогнозировать подобные исходы до инициации терапии МТ в настоящий момент невозможно. По данным литературы значимый вклад в формирование терапевтического ответа и гепатотоксичности МТ вносят различные однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism – SNP) генов фолатного цикла, а также их взаимодействия [4, 5]. Идентификация генетических предикторов позволит приблизиться к реализации персонализированного подхода современной медицины.

В данной работе мы изучили взаимное влияние генов ферментов фолатного цикла: *RFC-1* 80G>A (RFC (reduced folate carrier) – редуцированный носитель фолатов), *GGH*-401C>T (*GGH* (gamma-glutamyl hydrolase) – γ -глутамилгидролаза), *MTHFR* 677 C>T, *MTHFR* 1298 A>C (*MTHFR* (methylenetetrahydrofolate reductase) – 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза) на исходы терапии МТ.

Перечисленные гены кодируют ферменты, функции которых представлены ниже.

Редуцированный носитель фолатов (*RFC-1*) обеспечивает внутриклеточное поступление МТ с последующим формированием трудновыводимых полиглутамирированных форм.

γ -глутамилгидролаза (*GGH*) – фермент расщепления полиглутамирированных форм, в результате чего моноформа МТ готова к выведению из клетки с помощью белков-помп множественной лекарственной устойчивости.

Полиглутамирированные формы МТ, определяющие степень его эффективности, ингибируют в клетке ряд ферментов, один из них – 5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза (*MTHFR*). Его основная роль – трансформация 5,10-метилентетрагидрофолата (5,10-CH₂-THF) в 5-метилтетрагидрофолат (5-CH₃-THF). МТ влияет на *MTHFR* не напрямую, а опосредованно, через ингибицию дигидрофолатредуктазы (*DHFR*), потенцирует нарушение метилирования ДНК [6].

После обработки данных статистическим методом многофакторного снижения размерности (Multifactor Dimensionality Reduction – **MDR**) сгенерированы прогностические модели риска неэффективности и гепатотоксичности МТ в зависимости от взаимодействий SNP *RFC-1* 80G>A, *GGH*-401C>T и *MTHFR* 677C>T [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 129 пациентов с достоверным диагнозом РА согласно классификационным критериям ACR/EULAR 2010 г. [4]. В каждом случае в качестве БПВТ назначался МТ в стартовой дозе 10-15 мг в неделю с постепенным титрованием до 20 мг в неделю, на постоянный длительный прием назначалась минимальная эффективная и хорошо переносимая пациентом доза. Оценка эффективности проводилась через 6 месяцев терапии по индексу активности DAS28.

Критерии исключения: онкологические, гематологические и аутоиммунные заболевания.

На критерии отбора не влияли возраст, пол, степень активности по индексу DAS28 и рентгенологическая стадия в дебюте заболевания.

Клинические данные пациентов. По гендерному признаку: 106 женщин (82,2%) и 23 мужчины (17,8%) в возрасте от 18 до 89 лет. Средний возраст составил $54,4 \pm 9,9$ лет, возраст начала заболевания – $49,1 \pm 10,8$ лет.

Примерно в равных долях распределились 0, I, III, IV рентгенологические стадии болезни: 19 (14,7%), 23 (17,8%), 16 (12,4 %), 14 (10,9 %), соответственно, чуть меньше половины пациентов (57 – 44,2%) имели II рентгенологическую стадию РА.

Степень активности РА по индексу DAS28 на момент инициации терапии МТ была следующая: низкая ($DAS\ 28 \leq 3,2$) – у 24 (31%), умеренная ($3,2 < DAS28 \leq 5,1$) – у 43 (33,3%) и высокая ($DAS28 > 5,1$) – у 55 (42,7%) больных.

До получения терапевтического эффекта МТ, в качестве симптоматической терапии с целью купирования болевого синдрома и подавления воспалительной активности заболевания, 58 (44,9%) из 129 пациентов получали глюкокортикоиды *per os* в дозе, эквивалентной преднизолону, от 5 до 15 мг в сутки. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и внутрисуставное введение глюкокортикоидов получал 71 (55%) пациент. Симптоматическая терапия не влияла на ход исследования.

Материалом для лабораторного исследования служила замороженная при -80°C венозная кровь, взятая в пробирки объемом 4 мл, обработанные антикоагулянтом KF+ NA_2EDTA . Выделение ДНК из цельной крови проводилось с использованием набора «ДНК-экстракт» (ГеноТехнология, Россия). Генотипирование проводилось методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам клинического наблюдения в исследуемой группе пациентов выделены «ответчики» на терапию МТ – 91 человек (71%) и «неответчики» – 37 человек (29%). Оценка эффективности терапии проводилась по индексу активности DAS28. При исходных значениях DAS28 менее 3,2 уменьшение индекса более чем на 1,2 – хороший эффект, на 0,6-1,2 – удовлетворительный ответ, менее 0,6 – нет эффекта. Если исходные значения DAS28 находились в промежутке 3,2-5,1, то уменьшение индекса на 0,6 и более 1,2 – удовлетворительный ответ, менее 0,6 – нет эффекта. При изначальной высокой активности заболевания с индексом DAS28 более 5,1 – удовлетворительный ответ на терапию отмечали только при уменьшении индекса на более, чем 1,2, при снижении индекса на 0,6-1,2 и менее 0,6 – интерпретировали как отсутствие эффекта на терапию [1].

Гепатотоксичность устанавливалась в случае стойкого повышения уровня АсТ/АлТ более трех верхних границ нормы.

С использованием алгоритма всестороннего поиска (**MDR**) нами были получены модели взаимодействия трех генов (*RFC-1 80G>A*, *GGH-401C>*, *MTHFR 677 C>T*), которые с высоким уровнем статистической значимости описывают прогноз гепатотоксичности и неэффективности терапии МТ.

Результаты представлены в виде таблиц.

Таблица 1 – Модель прогноза эффективности терапии МТ в зависимости от носительства SNP *RFC-1* 80G>A, *GGH-401C>T*, *MTHFR* 677 C>T.

Если MTHFR 677	и RFC1	и GGH	то эффективность/ неэффективность
CC	AG	CT	Неэффективность
CC	AG	CC	Эффективность
CC	AG	TT	Неэффективность
CC	GG	CT	Эффективность
CC	GG	CC	Эффективность
CC	AA	CT	Эффективность
CC	AA	CC	Эффективность
CC	AA	TT	Неэффективность
CT	AG	CT	Неэффективность
CT	AG	CC	Неэффективность
CT	AG	TT	Эффективность
CT	GG	CT	Эффективность
CT	GG	CC	Эффективность
CT	GG	TT	Неэффективность
CT	AA	CT	Эффективность
CT	AA	CC	Эффективность
TT	AG	CT	Эффективность
TT	AG	CC	Неэффективность
TT	GG	CT	Эффективность
TT	AA	CT	Эффективность
TT	AA	CC	Эффективность
TT	AA	TT	Эффективность

Диагностическая эффективность данной модели составила 67%, чувствительность – 65%, специфичность – 69%, с высоким уровнем статистической значимости OR 4,15 (1,9-9,3), $p=0,0004$. Надежность модели в кросс-проверке составила 9/10.

Деление пациентов по признаку, согласно этой модели взаимодействия генов, показано на рисунке 1. Ввиду малой выборки неотвечиков на рисунке больше видны не комбинации, обеспечивающие риск «неответа», а, напротив, – комбинации с протекторным действием.

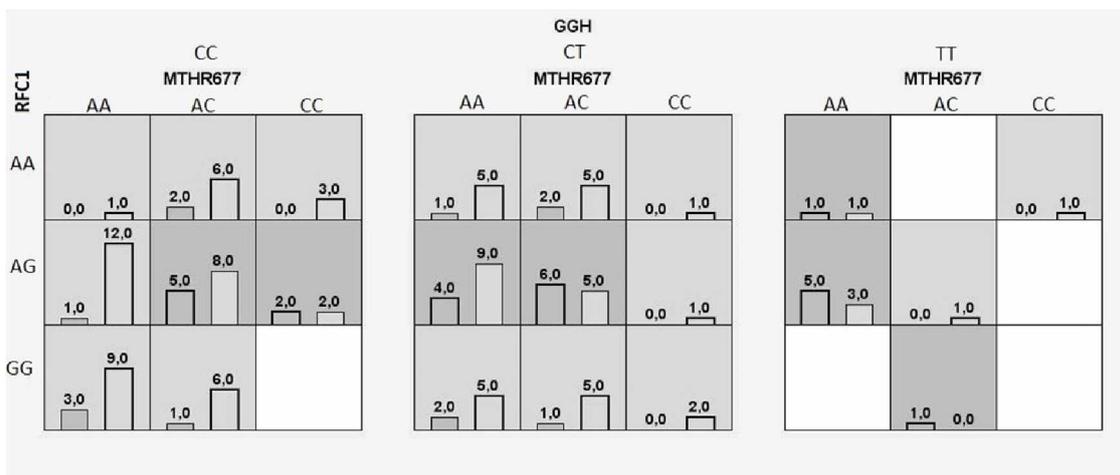


Рисунок 1. Столбчатые диаграммы числа пациентов в ячейках сочетания генотипов для модели прогноза эффективности терапии.

Примечание: столбцы слева – количество «неответчиков», столбцы справа – количество «ответчиков» на терапию;

Темно-серые ячейки – комбинации повышенного риска «неответа»,

светло-серые – пониженного риска, белые – сочетания комбинаций генотипов отсутствуют.

Таблица 2 – Модель прогноза гепатотоксичности МТ в зависимости от SNP *RFC-1* 80G>A, *GGH-401C>T*, *MTHFR 677 C>T*

Если MTHR 677	и RFC1	и GGH	то токсичность/ нет токсичности
CC	AG	CT	Токсичность
CC	AG	CC	нет токсичности
CC	AG	TT	нет токсичности
CC	GG	CT	Токсичность
CC	GG	CC	нет токсичности
CC	AA	CT	Токсичность
CC	AA	CC	нет токсичности
CC	AA	TT	нет токсичности
CT	AG	CT	нет токсичности
CT	AG	CC	нет токсичности
CT	AG	TT	Токсичность
CT	GG	CT	Токсичность
CT	GG	CC	Токсичность
CT	GG	TT	нет токсичности
CT	AA	CT	нет токсичности
CT	AA	CC	нет токсичности
TT	AG	CT	нет токсичности
TT	AG	CC	Токсичность
TT	GG	CT	нет токсичности
TT	GG	CC	Токсичность
TT	AA	CT	нет токсичности
TT	AA	CC	нет токсичности
TT	AA	TT	нет токсичности

Диагностическая эффективность модели составила 74%, чувствительность – 76%, специфичность – 71 %, с высоким уровнем статистической значимости OR 8,13 (2,46-26,8), $p=0,001$. Надежность модели в кросс-проверке составила 10/10.

Деление пациентов по признаку, согласно этой модели взаимодействия генов, показано на рисунке 2. На изображении больше видны комбинации с протективным действием из-за малой выборки пациентов с гепатотоксичностью.

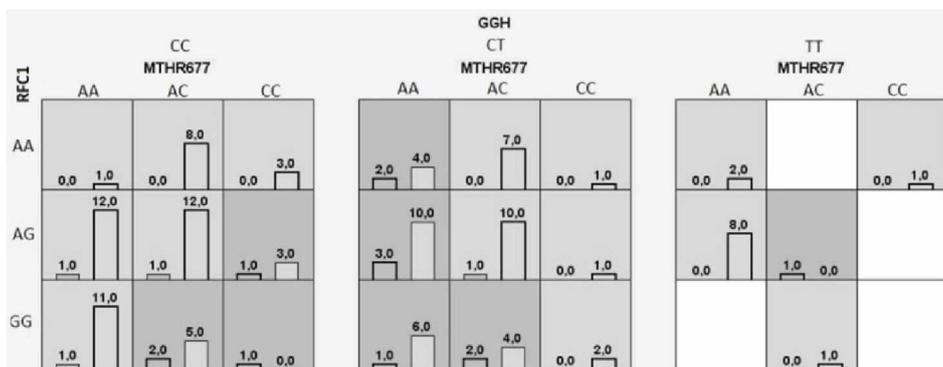


Рисунок 2. Столбчатые диаграммы числа пациентов в ячейках сочетания генотипов для модели прогноза гепатотоксичности.

Примечание: столбцы слева – количество пациентов с гепатотоксичностью, столбцы справа – количество пациентов без гепатотоксичности;

Темно-серые ячейки – комбинации повышенного риска гепатотоксичности, светло-серые – пониженного риска, белые – сочетания комбинаций генотипов отсутствуют.

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение влияния генетических полиморфизмов на эффективность и токсичность МТ ведется во всем мире. В 2017 г. *Qi Qiu et al.* опубликовали системный обзор, посвященный полиморфизмам и фармакогеномике клинической эффективности МТ у пациентов с РА, изучили три десятка публикаций, в которых освещались 120 SNP генов фолатного цикла, а также, на основании двадцати исследований, представили 9 метаанализов.

Метаанализ *MTHFR 677C>T* включил данные почти 580 «ответчиков» и чуть более 650 «неответчиков», 6 европейских исследований и 3 исследования в Южной Азии. Не получено статистически значимой связи изолированного влияния *MTHFR 677C>T* на эффективность МТ ни в одной популяции [4].

Изучая *RFC-1 80G>A*, Ghodke-Puranik Y. *et al.* установили положительную связь с аллелем *RFC1 80A* (AA-GA) и эффективностью МТ у носителей *RFC1 80 GG*, чаще встречалась неэффективность терапии [8]. *Qi Qiu* и др. в свой метаанализ включили 4 исследования, посвященных *RFC-1 80G>A*, по результатам которого после разделения на этнические группы в европейской популяции обнаружена связь ответа на МТ и *RFC-1 80G>A* в преаллельной (G против A), рецессивной (AA против GA+GG) и гомозиготной (GG против AA) моделях [4].

SNP *GGH-401C>T* исследовал Muralidharan et al., он и его команда связывают *GGH-401TT* с увеличением концентрации в эритроцитах сложных, прошедших полиглутамацию, форм МТ, что потенциально может говорить об эффективности МТ, однако таких

выводов не сделано и рекомендовано дальнейшее изучение с учетом этнических особенностей [9]. Японцы в своей популяции также не нашли связи эффективности МТ и SNP *GGH-401C>T* [10]. Напротив, Lima et al. указывают на возможную связь положительного ответа на терапию МТ и аллеля *GGH-401C* [11]. Malic & Ranganathan отмечает совместное влияние SNP *GGH-401C>T* и *RFC1 80 A>G* на эффективность МТ [12]. Анализ литературы и противоречивость результатов показывают необходимость дальнейших исследований.

Связь гепатотоксичности МТ и фармакогенетики также активно изучается во всем мире. Jing H. et al. в 2020 г. провел ретроспективное когортное исследование на основе обновленного метаанализа, в котором провел анализ связи между SNP генов и побочными эффектами МТ при РА. По результатам метаанализа непереносимость МТ ассоциировалась с SNP *MTHFR 677C>T* в восточно-азиатской популяции, у европейской популяции токсичность связана с SNP *RFC-1 80G>A* [13].

Взаимное влияние генов на эффективность и гепатотоксичность также освещается в литературе. Dervieux T. et al. провели исследование, включающее 270 пациентов, 14 SNP генов фолатного цикла, включая изучаемые нами SNP *RFC-1 80G>A*, *GGH-401C>T*, *MTHFR 677 C>T*.

Обнаружение и анализ нелинейных взаимодействий между генами выполняли с использованием метода **MDR**. Результаты по взаимному влиянию изучаемых SNP на эффективность МТ представлены трехходовой моделью, которая включает *IIPA 94C>A*, *ATIC 347C>G* и *RFC-1 80G>A*. Диагностическая эффективность данной модели составила 65,9%, чувствительность – 64,7%, специфичность – 67,2%, с высоким уровнем статистической значимости OR 3,8(2,2-6,3), $p < 0,001$. Надежность модели в кросс-проверке – 10/10.

Наиболее удачная модель по взаимному влиянию генов на токсичность МТ включила *MTHFR 1298A>C* + *IIPA 94C>A* + *GGH – 354 G>T*. Диагностическая эффективность данной модели составила 73,4 %, чувствительность – 72,2%, специфичность – 73,8%, с высоким уровнем статистической значимости OR 7,3 (3,2 – 16,8), $p = 0,010$. Надежность модели в кросс-проверке – 10/10 [14].

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, метод многофакторного снижения размерности (**MDR**) позволяет установить комбинации SNP генов, которые имеют наиболее значимое взаимное влияние на эффективность и токсичность МТ.

2. Получено две статистически значимые модели по прогнозу эффективности и токсичности МТ с участием SNP *RFC-1 80G>A*, *GGH-401C>T*, *MTHFR 677 C>T*.

3. SNP *MTHFR 677 A>C* показал меньшую силу влияния на эффективность и гепатотоксичность МТ в комбинации с SNP *RFC-1 80G>A*, *GGH-401C>T*, *MTHFR 677 C>T*, не вошел в статистически значимые прогностические модели.

4. Анализ литературных данных и результаты нашего исследования говорят о необходимости дальнейшего поиска генетических предикторов эффективности и токсичности МТ как среди отдельных SNP генов, так и в виде их различных комбинации.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность и глубокую признательность д.м.н., профессору Аклееву Александру Васильевичу за оказанную помощь в проведении данного исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Edited by E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. [Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2020].
2. Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny* 2018; 46 (1) : 32-39. [Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины 2018; 46 (1) : 32-39].
3. Halilova K.I., Brown E.E., Morgan S.L. et al. Markers of treatment response to methotrexate in rheumatoid arthritis: where do we stand? *Int J Rheumatol.* 2012; 2012: 1155-1162.
4. Qi Q., Jing H., Xiaoming S. et al. Polymorphisms and Pharmacogenomics for the Clinical Efficacy of Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 44015.
5. Jing H., Huizhen F., Qi Q. et al. Are gene polymorphisms related to adverse events of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis? A retrospective cohort study based on an updated meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis* 2020; 11: 2040622320916026.
6. Bedoui Y., Guillot X., Sélambarom J. et al. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *Int J Mol Sci* 2019; 20(20): 5023.
7. Ponomarenko I.V. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). *Nauchnye rezul'taty biomeditsinskikh issledovaniy* 2019; 5 (1): 4-21. [Пономаренко И.В. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований 2019; 5 (1): 4-21].
8. Ghodke-Puranik Y., Puranik A.S., Shintre P. et al. Folate metabolic pathway single nucleotide polymorphisms: a predictive pharmacogenetic marker of methotrexate response in Indian (Asian) patients with rheumatoid arthritis. *Pharmacogenomics* 2015; 16: 2019-2034.
9. Muralidharan N., Sundaram R., Kodidela S. et al. Folylpolylglutamate synthetase (FPGS) gene polymorphisms may influence methotrexate adverse events in South Indian Tamil Rheumatoid Arthritis patients. *Pharmacogenomics J* 2019; 20: 342-349.
10. Yamamoto T., Shikano K., Nanki T., Kawai S. Folylpolylglutamate synthase is a major determinant of intracellular methotrexate polyglutamates in patients with rheumatoid arthritis. *Sci Rep* 2016; 6: 35615.
11. Lima A., Bernardes M., Azevedo R. et al. Moving toward personalized medicine in rheumatoid arthritis: SNPs in methotrexate intracellular pathways are associated with methotrexate therapeutic outcome. *Pharmacogenomics* 2016; 17(15): 1649-1674.
12. Malik F., Ranganathan P. Methotrexate pharmacogenetics in rheumatoid arthritis: a status report. *Pharmacogenomics* 2013; 14 (3): 305-314.
13. Jing H., Huizhen F., Qi Q. et al. Are gene polymorphisms related to adverse events of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis? A retrospective cohort study based on an updated meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis* 2020; 11: 1-17.

14. Dervieux T., Wessels J.A.M., van der Straaten T. et al. Gene–gene interactions in folate and adenosine biosynthesis pathways affect methotrexate efficacy and tolerability in rheumatoid arthritis. *Pharmacogenet Genomics* 2009; 19(12): 935-944.

Сведения об авторах:

Девальд Инесса Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры Терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», доцент кафедры Микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», ORCID ID 0000-0001-8657-7035, inessa.devald@gmail.com

Ходус Елена Андреевна – к.м.н., старший лаборант лаборатории учебных дисциплин кафедры Микробиологии, иммунологии и общей биологии ФГБОУ ВО «Челябинский государственный университет», ORCID ID 0000-0001-5520-9635, khoduslena@gmail.com

Мысливцова Кристина Юрьевна – врач-ревматолог ООО «Клиника профессора Кинзерского», ORCID ID 0000-0001-8055-9207, myslivtsovs@gmail.com, тел. 8(950)7430907, автор, ответственный за публикацию

Игнатова Галина Львовна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой Терапии ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», ORCID ID: 0000-0002-0877-6554, iglign@mail.ru

Information about the authors:

Inessa V. Devald – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, Southern-Urals State Medical University, associate professor of the Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, ORCID ID 0000-0001-8657-7035, inessa.devald@gmail.com

Elena A. Khodus – Candidate of Medical Sciences, senior laboratory assistant of Laboratory of Educational Disciplines of the Department of Microbiology, Immunology and General Biology, Chelyabinsk State University, ORCID ID 0000-0001-5520-9635, khoduslena@gmail.com

Kristina Y. Myslivtsova – rheumatologist ООО «Clinic of professor Kinsersky», ORCID ID 0000-0001-8055-9207, myslivtsovs@gmail.com, phone number: 8(950)7430907

Galina L. Ignatova – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Therapy of the Institute of Additional Professional Education, Southern-Urals State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-0877-6554, iglign@mail.ru

Требования к оформлению материалов

Общие правила:

1. Текст статьи подается в формате Microsoft Office Word.
2. Язык статьи: русский или английский.
3. Если статья написана на русском языке, обязателен перевод на английский язык (Ф.И.О. авторов, официальное название учреждений авторов, адреса, название статьи, резюме статьи, ключевые слова, информация для контакта с ответственным автором, а также список литературы (References)).
4. Объем рукописи с учетом таблиц, иллюстраций, списка литературы не менее 25 стр. для обзорных статей и 20 стр. для прочих материалов. Статьи большего объема печатаются только по согласованию с редакционной коллегией.
5. Шрифт Times New Roman 14, интервал — 1,5, ширина всех полей — 2,5 см, абзацный отступ (красная строка) — 1,27.
6. Нумерация страниц начинается с титульного листа.
7. Автоматический перенос слов запрещен.
8. При использовании рисунков, таблиц, схем, фотокопий, представленных в опубликованных ранее материалах, необходимы ссылки на авторов и источники публикации, а также разрешение на использование.
9. В конце статьи оформляют сведения об авторах.
10. Статьи предоставляются с сопроводительным письмом, содержащим информацию о том, что:
 - 1) документ не находится на рассмотрении в другом месте;
 - 2) статья не была ранее опубликована;
 - 3) все авторы читали и одобрили рукопись;
 - 4) документ содержит полное раскрытие конфликта интересов;
 - 5) автор(ы) несут ответственность за достоверность представленных в рукописи материалов;

В сопроводительном письме также должен быть указан автор, ответственный за переписку.

Авторство:

1. Каждый автор вносит значимый вклад в представленную для опубликования работу.
2. Если в авторском списке рукописи представлены более 4 авторов, желательно указать вклад в данную рукопись каждого автора в сопроводительном письме.
3. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов.
4. Для экономии места члены группы исследователей могут быть перечислены отдельным списком в конце статьи.
5. Участие авторов в работе, представленной в рукописи, может быть следующее:
 - 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных;
 - 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;

3) окончательное утверждение на представление рукописи.

6. Участие только в сборе данных не оправдывает авторство; по этому поводу может быть сделано соответствующее уведомление в разделе Благодарности.

Содержание рукописи:

1. Титульный лист: начинается с информации:

1) УДК;

2) Название статьи;

3) Фамилия, инициалы всех авторов;

4) Полное наименование учреждения, в котором работает каждый автор, в именительном падеже с обязательным указанием статуса организации, города, страны.

Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения про- ставляется цифровой индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указы- вать место работы каждого автора отдельно не нужно, достаточно указать учреждение один раз. Если у автора несколько мест работы, каждое обозначается отдельным цифро- вым индексом.

2. Резюме — источник информации в отечественных и зарубежных информацион- ных системах и базах данных, индексирующих журнал.

1) Структура резюме: введение, цель исследования, организация и методы, результа- ты, заключение (выводы).

2) Объем текста авторского резюме: от 100 до 200 слов.

3) Оригинальный перевод резюме на английский язык должен быть оригинальными (не калька русскоязычной аннотации).

4) Резюме должно сопровождаться несколькими ключевыми словами или словосоче- таниями, отражающими основную тематику статьи. Ключевые слова перечисляются через запятую. В конце перечисления ставится точка.

5) Цель работы указывается в том случае, если она не повторяет заглавие статьи; из- ложение методов должно быть кратким и давать представление о методических подходах и методологии исследования. Приводятся основные теоретические и экспериментальные результаты, новые научные факты, обнаруженные взаимосвязи и закономерности.

6) Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте резюме.

7) Резюме и ключевые слова должны быть представлены как на русском, так и на ан- глийском языках.

3. Текст:

1) Структурирование текста оригинальных работ на Введение, Материал и методы, Результаты, Обсуждение и Заключение.

2) Текст описания клинического случая или обзора может быть не структурирован, но рекомендуется включать разделы Обсуждение и Заключение (Выводы, Рекомендации).

3) В заголовке работы указывается МНН лекарственных средств. Исключения — случаи, когда использование торговых названий обосновано по существу (при публикации результатов исследований био- или терапевтической эквивалентности препаратов). Торго- вое название в тексте используется не более 2 раза на стандартную страницу (1800 зн. с пробелами).

4) Все единицы измерения в рукописи представлены в системе СИ. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, терминов.

5) Каждый рисунок, схема, таблица, фотоиллюстрация, ссылка на литературу, источник должны быть указаны в тексте в порядке упоминания.

6) Ссылки в тексте обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках.

4. Статистика:

1) В разделе «Методы» должен присутствовать подраздел подробного описания статистических методов, включая конкретные методы, используемые для обобщения данных; методов, используемых для проверки гипотез (если таковые имеются), и уровень значимости для проверки гипотез.

2) При использовании более сложных статистических методов (помимо t-теста, хи-квадрата, простой линейной регрессии) указывается статистический пакет, применявшийся при обработке результатов, и номер его версии.

5. Благодарности:

1) Раздел «Благодарности» или «Приложение» должен содержать не более 100 слов.

6. Ссылки:

1) Список литературы оформляется через двойной интервал на отдельном листе, каждый источник с новой строки под порядковым номером.

2) Все документы, на которые делаются ссылки в тексте, включаются в список литературы.

3) Список литературы составляется в порядке цитирования авторов.

4) Используйте Index Medicus для поиска сокращений названий журналов.

5) В список литературы не включаются ссылки на диссертационные работы, авторефераты, тезисы, опубликованные более 2 лет назад, а также материалы, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций и т.п.).

6) Принадлежность материала к тезисам обозначается в скобках (тезисы).

7) Желательно ссылаться на печатные источники в периодических изданиях, входящих в список ВАК.

8) Для повышения цитирования авторов в журнале проводится транслитерация русскоязычных источников с использованием официальных кодировок в следующем порядке: авторы и название журнала транслитерируются при помощи кодировок, а название статьи — смысловая транслитерация (перевод). При наличии оригинальной транслитерации указанного источника используется последняя. Для удобства транслитерации используйте <http://translit.ru>

9) Список литературы должен соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным Стандартам (NLM).

Примеры оформления ссылок по рекомендациям NLM:

Статьи из журналов, разделенных на тома:

Kormeili T., Lowe N.J., Yamauchi P.S. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulatoris and systemic therapies. British Journal of Dermatology 2004; 151: 3-15

Статьи из журналов, разделенных номерами:

Кубанова А.А., Панова О.С., Мартынов А.А. Организационно-правовые аспекты врачебной косметологии и эстетической медицины. Вестник дерматологии и венерологии 2008; (2): 15-22.

Русскоязычные источники с транслитерацией:

Kubanova A.A., Frigo N.V., Rotanov S.V. et al. Modern approaches and prospects of development of laboratory diagnostics for sexually transmitted infections. Vestnik dermatologii i venerologii 2011;(5):54-63. [Кубанова А.А., Фриго Н.В., Ротанов С.В. и др.. Современные направления и перспективы развития лабораторной диагностики инфекций, передаваемых половым путем. Вестник дерматологии и венерологии 2011;(5):54-63]

Книги:

Дмитриев Г.А., Фриго Н.В. Сифилис. Дифференциальный клинико-лабораторный диагноз. Москва: Медицинская книга, 2004.

Глава в книге:

Кубанова А.А., Ковалык В.П. Гонорея. В: Клиническая дерматовенерология : в 2 т. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. I. с. 403-435.

Графики, схемы, рисунки:

1) Принимаются в электронном варианте в форматах "MS Excel", "Adobe Illustrator", "Corel Draw" или "MS PowerPoint".

2) В тексте статьи обозначаются места для желательного размещения графиков, схем и рисунков.

3) Графики, схемы и рисунки должны размещаться на отдельных страницах, нумеруются в порядке упоминания в тексте, не повторяют содержание таблиц, имеют название и при необходимости примечания.

4) Оси графиков имеют названия и размерность. График снабжается легендой (обозначением линий и заливок).

5) При сравнении диаграмм указывается достоверность различий. Запрещены 3-D модели для гистограммы.

6) Фотографии предоставляются с разрешением не менее 300 dpi. Место обрезки на микрофотографии показывает только основные поля.

7) Особенности фото отмечаются стрелками. Все символы, стрелки и надписи на полутонных иллюстрациях должны контрастировать с фоном.

8) Все используемые сокращения определяются или после их первого упоминания в легенде, или в алфавитном порядке в конце каждой легенды.

9) Все используемые символы (стрелки, окружности и т.п.) должны быть объяснены.

10) Если используются данные, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.

8. Таблицы:

1) Печатаются через двойной интервал, имеют номер, соответствующий порядку упоминания в тексте, и название.

2) В таблицах указывается размерность показателей и форма представления данных ($M \pm m$; $M \pm SD$; Me; Mo; перцентили и т.д.).

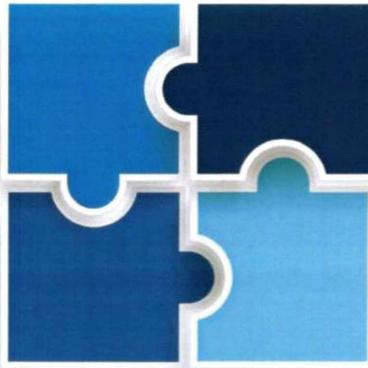
3) Все цифры, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены, а также соответствовать своему упоминанию в тексте.

4) Таблицы имеют заголовки колонок и строк, соответствующие их содержанию. Данные, представленные в таблицах, не дублируются в тексте или рисунке.

5) При необходимости приводятся пояснительные примечания ниже таблицы.

6) Сокращения перечисляются в сноске под таблицей в алфавитном порядке. Символы сносок приводятся в следующем порядке: *, †, ‡, §, ||, , #, **, † † и т.д.

7) Если используются таблицы, публиковавшиеся ранее, желательно указание на письменное разрешение от издателя.



ТЕТРАДЕРМ®

крем для наружного применения

**ЕДИНСТВЕННЫЙ КОМБИНИРОВАННЫЙ ГКС,
СПОСОБСТВУЮЩИЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ***

- Оригинальный 4-х компонентный препарат
- Современные действующие вещества
- Полноценная схема лечения инфицированных дерматозов в одном средстве

Мометазон

нефторированный
глюкокортикоид
3 класса

Эконазол

современный
противогрибковый
компонент

Гентамицин

эффективный
антибактериальный
компонент

Декспантенол

противовоспалительное
регенерирующее
средство

Больше, чем лечение!



* По данным ГРПС на 01.03.2023 является единственным зарегистрированным лекарственным средством с комбинацией Мометазон + Эконазол + Гентамицин + Декспантенол.
 ** Дворяникова Е.В. Место декспантенола в общей клинической практике. Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(1):82-85. <https://doi.org/10.17116/clinika2020190182>
 *** Третье место в номинации «Лучший инновационный продукт в сфере медицины, биотехнологий и фармацевтики» премии правительства Санкт-Петербурга за оригинальный комбинированный лекарственный препарат собственной разработки для применения в дерматологии.

Производитель: АО «ВЕРТЕКС», 199106, Россия, Санкт-Петербург, В.О., 24-я линия, д. 27А.
 Горячая линия: 8-800-2000-305
 (звонок по России бесплатный)
www.vertex.spb.ru
 РЕКЛАМА

ВЕРТЕКС
 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
 КОМПАНИЯ



Лучший инновационный продукт 2019 года***

