https://doi.org/10.25208/vdv1264

Проспективное исследование цитокинового профиля и антиоксидантного статуса больных с пиодермией

© Гизингер О.А.[1]*, Зиганшин О.Р.[2]

[1] Российский университет дружбы народов
117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8
[2] Южно-Уральский государственный медицинский университет
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64

Обоснование. Важность изучения патогенетических особенностей пиодермии, ассоциированной со *Streptococcus pyogenes*, связана с тяжестью течения заболевания, частыми рецидивами с коротким межрецидивным периодом, потерей трудоспособности на длительное время. Тяжесть течения, длительная нетрудоспособность, нарушения прооксидантных механизмов, регистрируемые у пациентов с пиодермиями, ассоциированными со *Streptococcus pyogenes*, делают такие исследования приоритетными и своевременными.
Цель исследования. Изучение цитокинового, прооксидантного и антиоксидантного профилей больных пиодермией, ассоциированной со *Streptococcus pyogenes*.
Методы. Проведено проспективное исследование цитокинового профиля, уровня ферментов антиоксидантной защиты, факторов перекисного окисления липидов больных с пиодермией длительностью более 2 лет, ассоциированной со *Streptococcus pyogenes*. В исследование включено 100 человек с диффузным поражением гладкой кожи, выявленным на поверхности кожи *Streptococcus pyogenes*, в возрасте 28,76 ± 6,24 года; в сыворотке крови было изучено содержание цитокинов ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-α, ИЛ-1β, ИФН-γ методом иммуноферментного анализа, в цельной крови содержание первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, ферментов антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазы и каталазы.
Результаты. Анализ содержания цитокинов показал достоверное снижение концентрации ИЛ-2, повышение ИЛ-10, ФНО-α, ИЛ-8, ИЛ-1β в сыворотке крови больных стрептодермией по сравнению с референсными значениями здоровых людей ($p < 0,05$). В плазме цельной крови зарегистрировано повышение концентрации первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов при достоверном снижении активности ферментов антиоксидантной защиты супероксиддисмутазы и каталазы относительно показателей здоровых добровольцев ($p < 0,05$).
Заключение. У больных стрептодермией выявлено повышение продукции цитокинов с провоспалительными и хемотаксическими свойствами в ответ на инвазию патогена и его персистенцию. Внутриклеточный характер паразитирования *Streptococcus pyogenes* способствует усилению локального и системного воспалительных процессов, формированию оксидативного стресса, накоплению первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов, снижению активности ферментов антиоксидантной защиты. Снижение содержания интерлейкина-2, обладающего иммунорегуляторными свойствами, у больных стрептодермией приводит к нарушению иммунного гомеостаза, снижению процессов дифференцировки в направлении Th1 иммунного ответа, пролиферации Т-лимфоцитов, нарушению качественного и количественного состава основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови, что клинически выражается в возникновении рецидивов у данной категории больных.

Ключевые слова: **стрептодермия, цитокины, оксидативный стресс, антиоксидантная система, супероксиддисмутаза, каталаза.**

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Для цитирования: Гизингер О.А., Зиганшин О.Р. Проспективное исследование цитокинового профиля и антиоксидантного статуса больных с пиодермией. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(1):42–49. doi: https://doi.org/10.25208/vdv1264

CC BY 4.0

Prospective study of the cytokine profile and antioxidant status of patients with pyoderma

© Oksana A. Gizinger[1]*, Oleg R. Ziganshin[2]

[1] Peoples' Friendship University of Russia
8 Miklukho-Maclay str., 117198, Moscow, Russia
[2] Ural State Medical University
64 Vorovsky str., 454092, Chelyabinsk, Russia

Background. The importance of studying the pathogenetic features of pyoderma associated with *Streptococcus pyogenes* is associated with the severity of the course of the disease, frequent relapses with a short inter-relapse period, and long-term disability.The severity of the course, long-term disability, violations of the pro-oxidate mechanisms recorded in patients with poidermias associated with *Streptococcus pyogenes* are priority and timely.
Aims. Study of the cytokine, prooxidant and antioxidant profiles of patients with pyoderma associated with *Streptococcus pyogenes*.
Methods. A prospective study of the cytokine profile, the level of antioxidant defense enzymes, and lipid peroxidation factors in patients with pyoderma, lasting more than 2 years, associated with *Streptococcus pyogenes*, was carried out. The study included 100 people with diffuse lesions of smooth skin, identified on the skin surface of *Streptococcus pyogenes*, at the age of 28.76 ± 6.24 years; in blood serum, the content of cytokines IL-2, IL-8, IL-10, TNF-α, IFN-γ, IL-1β was studied by enzyme immunoassay, in whole blood the content of primary, secondary and final products of lipid peroxidation, antioxidant enzymes protection — superoxide dismutase and catalase.
Results. Analysis of the content of cytokines showed a significant decrease in the concentration of IL-2, an increase in IL-10, TNF-α, IL-8, IL-1β in the blood serum of patients with streptoderma compared with the reference values of healthy people ($p < 0.05$). In whole blood plasma, an increase in the concentration of primary, secondary and final products of lipid peroxidation was registered with a significant decrease in the activity of antioxidant enzymes of superoxide dismutase and catalase relative to the indicators of healthy volunteers ($p < 0.05$).
Conclusions. In patients with streptoderma, an increase in the production of cytokines with pro-inflammatory and chemotactic properties in response to the invasion of the pathogen and its persistence was revealed. The intracellular nature of the parasitization of *Streptococcus pyogenes* contributes to the enhancement of the systemic and local inflammatory process, the formation of oxidative stress, the accumulation of primary, secondary and final products of lipid peroxidation, and a decrease in the activity of antioxidant enzymes. A decrease in the content of interleukin 2, which has immunoregulatory properties in patients with streptoderma, leads to impaired immune homeostasis, a decrease in the processes of differentiation in the direction of the Th1 immune response, proliferation of T-lymphocytes, a violation of the qualitative and quantitative composition of the main subpopulations of peripheral blood lymphocytes, which is clinically expressed in this occurrence of relapses in categories of patients.

Keywords: **streptoderma, cytokines, oxidative stress, antioxidant system, superoxide dismutase, catalase.**

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: this paper has been supported by the RUDN University Strategic Academic Leadership Programme.

For citation: Gizinger OA, Ziganshin OR. Prospective study of the cytokine profile and antioxidant status of patients with pyoderma. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2022;98(1):42–49. doi: https://doi.org/10.25208/vdv1264

CC BY 4.0

Обоснование

Пиодермии имеют широкое распространение в мире и Российской Федерации. Этиологическими факторами пиодермий могут быть патогенные и условно-патогенные микроорганизмы. По оценкам, доля пиодермий, этиологическим фактором которых является *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), составляет около 6% от всех кожных заболеваний и находится в интервале от 4,9 до 5,9% от всех дерматозов, с которыми пациенты обращаются к дерматовенерологу [1]. Анализ официальных статистических данных в Российской Федерации за период с 2009 по 2016 г. выявил около 2,5 млн случаев заболеваний, непосредственно ассоциированных с *S. pyogenes*, аналогичная тенденция зарегистрирована в мире [1]. К сожалению, ограниченные возможности статистических исследований по заболеваемости пиодермиями, вызываемыми стрептококком в мире, по состоянию факторов врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов порой создают ложное представление о недостаточной актуальности данной патологии, что в свою очередь приводит к отсутствию четкой позиции в вопросе стратегии и тактики терапии, разработке диагностических критериев и алгоритмов. *S. pyogenes* — патогенный микроорганизм, который, колонизируя кожные покровы у пациентов с нарушениями механизмов антимикробной защиты кожи, вызывает тяжелое заболевание с длительным рецидивированием — стрептодермию На фоне снижения факторов колонизационной резистентности кожных покровов и нарушений системного ответа иммунной системы — повышения общего числа лейкоцитов, снижения абсолютного и относительного числа лимфоцитов, нарушения функционально-метаболического статуса фагоцитов в периферической крови, нарушения баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, — происходит дисбаланс процессов липопероксидации и антиоксидантной защиты с формированием оксидативного стресса [2]. Нарушение антигенпрезентирующей функции фагоцитов, их киллинговой и переваривающей способности приводит к колонизации кожных покровов пропионобактериями, коринеморфными бактериями, эпидермальными стафилококками, дрожжеподобными грибами, клебсиеллами, протеем, эшерихиями. Повышенный бактериальный рост усиливает активность воспалительного процесса за счет действия бактериальных факторов адгезии, колонизации, инвазии, агрессии [3]. В очаге стрептококковой инфекции антифагоцитарные факторы патогенности *S. pyogenes — белок F, белок M, белок S* — нарушают функционально-метаболический статус и активность нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов, приводя к снижению скорости образования лейкоцитарной инфильтрации. В результате действия ферментов *S. pyogenes* стрептокиназы, дезоксирибонуклеазы, гиалуронидазы В, никотинамидадениндинуклеотидазы на стенки кровеносных сосудов повышается их проницаемость, развивается болезненность и отек, сохраняющиеся длительное время [4]. М-белки являются одним из главных факторов патогенности *S. pyogenes*, поскольку они реализуют защиту патогена от процессов завершенного фагоцитоза, действия C3b-, C4- белков системы комплемента, препятствуют их активации по классическому пути. Характер и степень протективного иммунитета в отношении *S. pyogenes* зависят от лиганд-рецепторного взаимодействия *S. pyogenes* с белками, выполняющими в организме человека роль опсонинов: IgG, IgA, альбуминами плазмы крови, кининогеном, плазминогеном, фибронектином и фибриногеном [5]. F-пептид *S. pyogenes*, связываясь с фибронектином, проявляет свойства адгезина, т. е. играет важную роль в адгезии микроорганизма к эпителиоцитам [6]. Действие факторов патогенности *S. pyogenes* нарушает процесс распознавания *S. pyogenes* фагоцитами, снижая способность фагоцитов к опсонизации, киллингу и перевариванию патогенов. Распознавание и захват фагоцитами патогена приводят к усилению выработки активных форм кислорода (АФК), азота, продуктов гипохлорной кислоты, уменьшению вывода циркулирующих иммунных комплексов из метаболических путей. Причины нарушения дезактивации активных форм кислорода ферментами антиоксидантной системы на фоне воспалительной реакции, вызванной *S. pyogenes*, требуют детального изучения и уточнения. Имеющиеся на сегодня сведения позволяют говорить о важности роли ферментных систем в редукции АФК и гидролиза продуктов деградации активных метаболитов, например, аргининдеиминаза *S. pyogenes* гидролизует аргинин с образованием одной молекулы аммиака и двух молекул АТФ; активность данного фермента способствует улучшению выживаемости патогена в условиях пониженной кислотности в очаге инфекции или в фаголизосомах нейтрофильных гранулоцитов, приводит к дефициту аргинина, играющего важную роль в регуляции функций клеток иммунной системы [7]. Липопероксидация клеточных мембран макроорганизма приводит к появлению и накоплению реакционноспособных гидроперекисей и диеновых конъюгатов (первичных продуктов ПОЛ), которые химически крайне нестабильны и при участии металлов переменной валентности в составе металлопротеиназ быстро метаболизируются во вторичные продукты ПОЛ (альдегиды и диальдегиды) и третичные N-замещенные имины, так называемые основания Шиффа [8]. Результатом атаки АФК на клетки иммунной системы являются снижение активности белков-ферментов, деформация каналообразующих белков цитоплазматических мембран клеток хозяина, способствующих повышению их проницаемости и снижению жизнеспособности клеток макроорганизма. В защите от избыточной активности свободных радикалов важная роль принадлежит ферментам антиоксидантной защиты — супероксиддисмутазе (СОД) и каталазе (КАТ), предохраняющим клетку от оксидативного стресса [9]. Исследование антиоксидантного статуса имеет важное значение для уточнения патогенеза пиодермий, места первичных, вторичных и конечных продуктов липопероксидации в развитии воспалительного процесса, роли ферментов антиоксидантной системы, поддерживающих редокс-состояние организма и его адаптивный ответ при воздействии *S. pyogenes*. В формировании воспаления при пиодермии особая роль отводится дисбалансу оппозитных групп цитокинов: провоспалительных (ИЛ-2, ИЛ-8, ФНО-α) и противовоспалительных (ИЛ-10) [10]. При бактериальных инфекциях дисбаланс системы цитокинов часто коррелирует с оксидативным стрессом и дезактивацией системы антиоксидантной защиты, что позволяет рассматривать эти процессы как компоненты единого механизма повреждения, вызванного патогенным микроорганизмом. Таким образом, для полного представления о характере перекисных процессов в структуре окислительных повреждений

при пиодермии, содержании и соотношении провоспалительных и противовоспалительных цитокинов для выбора тактики терапии необходимо комплексное обследование, которое включало бы оценку как начальных, так и конечных продуктов ПОЛ, уровня антиоксидантных факторов, обеспечивающих защиту от возможных повреждений мембранного аппарата клетки.

Цель исследования: изучение цитокинового, прооксидантного и антиоксидантного профиля больных стрептодермией.

Дизайн исследования

В проспективное исследование по изучению содержания цитокинов ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО-α, ИФН-γ в сыворотке крови и факторов антиоксидантной защиты и перекисного окисления липидов у больных стрептодермией (код по МКБ10 L 08,0) включено 100 человек (группа 1). Длительность заболевания составила 1,99 ± 2,32 года. В группу 1 вошли пациенты, обратившиеся для получения медицинской помощи в Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер (РФ, Челябинск, Яблочкина, 24, гл. врач д.м.н., профессор О.Р. Зиганшин). С целью получения средних нормальных величин исследуемых параметров было дополнительно обследовано 50 практически здоровых людей, которые составили контрольную группу (группа 2). Включенные в исследование пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с этическими принципами, предъявляемыми Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации [World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2000 (ред.)], Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан, Правилами проведения клинической практики в РФ в соответствии с приказом МЗ РФ от 19.07.2003 № 266; приказом Росздравнадзора от 17.10.2006 № 2325-Пр/06. Среди включенных в обследование присутствовали мужчины и женщины (50%/50%); диагноз устанавливали на основании жалоб, результатов обследования состояния кожных покровов, данных анамнеза. В соответствии с поставленной целью изучены концентрации цитокинов в периферической крови, первичные, вторичные и третичные продукты перекисного окисления липидов, ферменты антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза и каталаза), общий антиоксидантный статус периферической крови.

Критерии соответствия

В исследование включены больные с хронической пиодермией, выразившие добровольное желание на участие в исследовании, подписавшие добровольное информированное согласие, имеющие соответствующую клиническую картину, проявляющуюся поверхностными эрозиями, склонными к периферическому росту и слиянию с образованием более крупных поверхностных эрозий, окаймленных венчиком, отслоением рогового слоя эпидермиса с фестончатыми очертаниями на поверхности кожных покровов, отеком, гиперемией кожных покровов, инфильтрацией, наличием фликтен с гнойным содержимым, слоистых гнойных корок с медовым оттенком, располагавшихся на верхних и нижних конечностях. Все пациенты имели диффузное поражение гладкой кожи, доля площади поражения кожных покровов в процентах от всей поверхности кожи (BSA — Body Surface Area) составила 3,05 ± 0,43%.

Для пациентов, явившихся на скрининговый визит, критериями невключения в исследование стали наличие соматической патологии в стадии декомпенсации: ишемическая болезнь, стенокардия, гипертоническая болезнь II—III стадии, онкологические заболевания, аутоиммунная патология, а также наличие состояний, ограничивающих приверженность пациента проводимой терапии: деменция, психоневрологические заболевания, наркомания, алкоголизм, стадия активного выделения вирусов гепатита В, С, ВИЧ, любая стадия сифилиса.

Для пациентов, включенных в исследование, критерием исключения было наличие острой респираторно-вирусной инфекции, состояний, требующих экстренного хирургического вмешательства, декомпенсация любого из соматических процессов.

Условия проведения

Исследование проведено на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Челябинский областной клинический кожно-венерологический диспансер на основании решения Локального этического комитета ГБУЗ «ЧОККВД» (Протокол № 29 от 27.12.2018).

Лабораторные исследования проведены на базе ООО «Лаборатория Гемотест». Система менеджмента качества ООО «Лаборатория Гемотест» сертифицирована и соответствует требованиям ГОСТ Р ИСО 9001-2015 с учетом требований ГОСТ Р ИСО 15189-2015. У всех пациентов, обратившихся за получением медицинской помощи, проводился ретроспективный и проспективный анализ первичной медицинской документации.

Анализ социального статуса обследуемых показал, что в сравниваемых группах преобладала категория «служащие»: 55 (45,5%) среди пациентов со стрептодермией и 25 (50%) в группе контроля, 90% обследуемых имели постоянное место работы, 10% — самозанятые, 100% обследуемых имели высшее и среднее специальное образование. Все значимые для исследования данные анамнеза, иммунологического и биохимического исследования взяты из амбулаторных карт и историй болезни, зафиксированы в индивидуально разработанных картах, внесены в специально созданную статистическую базу данных для последующей обработки.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в один этап с 2018 по 2020 г., запланированная продолжительность периода включения в исследование составила 6 месяцев, продолжительность периода скрининга и набора групп исследования составила 6 месяцев, в ходе исследования смещения запланированных временных интервалов не происходило.

Материалы и методы

Клиническое исследование включало осмотр кожных покровов, уточнение характера воспалительного процесса поверхности кожи, выявление фликтен, эрозий, диффузного поражения гладкой кожи. При бактериологическом обследовании биоматериала, взятого с поверхности гладкой кожи, проводили культуральное

исследование биоматериала с определением видовой принадлежности выявленных микроорганизмов. Для этой цели материал был внесен на агары Мюллера — Хинтон, кровяной агар. В качестве общей неселективной среды был использован мясопептонный агар, а для выявления стафилококков в качестве селективной стафилококковой среды использовали маннитно-солевой агар.

Содержание цитокинов ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10 изучено в сыворотке крови, взятой натощак в утренний период. Определение концентрации цитокинов в сыворотке проведено методом иммуноферментного анализа с применением тест-систем НПО «Вектор» (Новосибирск, Россия): «Интерлейкин-2-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-10-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-8-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин-ФНО-ИФА-БЕСТ», «Интерферон-γ-ИФА-БЕСТ», «Интерлейкин1β-ИФА-БЕСТ». Референсными значениями, используемыми для сравнения полученных показателей, были данные здоровых людей.

Биохимические исследования включали определение активности супероксиддисмутазы, каталазы, содержания изопропанол- и гептан-растворимых первичных (диеновых конъюгатов), вторичных (кетодиенов) и конечных продуктов (сопряженных триенов) перекисного окисления липидов методом спектрофотометрии липидных экстрактов в плазме крови в модификации И.А. Волчегорского (1989).

Для проведения исследования первичных (диеновых конъюгатов), вторичных (кетодиенов) и конечных продуктов (сопряженных триенов, оснований Шиффа) продуктов ПОЛ в гептановой и изопропанольной фракции липидного экстракта плазмы крови была спектрофотометрически измерена оптическая плотность каждой фазы против соответствующего контроля при 220 нм, 232 нм (поглощение отражает содержание диеновых конъюгатов), 278 нм (отражает содержание кетодиенов и сопряженных триенов). Конечные продукты ПОЛ (основания Шиффа) определяли спектрофотометрически, путем замера оптической плотности при длине волны 400 нм. Расчет содержания продуктов перекисного окисления липидов проводили, соотнося величины соответствующих экстинкций к количеству липидов в пробе, к 1 мл исследуемой крови и 1 мл исследуемой пробы. Определение активности каталазы (мкат/л) проводили спектрофотометрически с использованием метода, основанного на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный продукт желтого цвета. Определение активности фермента супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови проводили спектрофотометрически с использованием метода, основанного на способности СОД конкурировать с нитросиним тетразолием (НСТ) за супероксиданионы. Определение активности каталазы проведено в соответствии с методом М.А. Королюка (1988). Исследование общего антиоксидантного статуса, расчетного параметра, включающего интегративный анализ нескольких показателей — супероксиддисмутазы эритроцитов, глутатионпероксидазы эритроцитов, глутатионредуктазы эритроцитов, — проведено в ООО «Лаборатория Гемотест».

Этическая экспертиза

Исследование проведено на основании решения Локального этического комитета ГБУЗ «ЧОККВД» (Протокол № 29 от 27.12.2018). Результаты проверки протокола исследования признаны удовлетворительными, и результаты исследования рекомендованы к публикации.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки, представленный в исследовании, предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: данные, полученные во время исследований, были подвергнуты статистической обработке с использованием лицензионной программы Statistica 8.0 for Windows. Определяли значение медианы. Для проверки на нормальность распределения количественных показателей использовали критерий Колмогорова — Смирнова. Достоверность различий между показателями группы контроля и группами сравнения при отсутствии нормального распределения определяли с применением критерия Манна — Уитни, анализ процентного соотношения между показателями был рассчитан с использованием Z-критерия, уровень статистической значимости при $p < 0,05$ был достаточным, чтобы принять различия между группами как достоверные.

Результаты

Основные результаты исследования

У всех обследованных пациентов с клиническими признаками стрептодермии доминирующим патогеном на поверхности кожных покровов был *S. pyogenes* (100%), в различных сочетаниях методом микробиологического анализа были выявлены *S. epidermidis, S. aureus, Corynobacterium spp., Propionibacterium spp., Pseudomonas, Proteus spp., Candida albicans*.

В ходе исследования проанализирована концентрация цитокинов ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-10 в периферической крови у больных с клиническими проявлениями стрептодермии, рассчитаны показатели соотношений провоспалительных и противовоспалительных цитокинов: ИФН-γ/ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10, ФНО-α/ИЛ-10, ИЛ-1β/ИЛ-10. У больных стрептодермией выявлено увеличение концентрации провоспалительных цитокинов, основных эффекторов и участников запуска иммунного ответа. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов, относительно показателей здоровых, способствует усилению выраженности системных и локальных проявлений воспаления, содействуя формированию рецидива. Соотношение между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами ИФН-γ/ИЛ-10 и ИЛ-8/ИЛ-10, ФНО-α/ИЛ-10, ИЛ-1β/ИЛ-10 достоверно отличалось от референсных показателей группы контроля и свидетельствует о дисбалансе про- и противовоспалительных цитокинов при пиодермии (табл. 1).

Содержание ИЛ-2 в сыворотке крови было снижено в 2,15 раза относительно контрольных показателей. Значение концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови у больных стрептодермией в 1,71 раза превышало показатели контрольной группы, что может свидетельствовать об увеличенной выработке провоспалительного цитокина ИЛ-10 в очаге воспаления и его компенсаторном поступлении в системный кровоток. Содержание ИФН-γ в крови в группе пациентов со стрептодермией было в 1,82 раза меньше по сравнению с контрольной группой, что, возможно, связано с нарушением дифференцировки и пролиферации клеток, ответственных

Таблица 1. Содержание цитокинов в сыворотке периферической крови пациентов с пиодермией
Table 1. The content of cytokines in the serum of peripheral blood of patients with pyoderma

Показатели Parameter	Больные с пиодермией, ассоциированной со *S. pyogenes*, *n* = 100 Patients with pyoderma associated with *S. pyogenes*, *n* = 100	Контрольная группа, *n* = 50 Control group, *n* = 50
ИЛ-2 (IL-2), пг/мл (pg/ml)	1,25 [1,13–1,37]*	2,69 [2,58–2,80]
ИЛ-10 (IL-10), пг/мл (pg/ml)	6,73 [6,51–6,95]*	3,94 [3,73–4,15]
ИФН-γ (IFN-γ), пг/мл (pg/ml)	6,03 [5,88–6,18]*	10,96 [10,41–11,51]
ИЛ-8 (IL-8), пг/мл (pg/ml)	17,06 [16,90–17,22]*	5,96 [5,68–6,24]
ФНО-α (TNF-α), пг/мл (pg/ml)	2,75 [2,60–2,90]*	1,48 [1,33–1,63]
ИЛ-1β (IL-1β), пг/мл (pg/ml)	7,65 [7,40–7,90]*	1,22 [1,07–1,37]
ФНО-α/ИЛ-10 (TNF-α/IL-10)	0,41 [0,28–0,54]*	0,31 [0,1–0,24]
ИФН-γ/ИЛ-10 (IFN-γ/IL-10)	0,89 [0,76–1,02]*	2,78 [2,22–3,34]
ИЛ-8/ИЛ-10 (IL-8/IL-10)	2,53 [1,88–3,18]*	1,51 [1,34–1,68]
ИЛ-1β/ИЛ-10 (IL-β/IL-10)	0,51 [0,44–0,58]*	0,31 [0,26–0,36]

Примечание. * Статистически значимые различия между группой больных пиодермией, ассоциированной со *S. pyogenes*, и контрольной группой ($p < 0,05$).
* Statistically significant differences between the group of patients with pyoderma associated with *S. pyogenes* and the control group ($p < 0.05$).

за синтез ИФН-γ при стрептодермии. Содержание ИЛ-8, хемотаксического фактора фагоцитов, у больных пиодермией было повышено в 2,85 раза по сравнению с контрольной группой, что связано с необходимостью индукции фагоцитов из маргинального пула для реализации фагоцитарных и киллинговых функций нейтрофильных гранулоцитов и моноцитов. Содержание ФНО-α у больных пиодермией было повышено в 1,86 раза, что свидетельствует об остром периоде воспаления у данной категории больных.

Расчет соотношения ФНО-α/ИЛ-10, ИФН-γ/ИЛ-10, ИЛ-8/ИЛ-10 и вычисление коэффициентов показали отличие полученных значений от показателей контрольной группы, что свидетельствовало о преобладании провоспалительной активности у больных с пиодермией и было ранее представлено в опубликованных научных работах [10]. Соотношение ФНО-α/ИЛ-10 было повышено в 1,32 раза, ИФН-γ/ИЛ-10 снижено в 3,12 раза, ИЛ-8/ИЛ-10 повышено в 1,68 раза, соотношение ИЛ-1β/ИЛ-10 повышено в 1,14 раза по сравнению с контрольной группой.

В условиях острой воспалительной реакции, вызванной бактериальным патогеном, активные формы кислорода, вырабатываемые фагоцитами в процессе своего кислородзависимого метаболизма, высвобождаются, формируя патологические изменения, итогом которых может быть оксидативный стресс, приводящий к структурной дезорганизации мембран клеток и усилению процессов пероксидации фосфолипидов клеточных мембран [10]. У больных пиодермией стрептококковой этиологии в гептановой фракции фенольного экстракта цельной крови концентрации диеновых конъюгатов (первичных продуктов ПОЛ) выше на 12,27%, кетодиенов выше на 14,86% и сопряженных триенов на 18,23%, чем в контроле. В изопропанольной фракции липидного экстракта цельной крови количество диеновых конъюгатов было на 16,7% выше, содержание кетодиенов на 25,28% выше, сопряженных триенов на 27,39% выше, оснований Шиффа на 10,91% выше относительно значений группы контроля.

Важность изучения ферментов антиокислительной защиты СОД и КАТ и интегрального показателя общего антиоксидантного статуса продиктована ролью ферментов АОС в стабилизации и поддержании баланса системы «Перекисное окисление липидов (ПОЛ) / Антиоксидантная защита (АОЗ)». Активность ферментов АОЗ представлена в табл. 2. Содержание фермента супероксиддисмутазы в 1,81 раза ниже, чем в контроле, каталазы в 4,83 раза ниже, чем в контроле, общего антиоксидантного статуса в 1,04 раза ниже, чем в контроле, $p < 0,05$.

Обсуждение

Патогенез стрептодермий следует рассматривать в контексте взаимодействия факторов патогенности микроорганизма, состояния макроорганизма и внешней среды. Изучение содержания цитокинов в сыворотке крови больных стрептодермией выявило изменения со стороны количественного соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. У больных стрептодермией выявлено значительное снижение концентрации ИЛ-2 в сыворотке крови относительно контрольных показателей. Учитывая патогенетическую роль ИЛ-2 как регуляторного цитокина, участвующего в активации каскада провоспалительных реакций, пролиферации Т-лимфоцитов [11], дифференцировке и функционировании регуляторных Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+CD25+ [12], можно считать снижение концентрации ИЛ-2 одним из наиболее значимых событий в формировании иммунных нарушений при пиодермии стрептококковой природы, клинически приводящим к рецидивированию заболевания [13]. Происходящие при пиодермии стрептококковой этиологии события связаны с особенностями физиологии *S. pyogenes*, его длительной внутриклеточной персистенцией и ускользанием от механизмов врожденного и адаптивного

Таблица 2. Активность ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы, каталазы и результаты общего антиоксидантного статуса (TAS) в периферической крови пациентов с пиодермией, ассоциированной со *S. pyogenes*
Table 2. The activity of enzymes of antioxidant protection, total antioxidant status (TAS) in the blood serum of patients with pyoderma

Показатели Parameter	Больные с пиодермией, ассоциированной со *S. pyogenes*, *n* = 100 Patients with pyoderma associated with *S. pyogenes*, *n* = 100	Контрольная группа, *n* = 50 Control group, *n* = 50
Супероксиддисмутаза, ЕД/мл Superoxide dismutase, U/ ml	0,86 [0,73–0,99]*	1,58 [1,19–1,97]
Каталаза, мкат/л Catalase, mkat/l	4,19 [4,04–4,34]*	20,27 [19,22–21,32]
Общий антиоксидантный статус (TAS) Total antioxidant status (TAS)	1,28 [1,18–1,38]*	1,69 [1,57–1,81]

Примечание. * Статистически значимые различия между группой больных пиодермией и контрольной группой ($p < 0,05$).
* Statistically significant differences between the group of patients with pyoderma and the control group ($p < 0.05$).

иммунного ответа, что выражается в дисрегуляции баланса вырабатываемых Т-лимфоцитами, моноцитами, нейтрофильными гранулоцитами цитокинов, а именно в повышении ИЛ-1β, ИЛ-8, ФНО-α, ИЛ-10, снижении ИФН-γ, ИЛ-2 и нарушении соотношения ФНО-α/ИЛ-10, ИФН-γ/ИЛ-10, ИЛ-8/ИЛ-10 [10, 14]. На фоне иммунного дисбаланса повышение концентрации провоспалительных цитокинов, усиливающих активность фагоцитов на выработку АФК, увеличивает концентрацию продуктов перекисного окисления липидов и снижает активность ферментов антиоксидантной защиты [15]. Цепь представленных взаимообусловленных событий характеризует особенности системного ответа макроорганизма при стрептодермии на метаболические нарушения, связанные с изменением целостности мембран иммуноцитов. Снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы в крови у больных стрептодермией свидетельствует об угнетении антиоксидантной защиты и, возможно, связано с повышенным расходом этих ферментов для нейтрализации активных форм кислорода, выделяемых в результате «респираторного взрыва» фагоцитов в ответ на внеклеточный и/или внутриклеточный паразитизм *S. pyogenes*. Таким образом, уменьшение антиокислительной активности в крови может выступать одной из причин увеличения содержания продуктов перекисного окисления липидов и служить маркерным показателем оксидативного стресса, возникающего при стрептодермии.

Заключение

На фоне поражения кожных покровов *S. pyogenes* выявлены нарушения гуморальных иммунных факторов, приводящих к угнетению процессов дифференцировки и функционирования клеточного звена врожденного и адаптивного иммунитета: снижение ИФН-γ, ИЛ-2, превышение ИЛ-10, ИЛ-8, ИЛ-1β, ФНО-α. Зарегистрированы дисбаланс процессов липопероксидации клеточных мембран и угнетение активности ферментов антиоксидантной защиты при снижении общего антиоксидантного статуса пациентов. Выявленные нарушения обосновывают необходимость уточнения патогенетических изменений при стрептодермии и могут служить основанием для разработки персонифицированных подходов к терапии.

Литература/References

1. Аксенова А.В., Абельдяев Д.В., Глушкова Е.В. Эпидемиологические аспекты стрептококковых и постстрептококковых заболеваний в Российской Федерации на современном этапе. Клиницист. 2020; 14(1-2):14–23 [Aksenova AV, Abel'dyaev DV, Glushkova EV. Epidemiologicheskie aspekty streptokokkovyh i poststreptokokkovyh zabolevanij v Rossijskoj Federacii na sovremennom etape. Klinicist. 2020; 14(1-2):14–23 (In Russ.)]. doi: 10.17650/1818-8338-2020-14-1-2-14-23

2. Тотолян А.А. Прошлое и настоящее Streptococcus pyogenes: некоторые факторы патогенности и их генетическое детерминирование. Вестник РАМН. 2015. № 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/proshloe-i-nastoyaschee-streptococcus-pyogenes-nekotorye-faktory-patogennosti-i-ih-geneticheskoe-determinirovanie (Дата обращения: 17.07.2021) [Totolyan AA. Proshloe i nastoyashchee Streptococcus pyogenes: nekotorye faktory patogennosti i ih geneticheskoe determinirovanie. Vestnik RAMN. 2015. № 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/proshloe-i-nastoyaschee-streptococcus-pyogenes-nekotorye faktory-patogennosti-i-ih-geneticheskoe-determinirovanie (Data obrashcheniya: 17.07.2021) (In Russ.)]

3. Брико Н.И., Глушкова Е.В. Состояние и тенденции эпидемической ситуации по стрептококковой (группы А) инфекции в России в последние годы. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2018;1:10–16. [Briko NI, Glushkova EV. Sostoyanie i tendencii epidemicheskoj situacii po streptokokkovoj (gruppy A) infekcii v Rossii v poslednie gody. Zurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii 2018;1:10–16 (In Russ.)] doi: 10.36233/0372-9311-2018-1-10-16

4. Nelson DC, Garbe J, Collin M. Cysteine proteinase SpeB from *Streptococcus pyogenes* — a potent modifier of immunologically important host and bacterial proteins. Biol. Chem. 2011;392:1077–1088.

5. Lannergard J, Gustafson M, Waldemarsson J, Norrby-Teglund A, Stalhammar-Carlemalm M and Lindahl G. The hypervariable region of *Streptococcus pyogenes* M protein escapes antibody attack by antigenic variation and weak immunogenicity. Cell Host. & Microbe. 2011;10:147–157.

6. Hanski E, Caparon M, Protein F. A fibronectin-binding protein, is an adhesin of the group A streptococcus Streptococcus pyogenes. Proc Natl Acad Sci USA 1992;89:6172–6176

7. Фрейдлин И.С., Старикова Э.А., Лебедева А.М. Преодоление защитных функций макрофагов факторами вирулентности Streptococcus pyogenes. Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(1):109–118. [Frejdlin IS, Starikova EA, Lebedeva AM. Preodolenie zashchitnyh funkcij makrofagov faktorami virulentnosti Streptococcus pyogenes. Byulleten' sibirskoj mediciny. 2019;18(1):109–118 (In Russ.)] doi: 10.20538/1682-0363-2019-1-109-118

8. Колонова К.Н., Лашманова Е.В. Активация липопероксидации и изменения цитокинового профиля — как проявление синдрома системного воспалительного ответа. БМИК. 2020. 4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/aktivatsiya-lipoperoksidatsii-i-izmeneniya-tsitokinovogo-profilya-kak-proyavlenie-sindroma-sistemnogo-vospalitelnogo-otveta (Дата обращения: 29.08.2021). [Kolonova KN, Lashmanova EV. Aktivaciya lipoperoksidacii i izmeneniya citokinovogo profilya — kak proyavlenie sindroma sistemnogo vospalitel'nogo otveta. BMIK. 2020. 4. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/aktivatsiya-lipoperoksidatsii-i-izmeneniya-tsitokinovogo-profilya-kak-proyavlenie-sindroma-sistemnogo-vospalitelnogo-otveta (Data obrashcheniya: 29.08.2021) (In Russ.)]

9. Старикова Э.А., Соколов А.В., Бурова Л.А., Фрейдлин И.С. Иммуносупрессорные эффекты аргининдеиминазы *Streptococcus pyogenes*. Медицинская иммунология. 2015;17(4):303–318. [Starikova EA, Sokolov AV, Burova LA, Frejdlin IS. Immunosupressornye effekty arginindeiminazy *Streptococcus pyogenes*. Medicinskaya immunologiya. 2015;17(4):303–318 (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-4-303-318

10. Маркелова Е.В., Костюшко А.В., Красников В.Е. Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Тихоокеанский медицинский журнал. 2008;3:24–29. [Markelova EV, Kostjushko AV, Krasnikov VE. Patogeneticheskaja rol' narushenij v sisteme citokinov pri infekcionno-vospalitel'nyh zabolevanijah. Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2008;3:24–29 (In Russ.)]

11. Zheleznikova GF. Regulatory T cells in immune response to infection. Journal Infectology. 2011;3(1):6–13. doi: 10.22625/2072-6732-2011-3-1-6-13

12. Refaeli Y, Van Parijs L, London CA. Biochemical mechanisms of IL-2-regulated Fas-mediated T cell apoptosis // Immunity. 1998;8(5):615–623.

13. Мюльберг А.А., Гришина Т.В., Жмайлова-Сеник О.В. Регуляция гена интерлейкина-2. Biological Communications. 2009. 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/regulyatsiya-gena-interleykina-2 (Дата обращения: 18.07.2021). [Myul'berg AA, Grishina TV, Zhmajlova-Senik OV. Regulyaciya gena interlejkina-2. Biological Communications. 2009. 1. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/regulyatsiya-gena-interleykina-2 (In Russ.)]

14. Tian Y, Seumois G, De-Oliveira-Pinto LM, Mateus J, Herrera-de la Mata S, Kim C, et al. Molecular Signatures of Dengue Virus-Specific IL-10/IFN-γ Co-producing CD4 T Cells and Their Association with Dengue Disease. Cell Rep. 2019;29(13):4482-4495.e4. doi: 10.1016/j.celrep.2019.11.098

15. Лакницкая А.О. Современное представление об этиологии, клинической картине, патогенезе, методах терапии стрептодермий. Терапевт. 2020;3:64–70. [Laknickaya AO. Sovremennoe predstavlenie ob etiologii, klinicheskoj kartine, patogeneze, metodah terapii streptodermij. Terapevt. 2020;3:64–70 (In Russ.)]

Участие авторов: поисково-аналитическая работа, проведение исследования, статистические расчеты, написание статьи — О.А. Гизингер; дизайн, проведение исследования, обоснование методов исследования, написание статьи — О.Р. Зиганшин.

Authors' participation: search and analytical work, conducting research, statistical analysis, writing an article — Oksana A. Gizinger, concept and design, conducting research, justification of research methods, writing an article — Oleg R. Ziganshin.

Информация об авторах

***Гизингер Оксана Анатольевна** — д.б.н., профессор; адрес: 117049, г. Москва, Российская Федерация, ул. Миклухо-Маклая, д. 8; ORCID iD: https://orcid.org/0000-0001-9302-0155; eLibrary SPIN-код: 7205-1836; e-mail: OGizinger@gmail.com

Зиганшин Олег Раисович — д.м.н., профессор; ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-5857-0319; eLibrary SPIN-код: 5339-2533; e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

Information about the authors

***Oksana A. Gizinger** — Dr. Sci. (Biol.), Professor; address: 8 Miklukho-Maclay street, 117198, Moscow, Russia; ORCID iD: https://orcid.org/0000-0001-9302-0155; eLibrary SPIN-код: 7205-1836; e-mail: OGizinger@gmail.com

Oleg R. Ziganshin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID iD: https://orcid.org/0000-0002-5857-0319; eLibrary SPIN-код: 5339-2533; e-mail: ziganshin_oleg@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 23.07.2021
Принята к публикации: 15.11.2021
Дата публикации: 20.02.2022

Submitted: 23.07.2021
Accepted: 15.11.2021
Published: 20.02.2022