

УДК 616 - 002. 365 – 071

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ РОЖЕЙ

Н. Б. Бекенова¹, А. М. Гржибовский²⁻⁵, Л. А. Муковозова¹

¹Государственный Медицинский Университет города Семей, г. Семей, Казахстан;

²Национальный Институт Общественного Здравоохранения, г. Осло, Норвегия;

³Северный Государственный Медицинский Университет, г. Архангельск, Россия;

⁴Международный Казахско-Турецкий Университет им. Х.А. Ясави, г. Туркестан, Казахстан;

⁵Северо-Восточный Федеральный Университет, г. Якутск, Россия.

Введение. Рожа-распространенное и социально-значимое заболевание, склонная к длительному рецидивирующему течению, в формировании которого не исключается участие дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов.

Цель. Изучить цитокиновый статус у больных рожей в зависимости от характера течения заболевания.

Материалы и методы. Для исследования типа случай-контроль отобрано 90 больных рожей (60 больных первичной рожей и 30 больных рецидивирующей рожей) и 90 здоровых лиц казахской национальности. В плазме крови больных и здоровых лиц были изучены следующие цитокины: провоспалительные-интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-17 А (ИЛ-17А) и противовоспалительные - интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10). Сравнения проводили с помощью критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

Результаты. Уровни ИЛ-1 β и ИЛ-17 А у больных рожей были выше по сравнению с контрольной группой ($p = 0,006$ и $p = 0,004$, соответственно). В то же время содержание ИЛ-10 было статистически значимо ниже, чем у здоровых лиц ($p = 0,004$). Статистически значимых различий по содержанию ИЛ – 4 у больных рожей со здоровыми лицами не выявлено ($p = 0,063$), однако при рецидивирующей роже его уровень был ниже по сравнению с первичной рожей ($p = 0,014$).

Выводы. Нами выявлено, что у больных рожей наблюдается гиперпродукция провоспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-17 А) и гипопродукция противовоспалительного ИЛ-10 по сравнению со здоровыми лицами. При рецидивирующем течении рожи отмечается гипопродукция ИЛ-4 по сравнению с первичной рожей.

Ключевые слова: рожа, цитокины, плазма крови, казахская популяция.

PLASMA CYTOKINES IN ERYSIPELAS

N. B. Bekenova¹, A. M. Grjibovski²⁻⁵, L. A. Mukovozova¹

¹Semey State Medical University, Semey, Kazakhstan;

²Norwegian Institute of Public Health, Oslo, Norway;

³International Kazakh – Turkish University, Turkestan, Kazakhstan;

⁴Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia;

⁵North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia;

Background. Erysipelas is a relatively common and a socially significant disease. The role of pro- and anti-inflammatory cytokines in the development of primary erysipelas or its recurrent course remains understudied.

Aim. To assess blood concentration of cytokines status among primary and recurrent erysipelas as well as among healthy controls.

Исследование выполнено в рамках грантового финансирования «Молекулярно-генетические основы прогнозирования исходов хронических вирусных гепатитов, рожи и бруцеллеза». № Гос. Регистрации 0115РК01852.

Methods. A case-control study. Altogether, 90 patients with erysipelas and 90 controls were studied. All the participants of study were ethnic Kazakhs. In all patients and controls IL-1 β , IL-4, IL-10 and IL-17A cytokines were determined in blood plasma. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney tests with Bonferroni correction.

Results. Patients with erysipelas had higher levels of IL-1 β and IL-17 compared to healthy controls ($P = 0,006$ and $P = 0,004$, respectively). The level of IL-10 was lower in patients with erysipelas than in healthy controls ($P = 0,004$). The differences in IL - 4 in did not reach the level of statistical significance ($P = 0,063$). However, the concentration of IL-4 among patients with recurrent erysipelas was lower than in patients with primary erysipelas ($P = 0,014$).

Conclusions. Our study suggests that there is an overproduction of pro-inflammatory IL-1 β and IL-17A and underproduction of anti-inflammatory IL10 among erysipelas patients while IL4 are lower in patients with recurrent erysipelas than among primary patients among ethnic Kazakh population.

Key words: erysipelas, cytokines, blood plasma, Kazakhs.

ТІЛМЕМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА ЦИТОКИНДЕР ДЕҢГЕЙІ

Н. Б. Бекенова¹, А. М. Гржибовский²⁻⁵, Л. А. Муковозова¹

¹ Семей Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей қ., Қазақстан;

² Қоғамдық Денсаулық сақтау Ұлттық Институты, Осло қ., Норвегия;

³ Солтүстік Мемлекеттік Медициналық Университеті, Архангельск қ., Ресей;

⁴ Х.А. Ясави ат. Халықаралық Қазақ – Түрік Университеті, Түркістан қ., Қазақстан;

⁵ Солтүстік-Шығыс Федералдық университеті, Якутск қ., Ресей.

Кіріспе. Тілме ауруы- кең таралған және әлеуметтік маңызы бар, ағыммен ұзақ қайталанып емделетін қабынуға қарсы цитокиндермен тепе тең болып келетін ауру болып табылады.

Мақсаты. Жұмыстың мақсаты тілме ауруымен ауыратындардың цитокиндік статусын ауру ағымына байланысты зерттеу болып табылады.

Материалдар мен әдістер. Зеттеу бақылау ісі 90 тілме ауруы (60 тілме бірінші рет ауруы және 30 қайталамалы тілме ауруы) және 90 дені сау қазақ ұлтының адамдарының арасында өткізілді. Дені сау және ауру адамдардың қанның сұйықтығында келесі цитокиндер қарастырылды: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-17 А (ИЛ-17А) және интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10).

Нәтижелер. Тілмемен ауыратын ауруларда ИЛ-1 β және ИЛ-17 А дәрежесі бақылау тобына қарағанда жоғарырақ болды ($p = 0,006$, $p = 0,004$). Онымен қатар ИЛ-10 деңгейі сау адамдарға қарағанда төменірек болды ($p = 0,004$). Науқастар мен сау адамдар арасында ИЛ-4 деңгейі бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар болған жоқ ($p = 0,063$). Алайда, ИЛ-4 деңгейі қайталамалы тілме кезінде біріншілік тілмеге қарағанда төменірек болды ($p = 0,014$).

Қортынды. Сонымен, тілмемен ауыратын науқастарда қабыну цитокиндері ИЛ-1 β мен ИЛ-17 А-ның гиперпродукциясы және қабынуға қарсы цитокин ІЛ-10-ның гипопродукция байқалады.

Түйінді сөздер: тілме, цитокиндер, қанның сұйықталуы (плазма), қазақ популяциясы

Библиографическая ссылка:

Бекенова Н. Б., Гржибовский А. М., Муковозова Л. А. Содержание цитокинов у больных рожей // Наука и Здравоохранение. 2015. № 6. С. 55-66.

Bekenova N. B., Grijbovski A. M., Mukovozova L. A. Plasma cytokines in erysipelas. *Nauka i Zdravooхранenie* [Science & Healthcare]. 2015, 6, pp. 55-66.

Бекенова Н. Б., Гржибовский А. М., Муковозова Л. А. Тілмемен ауыратын науқастарда цитокиндер деңгейі // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2015. № 6. Б. 55-66.

Рожа относится к числу инфекционных заболеваний, имеющих социально-экономическую значимость. [29] К особенностям современного течения заболевания относят рост геморрагических форм (61,8%) [14] с последующей медленной репарацией ткани в очаге воспаления, а также развитие различных гнойных осложнений [1, 14]. Однако, вышеуказанная частота встречаемости геморрагических форм рожи (61,8%) не может быть экстраполирована на генеральную совокупность, так как исследования проводились среди больных одного региона. В связи с отсутствием официальной регистрации рожи в настоящее время сложно судить об истинном уровне заболеваемости этой инфекцией. Актуальность рожи определяется также выраженной тенденцией к развитию хронического рецидивирующего течения (30%) [33] с формированием неблагоприятных исходов в виде лимфостаза с последующим ограничением или полной потерей трудоспособности больных [29].

Среди факторов, способствующих рецидивирующему течению рожи, особое значение придают нарастающей сенсибилизации к аллергену стрептококка, формированию L- форм гемолитического стрептококка [5] и множественным изменением различных звеньев системы иммунитета в частности, дисбалансу про- и противовоспалительных цитокинов, а также незавершенному фагоцитозу [30]. В то же время установлено, что в активации и регуляции процессов фагоцитоза ведущее значение имеют цитокины [20].

Известно, что в прогрессировании многих инфекционных заболеваний существенное значение имеют иммунологические механизмы, в частности цитокины [27], типичными представителями которых являются ИЛ-1бета, ИЛ-10, ИЛ-4, ИЛ-17 А, принимающие участие в таких процессах, как воспаление, регенерация и фиброгенез.

Среди прочих цитокинов ИЛ-10 играет ключевую роль в развитии воспалительных реакций, имеющих место, как правило, в патогенезе инфекционных заболеваний. ИЛ-10 - противовоспалительный цитокин,

экспрессируется преимущественно активированными Th-2-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, В-лимфоцитами, основная функция которого заключается в изменении иммунного ответа с Th-1 на Th-2 [18]. Кроме этого, ИЛ-10 ингибирует избыточный синтез провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1 бета, ФНО- α и одновременно активирует Th-2-лимфоциты, которые активно продуцируют ИЛ-4 и тем самым усиливают гуморальный ответ организма. Согласно данным некоторых авторов [18], гиперпродукция ИЛ-10 у больных с различными видами ОРВИ была связана с тяжелыми формами ОРВИ. Особенно высокие концентрации ИЛ-10 наблюдались у больных гриппом H1N1. Roli Saxena с соавт [35] в своих исследованиях установили, что уровень ИЛ-10 повышается с прогрессированием хронических вирусных гепатитов в цирроз. При менингоэнцефалитической форме клещевого энцефалита отмечалось повышение в динамике уровня ИЛ-10 в сыворотке крови, что, по мнению авторов [2] свидетельствует о нарушениях клеточного звена иммунитета при тяжелом течении заболевания.

При ВИЧ-инфекции установлено, что дисбаланс цитокинов, проявляющийся низким содержанием провоспалительного цитокина ИЛ-1 бета на фоне выраженной гиперпродукции противовоспалительного ИЛ-10, сочетался с прогрессированием иммуносупрессии и с дальнейшим развитием оппортунистических инфекций. В то же время, у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС отмечался высокий уровень ИЛ-1 бета [31]. При токсоплазмозе также выявлена зависимость уровня цитокинов от тяжести течения болезни, в частности, установлено, что более тяжелое течение токсоплазмоза сопровождалось высоким содержанием провоспалительного ИЛ-1 бета и противовоспалительного ИЛ-10 [22]. Результаты исследований ИЛ-1бета и ИЛ-10 при острых кишечных инфекциях выявили определенную зависимость между уровнем этих цитокинов и этиологическим фактором. Так, если при тяжелом течении сальмонеллеза определялось повышенное содержание ИЛ-10, то при тяжелом течении

шигеллеза, напротив, его уровень был существенно снижен. В то же время, ИЛ-1 бета при ОКИ наблюдался в низких концентрациях при среднетяжелом течении и имел тенденцию повышения при тяжелых формах сальмонеллеза и острого шигеллеза [21].

Интерлейкин-4-основной противовоспалительный цитокин, главный продукт Th2-клеток, альтернативный интерферону-гамма. Одним из его биологических эффектов является активация В-лимфоцитов [36].

Исследования ИЛ-4 при псевдотуберкулезе у детей показало повышение его уровня в сыворотке крови не только в остром периоде заболевания, но и в период реконвалесценции, несмотря на некоторое снижение его содержания в динамике лечения [4]. Подобные результаты были получены и при исследованиях, проведенных при хронических вирусных гепатитах В и С [19].

Что же касается рожи, то в настоящее время установлено, что повышение концентрации ФНО- α и снижение уровня ИЛ-4 в периоде реконвалесценции свидетельствует о возможности тяжелого и рецидивирующего течения [12]. Ю. Г. Притулина с соавт.[25] обнаружили у больных с буллезной формой рецидивирующей рожи дисбаланс цитокинов, который проявлялся гиперпродукцией как провоспалительных (ФНО- α и ИЛ-1бета), так и противовоспалительного цитокинов (ИЛ-10). По данным Т.А. Исахановой [18], содержание противовоспалительного ИЛ-10 при эритематозной и эритематозно-буллезной формах рожи было сниженным, тогда как уровень ИЛ-4 определялся в более высоких концентрациях. Более того, при роже изучение цитокинового статуса позволяет прогнозировать исход заболевания. Однако, эти данные [12,18] остаются еще крайне противоречивыми.

Интерлейкин-17 А (ИЛ-17А) является представителем семейства Th-17 и был описан относительно недавно [32]. Как провоспалительный цитокин ИЛ-17 А продуцируются Th-17 клетками и играет ключевую роль в развитии местного воспалительного процесса [34]. В ряде работ отмечена вовлеченность ИЛ-17 А в патогенез аутоиммунных, сердечно-сосудистых,

онкологических заболеваний [28]. В настоящее время, многие имеющиеся исследования по ИЛ-17 А и его роли в патогенезе заболеваний, имеют экспериментальный характер, в частности, установлено, что дефицит ИЛ-17 А у мышей приводит к развитию летального исхода при пневмонии [3].

Предполагается, что Th17 во многом определяют иммунитет организма к возбудителям с внеклеточной локализацией. Считают, что кожа и слизистые оболочки являются преимущественными зонами миграции (хоминга) Th17, цитокины которых стимулируют барьерные функции эпителия [3].

На сегодняшний день, в литературных источниках отсутствуют сведения об изучении данных цитокинов у больных рожей в казахской популяции. Также не проводились исследования по определению ИЛ-17А при роже.

Таким образом, дисбаланс цитокинов, проявляющийся гипер- или гипопродукцией про- и противовоспалительных цитокинов, может оказывать влияние на развитие болезни, способствуя более тяжелому течению, и на исход заболевания.

Цель исследования: изучить цитокиновый статус у больных рожей и у здоровых лиц казахской национальности в зависимости от характера течения заболевания.

Задачи исследования: выяснить состояние цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17А) у больных первичной, рецидивирующей рожей и у здоровых лиц.

Материалы и методы

Дизайн исследования - случай-контроль [11]. Объем выборки составил 90 больных рожей и 90 здоровых лиц, у которых рожа была исключена. Набор материала в исследуемой группе проводился на базе Клинической инфекционной больницы г. Семей. Рецидивирующая рожа была диагностирована у 30 из 90 больных рожей, у 60 больных была первичная рожа. Диагноз рожи был поставлен на основании клинических и анамнестических данных согласно коду МКБ-10 (Международная классификация болезней - 10).

Критериями включения в исследуемую группу являлись: больные первичной и

рецидивирующей рожей в возрасте 18-80 лет казахской национальности, эритематозная и эритематозно-буллезные формы заболевания. Критериями исключения считались сопутствующие заболевания: онкологические заболевания, хронические вирусные гепатиты, бруцеллез, иммунодефицитные состояния в анамнезе, заболевания почек, сердечно-сосудистой системы, печени, крови в терминальной стадии и гнойные осложнения рожи в виде абсцесса, флегмоны, некротического фасцита и другие. Данные сопутствующие заболевания могут повлиять на уровень цитокинов.

Контрольная группа была сформирована из лиц, проходивших профилактические осмотры в разных поликлиниках и семейно-врачебных амбулаториях города Семей (СВА): СВА № 1, 2, 3, 9, 11, 16, 17, поликлиника смешанного типа №4, консультативно-диагностическая поликлиника № 3, у которых диагноз рожи был исключен.

Критериями включения для контрольной группы были: лица казахской национальности в возрасте 18- 80 лет, отсутствие в анамнезе заболевания рожей. Критерии исключения аналогичны вышеуказанным критериям исключения в исследуемой группе.

Для оценки цитокинового статуса были определены в плазме крови больных следующие цитокины: провоспалительные-интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-17 А (ИЛ-17А) и противовоспалительные - интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10). Исследование цитокинов проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем Вектор-Бест (Новосибирск, Россия) [23]. Для определения уровня цитокинов у больных рожей производился забор крови в объеме 5 мл в пробирки с ЭДТА в остром периоде заболевания (2-3 день болезни). Исследование было проведено на базе Объединенной учебно-научной лаборатории Государственного медицинского университета г. Семей.

Содержания цитокинов мы сначала сравнивали в трех группах: у больных первичной рожей, у больных рецидивирующей рожей и у здоровых лиц. Далее первичная и

рецидивирующая рожа были объединены в одну общую группу больных рожей (n=90) для сравнения уровня цитокинов у больных со здоровыми лицами. Для определения различий по уровню цитокинов в каждой из подгрупп больных, мы снова разделили больных на две группы, состоящей из 60 больных первичной рожей и 30 больных рецидивирующей рожей.

Учитывая то, что распределение количественных признаков (уровень интерлейкинов) отличалось от нормального, (проверено с помощью критерия Шапиро-Уилка), были применены непараметрические критерии [7,10]. С помощью критерия Краскела – Уоллеса [9] определяли межгрупповые различия в уровне цитокинов. Затем, при наличии статистически значимых различий попарное сравнение групп осуществлялось с помощью критерия Манна - Уитни с поправкой Бонферрони [8]. При попарных сравнениях различия двух сравниваемых величин считались статистически значимыми при $p=0,025$ [8]. Данный уровень значимости использовался потому, что из трех возможных сравнений проводили два: сначала сравнивали группу больных (независимо от течения заболевания) с группой здоровых, а затем среди больных уже проводили сравнения уровней цитокинов в зависимости от течения заболевания. Данные обрабатывали с использованием пакета SPSS Statistics 20.0.

Протокол исследования был разработан и утвержден на заседании Этического комитета ГМУ г. Семей (протокол №2 от 13.11.2013 года). Данное исследование отвечает требованиям Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией (1964 г.) с последующим пересмотром в 2013 году. Все участники исследования были информированы о предстоящих процедурах и у всех было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Результаты. Средний возраст больных был выше по сравнению с контрольной группой. Различий по соотношению мужчин и женщин у больных рожей и контрольной группой не было (таблица 1).

Таблица 1.

Характеристика больных и контрольной группы

Показатели	Больные рожей (n=90)	Здоровые лица (n=90)
Средний возраст (M + SD)	53,94 + 12, 488	45,26 + 12, 934
Различия по соотношению мужчин и женщин		
$\chi^2 = 0, 022$; $p = 0,881$		

Были выявлены статистически значимые различия по содержанию ИЛ-1 β в плазме крови у больных рожей и группой сравнения. Однако, при сравнении уровня ИЛ-17А у

больных первичной и рецидивирующей рожей нами не обнаружено статистически значимых различий (таблица 2).

Таблица 2.

Содержание ИЛ-1 β у больных рожей.

Критерии	Больные первичной рожей (n = 60)	Больные рецидивирующей рожей (n = 30)	Здоровые лица (n = 90)
ИЛ- 1 β	Me = 6. 015 Q ₁ = 3.290 Q ₃ = 8.472	Me = 6. 429 Q ₁ = 4.642 Q ₃ = 8.561	Me = 3. 990 Q ₁ = 2.045 Q ₃ = 8.328
Критерий Краскелла - Уоллеса	H = 8,094; df = 2; p = 0,017		
Критерий Манна - Уитни	Больные рожей и здоровые лица	U = 3095; Z = -2,732; p = 0,006	
	Первичная рожа и рецидивирующая рожа	U = 811; Z = -0,762; p = 0, 446	

Примечание: df - число степеней свободы, p – достигнутый уровень статистической значимости.

Содержание ИЛ-10 у больных рожей было значительно ниже, чем у лиц группы сравнения. По сравнению с первичной рожей при рецидивирующем течении содержание

ИЛ-10 в плазме было выше, однако, без достижения уровня статистической значимости (таблица 3).

Таблица 3.

Содержание ИЛ-10 у больных рожей.

Критерии	Больные первичной рожей (n = 60)	Больные рецидивирующей рожей (n = 30)	Здоровые лица (n = 90)
ИЛ - 10	Me = 5.602 Q ₁ = 4.000 Q ₃ = 7.750	Me = 6.216 Q ₁ = 4.750 Q ₃ = 10.250	Me = 7.586 Q ₁ = 4.140 Q ₃ = 13.888
Критерий Краскелла-Уоллеса	H = 8,806; df = 2; p = 0,012		
Критерий Манна - Уитни	Больные рожей и здоровые лица	U = 3039; Z = -2,895; p = 0,004	
	Первичная рожа и рецидивирующая рожа	U = 770; Z = -1,117; p = 0, 264	

При сравнении содержания ИЛ-4 установлено, что у больных в сравнении со здоровыми лицами различий не выявлено. В то же время сравнение средних значений ИЛ-4 в группе больных первичной рожей с рецидивирующей рожей выявило, что при рецидивирующей роже наблюдался более низкий и статистически значимый уровень ИЛ-4 по сравнению с первичной рожей (таблица 4).

Были выявлены статистически значимые различия по содержанию ИЛ-17 в плазме крови у больных рожей и группой сравнения. У больных рожей его уровень был статистически значимо выше по сравнению со здоровыми лицами. Однако, при сравнении уровня ИЛ-17А у больных первичной и рецидивирующей рожей нами не обнаружено статистически значимых различий (таблица 5).

Таблица 4.

Содержание ИЛ-4 у больных рожей.

Критерии	Больные первичной рожей (n = 60)	Больные рецидивирующей рожей (n = 30)	Здоровые лица (n = 90)
ИЛ- 4	Me = 0.657 Q ₁ = 0.482 Q ₃ = 0.857	Me= 0.523 Q ₁ = 0.185 Q ₃ = 0.761	Me= 0.675 Q ₁ = 0.350 Q ₃ = 0.938
Критерий Краскелла-Уоллеса	H = 9,046; df = 2; p = 0,011		
Критерий Манна - Уитни	Больные рожей и здоровые лица	U = 3401; Z = -1,857; p = 0, 063	
	Первичная рожа и рецидивирующая рожа	U = 613; Z = -2,462; p = 0, 014	

Таблица 5.

Содержание ИЛ-17 А у больных рожей.

Критерии	Больные первичной рожей (n = 60)	Больные рецидивирующей рожей (n = 30)	Здоровые лица (n = 90)
ИЛ- 17 А	Me = 4.537 Q ₁ = 0.159 Q ₃ = 7.780	Me= 5.560 Q ₁ = 3.199 Q ₃ = 6.739	Me = 3.419 Q ₁ = 0.837 Q ₃ = 6.671
Критерий Краскелла-Уоллеса	H = 8,455; df = 2, p = 0,015		
Критерий Манна - Уитни	Больные рожей и здоровые лица	U = 3037; Z = -2,899; p = 0,004	
	Первичная рожа и рецидивирующая рожа	U = 859; Z = -0,355; p = 0,722	

Обсуждение. Установлено, что у больных рожей наблюдается гиперпродукция провоспалительного ИЛ-17 А и гипопродукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10 по сравнению со здоровыми лицами.

Мы рекомендуем читателям рассматривать наши результаты с осторожностью, принимая во внимание потенциальные недостатки дизайна исследования. Прежде всего, уровень цитокинов нами определялся у больных только в остром периоде заболевания. Определение содержания этих цитокинов не только в острый период, но и в период реконвалесценции, было бы более информативным, поскольку в литературных источниках [6, 26, 15, 16] описывается изменение содержания цитокинов в динамике заболевания. Отсутствие различий по содержанию ИЛ-1β, ИЛ-10, ИЛ-17 А у больных первичной и рецидивирующей рожей, возможно, было связано с малым объемом выборки, которая может ограничивать статистическую мощность исследования. Это еще один из недостатков нашего исследования.

Одним из достоинств нашего исследования является то, что исследование было проведено среди этнически однородной популяции-казахов. В дополнение к этому, это первое исследование случай-контроль с определением уровня ИЛ-17 А у больных рожей.

Наши данные не противоречат результатам исследований зарубежных авторов, в которых указывается, что для рожи характерен высокий уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО-α [6, 25, 15] и низкий уровень ИЛ-4 [16]. В период реконвалесценции концентрация провоспалительных цитокинов снижается и повышается уровень ИЛ-4. В нашем исследовании также были выявлены высокая концентрация ИЛ-1 бета, что, по-видимому, носит благоприятный характер, способствуя развитию адаптивного Th-1 (Т-хелперы I типа) клеточно-опосредованного иммунного ответа [5]. По мнению некоторых авторов [5], цитокиновый дисбаланс в виде низких концентраций провоспалительных цитокинов и высокого уровня ИЛ-4 при рецидивирующей

Исследование выполнено в рамках грантового финансирования «Молекулярно-генетические основы прогнозирования исходов хронических вирусных гепатитов, рожи и бруцеллеза». № Гос. Регистрации 0115РК01852.

роже не позволяет сформировать адекватный иммунный ответ и поддерживает воспаление, создавая риск для развития рецидива заболевания [30]. В то же время, М.А. Жаров и соавт. [15] выявили, что уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО- α) при рецидивирующей роже сохранялся высоким на протяжении всей болезни. Однако, выявленные нами статистически значимые различия по уровню ИЛ-4 в виде низких концентраций у больных рецидивирующей рожей, противоречат вышеуказанным мнениям [5, 30]. Но, следует отметить, что уровень данного цитокина у больных рожей значимо не отличалось от здоровых лиц. Следовательно, мы не можем предполагать, что уровень ИЛ-4 у наших больных может влиять на течение заболевания.

Согласно данным авторов [25], уровень ИЛ-10 в буллезном содержимом определялся в высоких концентрациях. В то время, как в нашем исследовании наблюдалась гипопродукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у больных рожей по сравнению с контрольной группой. Возможно, расхождения результатов связано с тем, что в нашем исследовании уровень этого цитокина определялся в плазме крови. Существует мнение, что в случае низкого уровня интерлейкина-10 поддерживается высокая концентрация провоспалительных цитокинов, что приводит к неблагоприятному течению заболевания [13].

При исследовании цитокинового статуса при хроническом тонзиллите, ассоциированным со *S. Pyogenes*, установлен высокий уровень ИЛ-17 А в слюне пациентов в период обострения, с последующим снижением в динамике. Однако его содержание в период реконвалесценции не снизилось до уровня здоровых лиц. Высокий локальный уровень ИЛ-17 А свидетельствует о том, что воспаление сохраняется [19]. Гиперпродукция ИЛ-17 А, выявленная у наших больных, возможно, свидетельствует о неблагоприятном прогнозе заболевания. В современной литературе, к сожалению, не имеется сведений об участии Т-хелперов 17 типа (Th 17) в патогенезе рожи.

Предполагают, что ведущую роль в патогенезе рожи играют клетки Т-хелперов 2

типа (Th-2), что и обуславливает характер клинической картины [5]. Высказано предположение о том, что в остром периоде рожи преобладает активность Th-2, а в период реконвалесценции отмечается преимущественно активность Т-хелперов (Th-1), что создает вероятность рецидивирования или хронизации заболевания [13].

Известно, что в большинстве случаев отношения между Th17 и Th2 имеют конкурентный характер: дифференцировка в направлении Th17 блокирует образование Th2, и наоборот, ИЛ-4 тормозит процессы дифференцировки Th17 [3]. В связи с этим, гиперпродукция ИЛ-17 А в остром периоде, возможно, может иметь положительный эффект, изменяя иммунный ответ с Th 2 на Th 17.

На основании полученных результатов можно предположить, что дисбаланс, проявляющийся разным уровнем цитокинов, возможно, влияет на развитие заболевания. Необходимо в дальнейших исследованиях определение данных цитокинов в динамике заболевания, а также при разных клинических формах заболевания. Определение уровней цитокинов при роже может помочь практическому врачу индивидуально подобрать лечение, что в будущем может значительно сократить рецидивирующие формы заболевания.

Литература:

1. Бала М. А., Рычнев В. Е., Третьякова Н. В. Информативность некоторых иммунологических тестов в прогнозировании рецидивов рожи // Врачебное дело. 1990. № 6. С.118-120.
2. Бедарева Т. Ю. Изменения цитокинового статуса в остром периоде клещевых нейроинфекций у детей // Бюллетень сибирской медицины. 2009. № 1. С.10-14.
3. Белозоров А. П. Т-хелперы-17 - новая субпопуляция эффекторных хелперных CD4+ лимфоцитов // Лабораторная диагностика. 2011. № 1. С. 57-64.
4. Бениова С. Н., Маркелова Е. В. Иммунокоррекция рецидивирующего течения псевдотуберкулеза у детей // Цитокины и воспаление. 2003. № 3. С. 13-17.
5. Бубнова Н. А., Симбирцев А. С., Шатиль М. А., Акинчиц Л. Г., Анохина И. Н. и др. Рожистое воспаление: современный

взгляд на проблему и принципы лечения // Вестник лимфологии. 2010. №. 4. С. 4–13.

6. *Витковский Ю. А., Емельянова А. Н.* Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и содержание провоспалительных цитокинов у больных с буллезно-геморрагической формой рожи // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. №. 2. С.23-25.

7. *Гржибовский А. М.* Типы данных, проверка распределения и описательная статистика // Экология человека. 2008. №. 1. С. 52-58.

8. *Гржибовский А. М.* Анализ количественных данных для двух независимых групп // Экология человека. 2008. №. 2. С. 54-61.

9. *Гржибовский А. М.* Анализ трех и более независимых групп количественных данных // Экология человека. 2008. №. 3. С. 50-58.

10. *Гржибовский А. М.* Выбор статистического критерия для проверки гипотез // Экология человека. 2008. №11. С. 48–57.

11. *Гржибовский А. М. Иванов С. В., Горбатова М. А.* Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и Здоровье. 2015. №. 4. С. 5-17.

12. *Емельянова А. Н., Витковский Ю. А.* Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и содержание провоспалительных цитокинов у больных рожей // Сибирский медицинский журнал. 2012. №. 1. С. 57-59.

13. *Емельянов А. С., Емельянова А. Н., Витковский Ю. А.* Частота аллелей и генотипов полиморфных вариантов генов IL-2 и IL-10 у больных гриппом A/H1N1 // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. 2015. №1. С. 79-82.

14. *Еровиченков А. А., Лиенко А. Б.* Особенности современной клиники, диагностики и лечения рожи // Росс. мед. журнал. 2002. №. 6. С. 40-43.

15. *Жаров М. А., Горницина М. И.* Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных рожей // Современные наукоемкие технологии. 2006. №. 2. С. 89-90.

16. *Жукова Л. И.* Динамика содержания цитокинов сыворотки крови в оценке характера течения рожи // Клиническая лабораторная диагностика. 2010. №. 2. С. 39-42.

17. *Иванов В. В., Шипилов М. В.* Интерлейкин-10 и острые респираторные вирусные инфекции // Здоровье - основа человеческого потенциала-проблемы и пути их решения. 2011. №. 1. С. 101-106.

18. *Исаханова Т. А.* Системная энзимотерапия в комплексном лечении рожи. дис. ...канд.мед.наук. 2009. 125 с.

19. *Красницкая А. С., Боровская Н. А.* Иммунологические аспекты хронического тонзиллита, ассоциированного с вирус Эпштейн–Барра - инфекцией // Фундаментальные исследования. 2012. №. 4-2. С. 299-305.

20. *Маркелова Е. В., Костюшко А. В., Красников В. Е.* Патогенетическая роль нарушений в системе цитокинов при инфекционно-воспалительных заболеваниях // Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. №3. С. 24-29.

21. *Мартынова Н. Н.* Клинико-патогенетическое значение провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) и противовоспалительного интерлейкина-10 у больных сальмонеллезом и острым шигеллезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва., 2007. 24 с.

22. *Нагоев Б. С., Архагов Ю. Ф., Сабанчиева Ж. Х.* Цитокиновый статус у больных с приобретенным токсоплазмозом // Вестник новых медицинских технологий. 2011. №. 4. С. 224-226.

23. *Обухов А. В., Обухов А. А.* Обзор Новосибирского рынка медицинских лабораторно-диагностических тест-систем // Вестник новых медицинских технологий. 2013. №. 3. С. 164-167.

24. *Понежева Ж. Б.* Изучение концентрации цитокинов в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами В, С, В+ С // Успехи современного естествознания. 2004. №. 8. С. 61-62.

25. *Притулина Ю. Г.* Практическая значимость анализа цитокинового профиля при ряде инфекционных заболеваний // Актуальная инфектология. 2014. №.1. С. 40-44.

26. *Ратникова Л. И., Шип С. А.* Современные клинико-лабораторные и гендерные особенности рожи // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. №. 3. С. 19-21.

27. *Симбирцев А. С.* Цитокины – новая система регуляции защитных реакций

организма // Цитокины и воспаление. 2002. №1. С. 9-17.

28. Тугуз А. Р. Ассоциация G197/197A аллелей гена провоспалительного цитокина IL-17A с низкокодифференцированной аденокарциномой при злокачественных новообразованиях женских репродуктивных органов в этнических группах населения Республики Адыгея // Вестник Адыгейского государственного университета. 2012. №3. С. 1-8.

29. Черкасов В. Л. Рожа. Л.: Издательство Медицина, 1986. С.198.

30. Чернышев О. Б., Петров А. В. Демьянов А. В. Иммуноterapia пациентов с рожистым воспалением в остром периоде заболевания // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2009. №. 4. С. 189-200.

31. Юрко Е. В. Характеристика цитокинового обмена у пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ХГС // Міжнародний медичний журнал. 2014. №. 20. С. 72-74.

32. Cho J. et al. IL-17 is essential for host defense against cutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice // The Journal of Clinical Investigation. 2010 Vol. 120(1). P. 1762–1773.

33. Inghammar M., Rasmussen M., Linder A. Recurrent erysipelas - risk factors and clinical presentation // BMC Infectious Diseases. 2014. Vol.14(1). P. 1-6.

34. Rjng P. et al. The IL-17F sequence variant is associated with susceptibility to tuberculosis // Gene. 2013. Vol. 515(1). P. 229–232.

35. Rolly S. et al. Association of interleukin-10 with hepatitis B virus (HBV) mediated disease progression in Indian population // The Indian journal of medical research. 2014. Vol. 139(5). P. 737 - 745.

36. Marie–Claude Sh. et al. Costimulatory signals can selectively modulate cytokine production by subsets of CD4+ T cells // The Journal of Immunology. 1995. Vol. 4(2). P. 1684-1690.

References:

1. Bala M. A., Rychnev V. E., Tret'yakova N. V. Informativnost' nekotorykh immunologicheskikh testov v prognozirovaniі retsidivov rozhi [Informativity of some immunological tests in predicting of erysipelas recurrences]. *Vrachebnoe delo* [Medicine]. 1990. No 6. pp.118-120. [in Russian]

2. Bedareva T. Yu. Izmeneniya tsitokinovogo statusa v ostrom periode kleshchevykh neyroinfektsiy u detey [Changes in status cytokines in the acute period of tick neuroinfections at children]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of the Siberian medicine]. 2009. No 1. pp.10-14. [in Russian]

3. Belozorov A. P. T-khellery-17-novaya subpopulyatsiya effektivnykh khelpernykh CD4+ limfotsitov [T-helper17 — new subpopulation of effector helper CD4+ lymphocytes]. *Laboratorna diagnostika* [Laboratory diagnostics]. 2011. No. 1. pp. 57-64. [in Russian]

4. Beniova S. N., Markelova E. V. Immunokorreksiya retsidivuyushchego techeniya psevdotuberkuleza u detey [Immunocorrection for recurrent flow pseudotuberculosis in children]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation]. 2003. No. 3. pp. 13-17. [in Russian]

5. Bubnova N. A., Simbirtsev A. S., Shatil' M. A., Akinchits L. G., Anokhina I. N., i dr. Rozhistoe vospalenie: sovremennyy vzglyad na problemu i printsipy lecheniya [Erysipelas: a modern view on the issue and the principles of treatment]. *Vestnik limfologii* [Herald of lymphology]. 2010. No. 4. pp. 4-13. [in Russian]

6. Vitkovskiy Yu. A., Emel'yanova A. N. Limfotsitarno-trombotsitarnaya adgeziya i sodержanie provospalitel'nykh tsitokinov u bol'nykh s bulleznno-gemorragicheskoy formoy rozhi [Lymfocyte platelet adhesion and pro-inflammatory cytokines content in patients with bullous and hemorrhagic form of erysipelas]. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal*. [Far Eastern Medical Journal] 2009. No. 2. pp.23-25. [in Russian]

7. Grijbovski A. M. Tipy dannykh, proverka raspredeleniya i opisatel'naya statistika [Data types, control of distribution and descriptivq statistics]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. No. 1. pp. 52-58. [in Russian]

8. Grijbovski A. M. Analiz kolichestvennykh dannykh dlya dvukh nezavisimyykh grupp [Analysis of quantitative data for two independent groups]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology] 2008. No 2. pp. 54-61. [in Russian]

9. Grijbovski A. M. Analiz trekh i bolee nezavisimyykh grupp kolichestvennykh dannykh [Analysis of three and more independent groups of quantitative data]. *Ekologiya cheloveka*

[Human Ecology] 2008. No. 3. pp. 50-58. [in Russian]

10. Grijbovski A. M. Vybora statisticheskogo kriteriya dlya proverki gipotez [Choosing a statistical test for hypothesis testing]. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2008. No.11. pp. 48-57. [in Russian]

11. Grijbovski A. M. Ivanov S. V., Gorbatoва M. A. Issledovaniya tipa «sluchay-kontrol'» v zdravookhraneniі [Case-control studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015. No 4. pp. 5-17. [in Russian]

12. Emel'yanova A. N., Vitkovskiy Yu. A. Limfotsitarno-trombotsitarnaya adgeziya i sodержanie provospalitel'nykh tsitokinov u bol'nykh rozhey [Lymphocyte-platelet adhesion and proinflammatory cytokines contents in patients with erysipelas]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal* [Siberian Medicine journal]. 2012. No. 1. pp.57-59. [in Russian]

13. Emel'yanov A. C., Emel'yanova A. N., Vitkovskiy Yu. A. Chastota alleley i genotipov polimorfnykh variantov genov IL-2 i IL-10 u bol'nykh grippom A/H1N1 [The genetic polymorphism of promoter gene IL 2 (T330G) and its influence on the maintenance of interleukin-2 in blood of patients with the erysipelas]. *ENI Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik* [Zabaikal medical herald]. 2015. No1. pp.79-82. [in Russian]

14. Erovichenkov A. A., Lienko A. B. Osobennosti sovremennoy kliniki, diagnostiki i lecheniya rozhi [Features of modern clinic and diagnostic of erysipelas]. *Ross. med. zhurnal*. [Russian medicine journal]. 2002. No 6. pp.40-43. [in Russian]

15. Zharov M. A., Gornitsina M. I. Soderzhanie provospalitel'nykh tsitokinov v syvorotke krovi bol'nykh rozhey [The content of proinflammatory cytokines in the serum of patients with erysipelas]. *Sovremennye naukoemkie tekhnologii* [Modern high technologies] 2006. No. 2. pp.89-90. [in Russian]

16. Zhukova L. I. Dinamika sodержaniya tsitokinov syvorotki krovi v otsenke kharaktera techeniya rozhi [Dynamics content of blood serum cytokines in assessing the character of erysipelas]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical laboratory diagnostics]. 2010. No. 2. pp. 39-42. [in Russian]

17. Ivanov V. V., Shipilov M. V. Interleukin-10 i ostrye respiratornye virusnye infektsii

[Interleukin-10 and acute respiratory viral infections]. *Zdorov'e-osnova chelovecheskogo potentsiala-problemy i puti ikh resheniya* [Health - the basics of the human potential - problems and solutions]. 2011. No. 1. pp. 101-106. [in Russian]

18. Isakhanova T. A. Sistemnaya enzimoterapiya v kompleksnom lechenii rozhi (kand.diss) [Systemic enzyme therapy in the complex treatment erysipelas. Kand.diss]. 2009, 125 p.

19. Krasnitskaya A. S., Borovskaya N. A. Immunologicheskie aspekty khronicheskogo tonzillita, assotsirovannogo s virus Epshteyn – Barra - infektsiy [Immunological aspects of the chronic tonsillitis associated about the virus Epstein-Barra by the infection]. *Fundamental'nye issledovaniya* [Fundamental research] 2012. No. 4-2. pp. 299-305. [in Russian]

20. Markelova E. V., Kostyushko A. B., Krasnikov B. E. Patogeneticheskaya rol' narusheniy v sisteme tsitokinov pri infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniyakh [Pathogenetic role of the in cytokine system changes at infectious and inflammatory diseases]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* [Pacific Medical Journal]. 2008. No 3. pp. 24-29. [in Russian]

21. Martynova N. N. *Kliniko-patogeneticheskoe znachenie provospalitel'nykh tsitokinov (IL-1 β , IL-6 i FNO- α) i protivovospalitel'nogo interleykina-10 u bol'nykh sal'monellezom i ostrym shigellezom (doct.diss)* [Clinical and pathogenetic significance of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6 and TNF- α) and anti-IL-10 in patients with acute salmonellosis and shigellosis. Doct.diss]. 2007, 24 p.

22. Nagoev B. S., Arkhagov Yu. F., Sabanchieva Zh. Kh. Tsitokinovyy status u bol'nykh s priobretennym toksoplazmozom [Cytokine status at patients with acquired toxoplasmosis]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of new medical technologies]. 2011. No. 4. pp.224-226. [in Russian]

23. Obukhov A. V., Obukhov A. A. Obzor Novosibirskogo rynka meditsinskikh laboratorno-diagnosticheskikh test-sistem [Overview of the Novosibirsk market of medical diagnostic test systems]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of new medical technologies] 2013. No 3. pp. 164-167. [in Russian]

24. Ponezheva Zh. B. Izuchenie kontsentratsii tsitokinov v syvorotke krovi bol'nykh

khronicheskimi virusnymi gepatitami B, C, B+ C [Study of cytokine concentrations in the serum of patients with chronic viral hepatitis B, C and B + C]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [The successes of modern natural science]. 2004. No. 8. pp.61-62. [in Russian]

25. Pritulina Yu. G. Prakticheskaya znachimost' analiza tsitokinovogo profilya pri ryade infektsionnykh zabolevaniy [The practical significance of cytokine profile analysis of in a number of infectious diseases]. *Aktual'naya infektologiya* [Topical infectology]. 2014. No 1. pp. 40-44. [in Russian]

26. Ratnikova L. I., Ship S. A. Sovremennye kliniko-laboratornye i gendernye osobennosti rozhi [Current clinical, laboratory and gender features of erysipelas]. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* [Epidemiology and infection diseases]. 2013. No. 3. pp.19-21. [in Russian]

27. Simbirtsev A. S. Tsitokiny – novaya sistema regulyatsii zashchitnykh reaktsiy organizma [Cytokines - a new system of regulation of defense reactions]. *Tsitokiny i vospalenie* [Cytokines and inflammation]. 2002. No. pp. 9-17. [in Russian]

28. Tuguz A. R. Assotsiatsiya G197/197A alleley gena provospalitel'nogo tsitokina IL-17A s nizkodifferentsirovannoy adenokartsinomoy pri zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh zhenskikh reproduktivnykh organov v etnicheskikh gruppakh naseleniya Respubliki Adygeya [Gene allele association G197/197A of pro-inflammatory cytokine IL-17A with the low-differentiated adenocarcinoma at malignant new growths of the female reproductive organs in ethnic groups of the population of the Adygeya Republic]. *Vestnik Adygeyskogo gosudarstvennogo universiteta* [The bulletin of the

Adyge state university]. 2012. No. 3. pp. 1-8. [in Russian]

29. Cherkasov V. L. *Rozha* [Erysipelas]. Leningrad, Publisher Medicine, 1986, 198 p.

30. Chernyshev O. B. Petrov A. V. Dem'yanov A.V. Immunoterapiya patsientov s rozhistym vospaleniem v ostrom periode zabolevaniya [Immunotherapy of patients with erysipelas at acute disease period]. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta* [Bulletin of St. Petersburg State University]. 2009. No. 4. PP. 189-200. [in Russian]

31. Yurko E. V. Kharakteristika tsitokinovogo obmena u patsientov s ko-infektsiey VICH/KhGS [Characteristic of cytokine metabolism in patients with Hiv/HCV Co-infection]. *Mizhnarodniy medichniy zhurnal* [International Medical Journal]. 2014. No. 20. PP. 72-74. [in Russian]

32. Cho J. et al. IL-17 is essential for host defense against cutaneous *Staphylococcus aureus* infection in mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2010, 1, pp 1762–1773.

33. Inghammar M., Rasmussen M., Linder A. Recurrent erysipelas - risk factors and clinical presentation. *BMC Infectious Diseases*. 2014, 1, pp.1-6.

34. Rjng P. et al. The IL-17F sequence variant is associated with susceptibility to tuberculosis. *Gene*. 2013, 1, pp. 229–232.

35. Rolly S. et al. Association of interleukin-10 with hepatitis B virus (HBV) mediated disease progression in Indian population. *The Indian journal of medical research*. 2014, 5, pp. 737-745.

36. Marie–Claude Sh. et al. Costimulatory signals can selectively modulate cytokine production by subsets of CD4+ T cells. *The Journal of Immunology*. 1995, 2, pp.1684-1690.

Контактная информация:

Бекенова Назира Бекеновна – PhD докторант 3 года обучения по специальности «Медицина» Государственного медицинского университета города Семей.

Почтовый адрес: Восточно-Казахстанская область, 071400, г. Семей, ул. Абая, 103., Государственный медицинский университет города Семей, кафедра неврологии, психиатрии и инфекционных болезней.

E-mail: nazira.bekenova@mail.ru

Телефон: +7 (7222)-35-34-85