

УДК 612.017.1:616.5-002

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Иванова Е.Ю., Мачурашвили М.Л., Русанова Т.С.

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Актуальность. В настоящее время атопический дерматит (АД) является одним из наиболее распространенных носящих мультифакториальный характер возникновения аллергических и воспалительных заболеваний кожи. На современном этапе изучения патогенеза АД из всех факторов, детерминирующих развитие данной патологии, ведущая роль отводится иммунным механизмам. В основе патогенеза формируется порочный круг: от дефекта врожденного барьера и активации соответствующих клеток (кератиноцитов, дендритных клеток) до переключения на механизмы приобретенного иммунитета (активация Тн-2, IL-4, IL-13) и стимуляции гуморального звена с гиперпродукцией IgE. На данный момент времени преследуется цель углубить понимание взаимодействия конкретных компонентов иммунной системы человека, что в дальнейшем способствует развитию персонализированной медицины и поиску новых эффективных, безопасных методов лечения АД.

Цель – дать характеристику гуморальному компоненту иммунной системы пациентов с атопическим дерматитом.

Материалы и методы. Материалами выступили результаты лабораторных исследований 47 пациентов с установленным диагнозом «атопический дерматит», которые находились на стационарном лечении в отделении аллергологии и иммунологии Курской областной многопрофильной клинической больницы. Для анализа сыворотки крови больных атопическим дерматитом на предмет определения количественного уровня цитокинов (ФНО- α , IL-4 и ИФН- γ) использовался набор реагентов фирмы «Вектор-бест» (Россия) на твердофазном иммуноферментном анализаторе. Количественное содержание а-дефензинов и цитокинов в сыворотке крови проводили методом ИФА с набором для определения человеческих а-дефензинов. Статистическая обработка проводилась с использованием компьютерной программы STATISTICA 8.0, EXEL (MICROSOFT OFFICE, США). Для сравнения полученных данных использовали метод – U-критерий Манна-Уитни.

Результаты. В патогенезе АД принимают участие разные популяции иммунных клеток. Ведущие роли принадлежат Тн1, Тн2, Тн9, Тн17, Тн22, а также Т-регуляторные клетки и продуцируемые ими цитокины. В основе патогенеза АД лежит не только нарушение адаптивного иммунитета с ответом Т-клеточного звена и развитием воспалительных процессов, но и различные повреждения естественных компонентов иммунной защиты кожных покровов. Особый интерес представляет а-дефензин (HUMAN NEUTROPHIL PEPTIDES, HNP) – белок, локализованный в ахустрофильных гранулах нейтрофилов, низкий уровень которых в коже может служить биомаркером АД.

Заключение. В ходе исследования выявлены количественные и функциональные нарушения со стороны гуморального звена иммунитета пациентов с диагнозом «атопический дерматит».

Ключевые слова: атопический дерматит, цитокины, дефензины, врожденный иммунитет.

Иванова Елизавета Юрьевна – студентка 4 курса лечебного факультета, КГМУ, г. Курск. ORCID ID: 0009-0001-2646-2364. E-MAIL: ELIZAVANOVA.AVS@GMAIL.COM (автор, ответственный за переписку).

Мачурашвили Майя Левановна – студентка 4 курса лечебного факультета, КГМУ, г. Курск. E-MAIL: MAYA_MACHURASHVILI@MAIL.RU.

Русанова Татьяна Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии, КГМУ, г. Курск. E-MAIL: RUSANOVA.TATIANA046@MAIL.RU.

УДК 612.017.1:616.5-002

CHARACTERISTICS OF THE HUMORAL COMPONENT OF THE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

Ivanova E.YU., Machurashvili M.L., Rusanova T.S.

KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY (KSMU)

305041, 3, K. MARX STREET, KURSK, RUSSIAN FEDERATION

RELEVANCE. CURRENTLY, ATOPIC DERMATITIS (AD) IS ONE OF THE MOST COMMON MULTIFACTORIAL ALLERGIC AND INFLAMMATORY SKIN DISEASES. AT THE CURRENT STAGE OF STUDYING THE PATHOGENESIS OF AD, IMMUNE MECHANISMS PLAY A LEADING ROLE AMONG ALL FACTORS THAT DETERMINE THE DEVELOPMENT OF THIS PATHOLOGY. AT THE BASIS OF THE PATHOGENESIS, A VICIOUS CIRCLE IS FORMED: FROM THE DEFECT OF THE INNATE BARRIER AND THE ACTIVATION OF THE CORRESPONDING CELLS (KERATINOCYTES, DENDRITIC CELLS) TO THE SWITCH TO THE MECHANISMS OF ACQUIRED IMMUNITY (ACTIVATION OF TH-2, IL-4, IL-13) AND THE STIMULATION OF THE HUMORAL LINK WITH THE HYPERPRODUCTION OF IGE. AT THE MOMENT OF TIME, THE GOAL IS TO DEEPEN THE UNDERSTANDING OF THE INTERACTION OF SPECIFIC COMPONENTS OF THE HUMAN IMMUNE SYSTEM, WHICH WILL ALLOW IN THE FUTURE TO CARRY OUT THE TRANSITION FROM A SYMPTOMATIC APPROACH TO TREATMENT TO A PATHOGENETIC ONE. THIS, IN TURN, WILL CONTRIBUTE TO THE DEVELOPMENT OF PERSONALIZED MEDICINE AND THE SEARCH FOR NEW EFFECTIVE AND SAFE TREATMENT METHODS.

OBJECTIVE: TO CHARACTERIZE THE HUMORAL COMPONENT OF THE IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS.

MATERIALS AND METHODS. THE MATERIALS WERE THE RESULTS OF LABORATORY STUDIES OF 47 PATIENTS WITH A CONFIRMED DIAGNOSIS OF ATOPIC DERMATITIS, WHO WERE UNDERGOING INPATIENT TREATMENT IN THE DEPARTMENT OF ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY OF THE KURSK REGIONAL MULTIDISCIPLINARY CLINICAL HOSPITAL. A SET OF REAGENTS FROM VECTOR-BEST (RUSSIA) WAS USED ON A SOLID-PHASE ENZYME IMMUNOASSAY ANALYZER TO ANALYZE THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS FOR THE QUANTITATIVE LEVEL OF CYTOKINES (TNF- α , IL-4, AND IFN- γ). THE QUANTITATIVE CONTENT OF A-DEFENSINS AND CYTOKINES IN BLOOD SERUM WAS PERFORMED BY ELISA WITH A KIT FOR THE DETERMINATION OF HUMAN A-DEFENSINS – ELISAKIT, HYCULT BIOTECHNOLOGY, THE NETHERLANDS, CYTOKINES – VECTOR-BEST, RUSSIA. STATISTICAL PROCESSING WAS PERFORMED USING THE COMPUTER PROGRAM STATISTICA 8.0, EXEL (MICROSOFT OFFICE, USA). A NONPARAMETRIC METHOD, THE MANN-WHITNEY U-TEST, WAS USED TO COMPARE THE DATA OBTAINED.

RESULTS. DIFFERENT POPULATIONS OF IMMUNE CELLS ARE INVOLVED IN THE PATHOGENESIS OF AD. THE LEADING ROLES BELONG TO TH1, TH2, TH9, TH17, TH22, AS WELL AS T-REGULATORY CELLS AND THE CYTOKINES THEY PRODUCE. THE PATHOGENESIS OF AD IS BASED NOT ONLY ON THE DISRUPTION OF ADAPTIVE IMMUNITY WITH A T-CELL RESPONSE AND THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY PROCESSES, BUT ALSO ON VARIOUS DAMAGE TO THE NATURAL COMPONENTS OF THE IMMUNE DEFENSE OF THE SKIN. OF PARTICULAR INTEREST IS A-DEFENSIN (HUMAN NEUTROPHIL PEPTIDES, HNP), A PROTEIN LOCALIZED IN THE AHRORHOPHILIC GRANULES OF NEUTROPHILS, WHOSE LOW LEVELS IN THE SKIN MAY SERVE AS A BIOMARKER FOR AD.

CONCLUSION. THE STUDY REVEALED QUANTITATIVE AND FUNCTIONAL IMPAIRMENTS IN THE HUMORAL IMMUNE SYSTEM OF PATIENTS DIAGNOSED WITH ATOPIC DERMATITIS.

KEYWORDS: ATOPIC DERMATITIS, CYTOKINES, DEFENSINS, INNATE IMMUNITY.

IVANOVA ELIZAVETA YU. – 4 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF MEDICINE, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION. ORCID ID: 0009-0001-2646-2364. E-MAIL: ELIZAVANOVA.AVS@GMAIL.COM (THE AUTHOR RESPONSIBLE FOR THE CORRESPONDENCE).

MACHURASHVILI MAYA L. – 4 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF MEDICINE, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION. E-MAIL: MAYA_MACHURASHVILI@MAIL.RU.

RUSANOVA TATYANA S. – CANDIDATE OF MEDICAL SCIENCES, ASSOCIATE PROFESSOR OF THE DEPARTMENT OF CLINICAL IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION. E-MAIL: RUSANOVA.TATIANA046@MAIL.RU.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время атопический дерматит (АД) является одним из наиболее распространенных дерматозов, носящих мультифакториальный характер. На современном этапе изучения патогенеза АД большинство исследователей среди детерминирующих факторов развития данной патологии называют некоторые генетические факторы (ген FLC (филагрин), отвечающий за барьерную функцию кожи) и иммунологическую дисрегуляцию. В основе возникновения и хронизации данной патологии лежат сложные патологические процессы, протекающие с участием различных иммунокомпетентных клеток и гуморальных факторов. Среди наиболее значимых нарушений отмечается дисбаланс Т-хелперных популяций, обусловленный повышенной активацией Т-хелперов второго типа (Th2) и продукцией ими цитокинов, индуцирующих дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, которые синтезируют иммуноглобулин Е (Ig E). Гуморальные факторы, продуцируемые данными клетками, активируют эозинофилы, тучные клетки, макрофаги и многие другие клетки врожденного и адаптивного иммунитета.

Несмотря на значительный прогресс в понимании возникновения и развития АД, многие патогенетические механизмы остаются невыясненными. Это обуславливает необходимость дальнейшего изучения молекулярных, генетических аспектов этиопатогенеза АД, что в дальнейшем позволит создать более точные диагностические критерии заболевания и осуществить переход от симптоматического подхода к персонифицированным методам лечения [3, 6, 7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами были проанализированы данные историй болезни, результаты лабораторных исследований 47 пациентов с установленным диагнозом «атопический дерматит», которые находились на стационарном лечении в отделении аллергологии и иммунологии Курской областной многофункциональной клинической больницы. Для

анализа сыворотки крови больных атопическим дерматитом на предмет определения количественного уровня цитокинов (ФНО- α , IL-4 и ИФН- γ) использовался набор реагентов фирмы «Вектор-бест» (Россия) на твердофазном иммуноферментном анализаторе.

Количественное содержание А-дефензинов и цитокинов в сыворотке крови проводили методом ИФА с набором для определения человеческих А-дефензинов – ELISAKIT, HYCULT BIOTECHNOLOGY, Нидерланды, цитокинов – «Вектор-Бест», Россия.

Для определения фенотипа лимфоцитов использовали непрямой иммунопeroxидазный метод с применением monoclonalных антител к структурам CD4 и CD8 (ТОО «Сорбент», г. Москва). Были применены методы статистической обработки данных и контент-анализ. Статистическая обработка проводилась с использованием компьютерной программы Statistica 8.0, EXEL (MICROSOFT OFFICE, США). Для сравнения полученных данных использовали непараметрический метод – U-критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В патогенезе АД принимают участие разные популяции иммунокомпетентных клеток. Ведущая роль принадлежит Т-лимфоцитам, в частности отмечается гиперактивность Т-хелперной популяции второго и семнадцатого типов (Th2, Th17), изменение работы Т-регуляторных клеток. Это ведет к дисбалансу продуцируемых ими цитокинов и других гуморальных факторов [7].

Цитокины выполняют роль медиаторов межклеточного взаимодействия. Их разнообразие регулирует все этапы воспаления, определяя характер и клинические проявления АД. При нарушении естественных барьеров кератиноциты выделяют интерлейкины (IL-25, IL-33), которые стимулируют дифференцировку наивных Т-лимфоцитов в Th2. Данная зеленая популяция выступает источником цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13. IL-4 и IL-13, которые подавляют синтез белков филагрина и лорикрина, увеличивая проницаемость кожного барьера, и переключают В-лимфоциты на

синтез IgE. Таким образом, происходит формирование аллергического воспаления в коже. Хронизацию патологического процесса обеспечивают ТН1-клетки, выделяющие IFN- γ и ФНО- α , длительно поддерживающие воспаление, как на местном, так и на системном уровнях [5, 6, 9].

В основе патогенеза АД лежит не только нарушение адаптивного иммунитета с ответом Т-клеточного звена и развитием воспалительных процессов, но и различные повреждения естественных компонентов иммунной защиты кожных покровов. Антимикробные пептиды (АМП) и белки, такие как бактеницины, протегрины, лизоцим и лактоферрин, являются ведущими составляющими этой защиты. Особый интерес представляет А-дефензин (HUMAN NEUTROPHIL PEPTIDES, HNP) – белок, локализованный в азурофильных гранулах нейтрофилов. Дефензины формируют антимикробный иммунитет, способствуют усилиению адаптивного иммунного ответа посредством миграции незрелых дендритных клеток в очаг инфекции и образования комплекса «антиген-дефензин», тем самым облегчая захват патогенов антигенпрезентирующими клетками. Также А-дефензины, опосредуют адгезию нейтрофилов к эндотелию и их последующую миграцию в ткани. В коже происходит выделение бактерицидных факторов этими клетками, что может приводить к значительной деструкции тканей при различных патологических состояниях инфекционной и неинфекционной природы. Низкий уровень дефензинов может служить биомаркером АД, объясняя развитие воспаления, вторичное инфицирование кожи и хронизацию патологического процесса [1, 10].

В связи с этим, у пациентов, страдающих атопическим дерматитом, исследовали состав субпопуляций лимфоцитов по экспрессии маркеров CD4 и CD8 периферической крови, уровень цитокинов (ФНО- α , IL-4 и ИФН- γ) и А-дефензинов в сыворотке крови.

Выборку составили 47 пациентов с установленным диагнозом «атопический дерматит», которые находились на стационарном лечении в отделении аллергологии и иммунологии Курской областной

многопрофильной клинической больницы.

Критериями формирования выборки пациентов служили: эритематозно-сквамозная форма, длительность заболевания свыше десяти лет, тяжелое течение атопического дерматита и регистрация более двух рецидивов в год. Средний возраст от числа всего объема выборки пациентов составил $27,5 \pm 3,25$.

При анализе полученных результатов были выявлены значительные изменения в уровне исследуемых цитокинов и А-дефензинов, а также в количестве CD 4 и CD 8 лимфоцитов.

Уровень фактора некроза опухоли-альфа составил $94,72 \pm 4,76$ пкг/мл, что превышает более чем в два раза значения в группе доноров – $43,7 \pm 1,9$ пкг/мл. Высокий уровень данного провоспалительного цитокина способствует возникновению и поддержанию выраженного воспалительного процесса в коже, что проявляется типичными симптомами АД (гиперемия, сыпь, зуд, отек, лихенификация). Кроме того, зафиксировано значительное увеличение концентрации интерлейкина-4, который в 4 раза был выше у больных АД по сравнению со значениями контрольной группы ($84,42 \pm 6,7$ пкг/мл – у пациентов с АД и $20,4 \pm 3,48$ пкг/мл – у доноров). Уровень сывороточного гамма-интерфе-рона у всех пациентов с диагнозом «атопический дерматит» был ниже, чем в группе доноров: $32,74 \pm 3,57$ пкг/мл и $57,3 \pm 2,7$ пкг/мл соответственно. Следовательно, среди пациентов, больных атопическим дерматитом наблюдается достоверное повышение уровня исследуемых показателей: IL-4, ФНО- α и понижение ИФН- γ , относительно контрольных значений.

Статистически достоверно у всех больных атопическим дерматитом был повышен уровень А-дефензинов. Этот показатель у пациентов с данным заболеванием был практически в 4 раза выше показателей доноров ($75,94 \pm 2,43$ пкг/мл и $312,06 \pm 19,12$ пкг/мл). Полученные в ходе исследования данные подтвердили высокую цитотоксическую активность гранулоцитов.

С целью изучения показателей клеточного иммунитета определяли состав субпопуляций лимфоцитов по экспрессии маркеров CD4 и CD8 перифе-

рической крови. В ходе чего было установлено достоверное снижение числа лимфоцитов CD4 фенотипа в 1,3 раза, CD8 – в 2,6 раза среди пациентов с атопическим дерматитом по сравнению со значениями доноров. Полученные данные о содержании лимфоцитов CD4 и CD8 фенотипов указывают, вероятно, на недостаточность Т-хелперов индукторов, Т-хелперов первого типа, регуляторных Т-клеток и цитотоксической популяции лимфоцитов.

Гиперпродукция IL-4, IL-1 и фактора некроза опухоли-альфа, установленная у пациентов с атопическим дерматитом, свидетельствует о значительном дисбалансе в цитокиновом статусе: увеличение значений IL-4 в 4 раза, ФНО- α и IL-1, стимулирующих воспалительный ответ, в 1,4 и 1,5 раза соответственно, тогда как уровень гамма-интерферона был значительно снижен.

ВЫВОДЫ

Таким образом, в ходе исследования выявлены значительные количественные и функциональные нарушения показателей иммунного статуса больных атопическим дерматитом. Результаты проведенного исследования подтверждают сложность патогенеза АД, демонстрируя существенные изменения во всех звеньях иммунитета. Дальнейшее изучение особенностей иммунного статуса при атопическом дерматите позволит определить наиболее значимые показатели, определяющие течение и тяжесть заболевания, а также разработать новые методы таргетной терапии, которые позволят уменьшить частоту обострений и улучшить качество жизни пациентов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Иванова Е.Ю. – сбор данных, обработка материалов, написание текста, подготовка чернового варианта статьи;

Мачурашвили М.Л. – сбор данных, обработка материалов, редактирование текста, подготовка чернового варианта статьи;

Русанова Т.С. – редактирование текста, дизайн окончательного варианта статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии источников финансирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьева П.С. Антимикробные белки и пептиды организма. *FORCIPE*. 2020;3:114-115.
2. Барило А.А., Смирнова С.В., Перетятько О.В. Цитокиновый профиль слюны при пищевой аллергии у больных атопическим дерматитом и псориазом. *Медицинская иммунология*. 2024;26(1):67-74.
3. Дрождина М.Б., Бобро В.А., Суслова Е.В. Атопический дерматит. Новые парадигмы диагностического и терапевтического поиска. *Медицинский альманах*. 2023;1(74):101-110.
4. Мачарадзе Д.Ш. Роль IL-4 и IL-13 в патогенезе атопического дерматита: пути ингибирования. *Медицинская иммунология*. 2025;27(2):287-296.
5. Мурашкин Н.Н., Павлова Е.С., Епишев Р.В., Материкин А.И., Иванов Р.А., Савелова А.А., Федоров Д.В., Леонова М.А. Состав микробиома кожи и ключевые аспекты его барьера функции. *Вопросы современной педиатрии*. 2023;22(5):387-392.
6. Мухачева Д.А., Разнатовский К.И., Соболев А.В. Новые биомаркеры в субтиповании атопического дерматита как основа персонализированной терапии. *Проблемы медицинской микологии*. 2023;25(1): 25-30.
7. Погорелова Е.И., Почивалов А.В., Панина О.А., Шульга М.А. Современный взгляд на иммунопатогенез атопического дерматита. *Медицина: теория и практика*. 2019;157-162.
8. Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Ханферьян Р.А., Савастенко А.Л. Иммунные механизмы атопического

- дерматита и новые подходы к таргетной биологической терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(3):130-136.
9. Свечникова Е.В., Жуфина С.Е., Евдокимов Е.Ю. Современный взгляд на патогенез и лечение атопического дерматита у взрослых. Опыт применения ингибитора JAK барицитиниба у пациентов с атопическими дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения. *Медицинский совет.* 2022;16(6):193-201.
10. Шамитова Е.Н., Гурьянова Е.А., Николаева М.С. Антимикробные пептиды LL-37 и OMIGANAN: новый подход в косметологии (литературный обзор). *Вестник новых медицинских технологий.* 2025;19(2):126-134.