

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 2(24)

2020 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования диссертационных исследований по медицинской и биологической отраслям науки (31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован
Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 30.09.20
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 150 экз.
Усл. печ. л. 16,25. Уч.-изд. л. 9,56.
Зак. 250.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины и
экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в КУП
«Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., доцент)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор, зам. гл. редактора), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор), В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор), А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веялкин (к.б.н., доцент), А.В. Воропаева (к.м.н., доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), В.В. Евсеенко (к.п.с.н.), С.В. Зыблева (к.м.н., отв. секретарь), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), И.Н. Коляда (к.м.н.), А.В. Коротаев (к.м.н., доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарич (к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), Я.Л. Навменова (к.м.н., доцент), Э.А. Надыров (к.м.н., доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин (к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная (к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская (к.м.н.), М.Г. Русаленко (к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н., доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), А.Н. Цуканов (к.м.н.), Н.И. Шевченко (к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

Е.Л. Богдан (МЗ РБ, Минск), А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова (д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Д.А. Базыка (д.м.н., профессор, Киев), А.П. Бирюков (д.м.н., профессор, Москва), Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва), А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов (д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск), М.П. Захарченко (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Л.А. Ильин (д.м.н., академик РАМН, Москва), К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов (д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н., Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск), Д.Л. Пиневиц (МЗ РБ, Минск), В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Д. Тронько (д.м.н., профессор, Киев), А.Л. Усс (д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (к.м.н., доцент, Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Е. Шевчук (к.м.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,

ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2020

№ 2(24)

2020

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи

- А.В. Жарикова, Н.В. Лысенкова**
Пути повышения эффективности ведения пациентов с головными болями 5
- С.В. Зыблева, С.Л. Зыблев**
Иммунологические механизмы эффекторного звена системы иммунитета при аллотрансплантации 13
- М.Г. Русаленко, И.Г. Савастеева, С.В. Панкова, В.В. Сукристый**
Пищевое поведение и метаболические нарушения: что первостепенно 25

Медико-биологические проблемы

- Н.Г. Власова**
Концепция репрезентативного лица в системе радиационной защиты: от рекомендаций МКРЗ к практическому применению 33
- С.И. Сычик**
Оценка ингаляционных доз облучения населения и пожарных при лесных пожарах в зоне отчуждения, загрязненной в результате катастрофы на ЧАЭС 40
- В.В. Татчихин**
Факторы риска возникновения рака на слизистой оболочке полости рта 52
- Н.И. Тимохина, Н.Н. Веялкин, Э.А. Надыров, Ю.В. Дворник, Е.В. Цуканова, К.М. Фабушева**
Влияние однократного облучения на образование опухолей в легких мышей линии Af 59
- Д.А. Чечетин**
Адаптивное физическое воспитание детей с нарушением костно-мышечного взаимоотношения позвоночного столба 65

Клиническая медицина

- Ю.А. Волчек, Н.В. Карлович, Е.Г. Сазонова, Т.В. Мохорт**
Оценка распространенности гиперпролактинемии и параметров, ассоциированных с изменением уровня пролактина при хронической болезни почек 72

Reviews and problem articles

- A.V. Zharikova, N.V. Lysenkova**
Ways to increase efficiency of managing patients with headaches 5
- S. Zybleva, S. Zyblev**
The immunologic mechanism of the immune system effector am in the allotransplantation 13
- M.G. Rusalenko, I.G. Savasteeva, S.V. Pankova, V.V. Sukristy**
Dietary behavior and metabolic disorders: what is first 25

Medical-biological problems

- N. Vlasova**
The concept of a representative person in the radiation protection system: from the ICRP recommendations to practical application 33
- S.I. Sychik**
Inhalation dose assessment for public and firefighters in case of forest fires in the exclusion zone contaminated after the Chernobyl catastrophe 40
- V.V. Tatchihin**
Risk factors for oral cavity cancer 52
- N.I. Tsimokhina, N.N. Veyalkina, E.A. Nadyrov, Y.V. Dvornik, E.V. Tsukanova, K.M. Fabusheva**
Effect of single irradiation on the formation of tumors in the lungs of Af mouse 59
- D.A. Chechetin**
Adaptive physical education of children with disorders of the musculoskeletal relationship of the spine 65

Clinical medicine

- Y.A. Volchek, N.V. Karlovich, A.G. Sazonova, T.V. Mokhort**
The assessment of the prevalence of hyperprolactinemia and parameters associated with changes in the level of prolactin in chronic kidney disease 72

- А.Ю. Захарко, Н.П. Митьковская, Т.В. Статкевич, А.С. Подгорная, О.В. Мурашко**
Гипертензивные расстройства беременности и сердечно-сосудистые риски 82
- А.Yu. Zaharko, N.P. Mitkovskaya, T.V. Statkevich, A.S. Podgornaya, O.V. Murashko**
Hypertensive disorders in pregnant women and cardiovascular risks
- С.В. Зыблева, А.Е. Силин, О.А. Сердюкова, Е.С. Тихонова**
Клинико-иммунологические и генетические особенности пациентов с атопическим дерматитом 89
- S.V. Zybleva, A.E. Silin, O.A. Serdyukova, E.S. Tihonova**
Clinical, immunological and genetic characteristics in patients with atopic dermatitis
- Ж.М. Козич, В.Н. Мартинков, Ж.Н. Пугачева, М.Ю. Жандаров, Л.А. Смирнова**
Роль экспрессии CD95, CD56 и иммуногистохимического маркера CD138 в опухолевой прогрессии у пациентов с моноклональной гаммапатией неопределённого значения и солитарной плазматомой у жителей гомельского региона Беларуси 96
- Z.M. Kozich, V.N. Martinkov, Z.N. Pugacheva, M.Y. Zhandarov, L.A. Smirnova**
The role of CD95, CD56 expression, immunohistochemical marker CD138 in tumor progression in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and solitary plasmacytoma in residents of the Gomel region, Belarus
- А.В. Коротаев, А.М. Пристром, Е.П. Науменко, Л.Е. Коротаева, С.Н. Кадол**
Биомаркеры фиброза и воспаления и их связь с патологическим ремоделированием миокарда левого желудочка 102
- A.V. Korotaev, A.M. Pristrom, E.P. Naumenko, L.E. Korotaeva, S.N. Kadol**
Biomarkers of fibrosis and inflammation and their relationship to pathological remodeling of the left ventricular myocardium
- А.А. Маркова, Н.Ю. Горбунова, Н.А. Поздеева**
Сравнительный анализ отдалённых результатов лечения пациентов с закрытоугольной глаукомой с плоской радужкой 110
- A.A. Markova, N.Y. Gorbunova, N.A. Pozdeyeva**
Comparative analysis of long-term results of treatment of patients with angle-closure glaucoma with plateau iris
- Ю.И. Ярец**
Матрикс бактериальной биопленки: цитотоксичность, влияние на пролиферативную активность и степень экспрессии поверхностных маркеров фибробластов 116
- Y. Yarets**
Bacterial biofilm matrix: cytotoxicity, effects on proliferative activity and the degree of expression of fibroblast surface markers

Обмен опытом**Experience exchange**

- К.Н. Бuzдалкин, Н.Г. Власова**
Проблемы оценки доз аварийного облучения оперативного персонала АЭС 125
- K.N. Buzdalkin, N.G. Vlasova**
Problems of emergency radiation doses estimation

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАЦИЕНТОВ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

ГУ «РНПЦ радиационной медицины и экологии человека», г. Гомель, Беларусь

Обследовано 155 пациентов с атопическим дерматитом, разделенные на 2 группы: 1 группа (АД1) – 123 человека с сопутствующей респираторной аллергией (бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз), 2 группа (АД2) – 32 человека без сопутствующей респираторной аллергии. Мутации гена FLG были выявлены у 13 пациентов с атопическим дерматитом (14,61%) и у 3 человек из группы сравнения (5,77%) (отношения шансов 2,83).

В группе АД было выявлено статистически значимое снижение уровня моноцитов, экспрессирующих CD18⁺ и CD11a⁺ рецепторы. Уровень нейтрофилов, экспрессирующих рецептор CD11c⁺, также был снижен в группе пациентов с атопическим дерматитом.

По частоте респираторной патологии группы пациентов с наличием и отсутствием мутаций значимо различались: в группе с мутацией гена FLG частота респираторной патологии была значимо выше ($p=0,001$; Fisher exact, two-tailed). Сравнение групп пациентов по наличию IgE, специфических к респираторным аллергенам, показало, что в группе с наличием мутации FLG сенсibilизация к аллергенам домашней пыли и эпидермальным аллергенам животных встречалась статистически значимо чаще. По частоте выявления IgE, специфических к аллергенам пыльцы злаков и пыльце диких трав, сенсibilизация значимо чаще была в группе без наличия мутации FLG. Таким образом, при лечении пациентов с атопическим дерматитом необходимо учитывать возможность наличия мутаций в гене FLG и уделять пристальное внимание мероприятиям, направленным на элиминацию аллергенов домашней пыли и особенно аллергенов эпидермиса домашних животных.

Ключевые слова: атопический дерматит, рецепторы адгезии, мутация FLG

Введение

На сегодняшний день разработаны актуальные рекомендации по ведению больных с атопическим дерматитом (АД), несмотря на это у части пациентов (5-10%) сохраняется непрерывно-рецидивирующее течение болезни [1]. В этой связи особую актуальность приобретает изучение патогенетических механизмов развития атопического дерматита с целью разработки современных подходов к профилактике обострений.

Ряд авторов отмечает, что нарушение функции кожного барьера является одним из наиболее важных факторов патогенеза атопического дерматита [2, 3]. Нарушение эпидермального барьера способствует проникновению аллергенов через кожу, облег-

чая их взаимодействие с локальными антигенпрезентирующими клетками такими, как клетки Лангерганса или дендритные клетки, с последующим развитием сенсibilизации [4, 5, 6]. Важнейшим фактором, обеспечивающим целостность кожного барьера, является белок филаггрин, кодируемый геном FLG.

Наиболее значимым генетическим фактором риска развития атопического дерматита являются мутации гена FLG. Соотношение шансов в отношении наличия мутаций гена FLG и развития АД оценено метаанализом в диапазоне от 3,12 до 4,78 [7, 8, 9]. Было показано, что герминальные мутации FLG повышают риск развития АД независимо от типа наследования [7, 10].

Атопический дерматит – это неоднородное заболевание, а, скорее, комплекс различных фенотипов заболевания. Недавние исследования классифицировали различные эндотипы АД в зависимости от нескольких факторов. К ним относятся возраст, этническая принадлежность, уровень иммуноглобулина Е (IgE) и наличие мутации FLG [7, 11].

Ряд авторов отмечает, что атопический дерматит, связанный с мутациями FLG, имеет отчетливые клинические признаки: гиперлинейность Пальмера, повышенный риск развития бронхиальной астмы, тяжелую форму герпетического дерматита и аллергическую сенсibilизацию [7, 12]. Этот эндотип также связан с более стойким клиническим течением. В исследованиях было продемонстрировано 6 отдельных субфенотипов АД в детском возрасте, каждый из которых имел различные варианты развития заболевания. Мутации FLG ассоциировались со всеми субфенотипами, но наиболее часто с подгруппой АД с персистирующим характером течения и ранним началом заболевания [7, 12].

Наиболее стойкие эндотипы были связаны с мутациями FLG и имели наибольший риск развития астмы, повышенного уровня IgE и атопического анамнеза [7, 13].

Многочисленные исследования подтверждают, что атопический дерматит, ассоциированный с мутацией гена FLG, связан с более высоким риском поливалентной аллергии и астмы [14, 9, 15, 16].

Тот факт, что АД имеет более ранний возраст начала, чем бронхиальная астма и аллергический ринит, приводит к предположению о причинно-следственной связи, причем атопический дерматит рассматривается как стартовая точка для последующего аллергического марша [17].

В ряде исследований иммунологических параметров у пациентов с наличием мутации FLG продемонстрировано повышение уровня циркулирующих тимических Т-регуляторных лимфоцитов и ограничение экспансии как клеток памяти, так и эффекторных Т-клеток. Мутации гена

FLG также ассоциировались с иммунным дисбалансом между Т-хелперами Th-1, Th-2 и Th-17 при АД [18].

Leitch et al. (2016) установили, что у пациентов с мутацией FLG клетки Лангерганса более зрелые независимо от того, страдают ли они атопическим дерматитом. Кроме того, было показано, что продукты деградации филагтрина, включая цис-изомер урокановой кислоты, снижают экспрессию дендритных клеток и увеличивают продукцию регуляторных Т-клеток [19].

Цель исследования

Изучить клинико-иммунологические и генетические особенности пациентов с атопическим дерматитом и оценить их взаимосвязи с аллергологическими показателями.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 155 пациентов с атопическим дерматитом, которые были направлены для консультации врача-иммунолога в ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (ГУ «РНПЦ РМиЭЧ») Гомель, Республика Беларусь. В зависимости от сопутствующей патологии пациенты с АД были разделены на 2 группы: 1 группа (АД1) – 123 человека с сопутствующей респираторной аллергией (бронхиальная астма, аллергический ринит, поллиноз), 2 группа (АД2) – 32 человека без сопутствующей респираторной аллергии. Группа сравнения представлена 64 здоровыми добровольцами, сопоставимыми по полу и возрасту, не имеющими отягощенного аллергологического анамнеза: 44 женщины (68,75%), 20 мужчин (31,25%), медиана возраста – 35,54 лет. Тяжесть атопического дерматита оценивали при помощи индекса SCORAD [20].

Материалом для исследования служили клетки и сыворотка периферической крови. Иммунологическое обследование включало определение относительного (%) и абсолютного (абс.) содержания лимфоцитов наборами моноклональных анти-

Таблица 1 – Клиническая характеристика сравниваемых групп

Группа	Возраст, лет, М ДИ [-95%;+95%]	Пол, n (%)	SCOARD, балл Me [Q ₁ ; Q ₃]
Всего (n=155)	30,01 [28,30;31,72]	жен – 31 (20,00%) муж – 124 (80,00%)	34,75 [28,00;48,00]
Группа АД1 (n=123)	30,02 [28,03; 32,02]	жен – 99 (80,49%) муж – 24 (19,51%)	34,50 [24,50; 43,00]
Группа АД2 (n=32)	29,97 [26,48; 33,45]	жен – 25 (78,13%) муж – 7 (21,88%)	36,50 [30,00; 55,45]
Сравнение показателей	p=0,872 Mann-Whitney U test	p=0,805 Fisher exact p, two-tailed	p=0,113 Mann-Whitney U test

тел фирм «BeckmanCoulter» (Франция) и «Becton, Dickinson and Company» (США) методом проточной цитофлуориметрии с использованием аппарата BD FACS Canto II (США) со следующими иммунофенотипами: Lym18⁺, Lym11a⁺, Lym11c⁺, Mono18⁺, Mono11a⁺, Mono11c⁺, Neu18⁺, Neu11a⁺, Neu11c⁺. Уровень иммуноглобулина Е определяли иммунотурбодиметрическим методом с помощью автоматического биохимического анализатора «Architect c8000» («Abbott», США).

По клиническим показаниям пациентам определяли в сыворотке крови концентрацию специфических иммуноглобулинов Е (IgE) с помощью иммуноферментного анализа на нитроцеллюлозной мембране (иммуноблот), предназначенного для количественного определения аллерген-специфических IgE-антител в сыворотке крови (RIDA qLineAllergy). Спектр тестируемых аллергенов для каждого пациента подбирался индивидуально на основании анамнеза и особенностей клинических манифестаций.

Образцы ДНК выделяли с использованием набора «ДНК-Сорб В» (Амплисенс, РФ). Молекулярно-генетическое исследование проводили методом анализа одноцепочечного конформационного полиморфизма (SSCP) фрагмента ДНК, полученного в результате полимеразной цепной реакции (ПЦР) со специфическими праймерами FLG-F 5'-TCCCGCCACCCAGCTCC-3' и FLG-R 5'-GTGGCTCTGCTGATGGTGA-3' (ОДО «Праймтех», Беларусь). Электрофорез в 12,5% полиакриламидном геле проводили в камере Multiphor II (GE) с последующей окраской нитратом серебра. Образ-

цы с выявленными мутационными электрофоретическими паттернами подвергали секвенированию. Секвенирующую реакцию осуществляли методом Сенгера как с прямым, так и с обратным праймером на генетическом анализаторе AB 3500 с использованием реагентов из набора для секвенирования ABI PRISM BigDye Terminator v 3.1 ReadyReactionCycleSequencingKit (Applied Biosystems Int.).

Для статистической обработки результатов исследования использовался метод числовых характеристик (Mann-Whitney U Test, Wilcoxon Matched Pairs Test) с оценкой распределения переменных. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, а количественных признаков – в формате: среднее (доверительный интервал) – М [ДИ -95%; +95%] и медиана (интерквартильный размах) – Me [Q₁; Q₃]. Рассчитывали отношение шансов с 95% доверительным интервалом по стандартным формулам. Уровень статистической значимости полученных результатов принят равным или менее 0,05.

Результаты исследования

Мутации гена FLG были выявлены у 13 пациентов с atopическим дерматитом (14,61%) и у 3 человек из группы сравнения (5,77%) (отношения шансов 2,83). Сравнительный анализ уровня лейкоцитов, экспрессирующих рецепторы адгезии, выявил следующие особенности (таблица 2):

В группе АД было выявлено статистически достоверное снижение уровня моноцитов, экспрессирующих CD18⁺ и CD11a⁺

Таблица 2 – Показатели абсолютного и относительного содержания субпопуляций лейкоцитов, экспрессирующих рецепторы адгезии, у пациентов с атопическим дерматитом (АД) и группы сравнения

Показатель	Ед.изм.	Группы		Mann-Whitney U Test, p
		АД	ГС	
Lym18 ⁺	%	57,20 [33,40; 73,80]	61,70 [41,60; 69,50]	0,558
	10 ⁹ кл/л	1,02 [0,71; 1,51]	1,21 [0,92; 1,51]	0,303
Lym11c ⁺	%	13,60 [9,20; 19,75]	13,90 [12,60; 17; 80]	0,675
	10 ⁹ кл/л	0,26 [0,145; 0,40]	0,31 [0,28; 0,36]	0,227
Mon18 ⁺	%	99,30 [98,10; 99,90]	100,00 [99,60; 100,00]	0,001
	10 ⁹ кл/л	0,41 [0,30; 0,58]	0,41 [0,28; 0,54]	0,574
Mon11c ⁺	%	98,05 [96,35; 99,10]	98,90 [98,10; 99,80]	0,020
	10 ⁹ кл/л	0,38 [0,25; 0,51]	0,41 [0,28; 0,54]	0,490
Neu18 ⁺	%	99,50 [98,50; 99,90]	99,85 [99,60; 99,90]	0,004
	10 ⁹ кл/л	3,21 [2,53; 4,24]	2,91 [2,51; 3,49]	0,179
Neu11c ⁺	%	98,50 [96,70; 99,65]	99,55 [98,40; 99,90]	0,044
	10 ⁹ кл/л	3,03 [2,12; 4,15]	2,88 [2,51; 3,38]	0,694

рецепторы. Уровень нейтрофилов, экспрессирующих рецептор CD11c⁺ также был снижен в группе пациентов с атопическим дерматитом.

По частоте респираторной патологии группы пациентов с наличием и отсутствием мутаций статистически значимо различались: в группе с мутацией гена FLG частота респираторной патологии была значимо выше ($p=0,001$; Fisher exact, two-tailed). Результаты анализа иммунологических показателей с учетом наличия мутации гена FLG представлены в таблице 3.

В группе пациентов с мутацией гена FLG значимо снижен абсолютный уровень

субпопуляций Mon18⁺ и Mon11c⁺, а также абсолютный и относительный уровень субпопуляции Neu11c⁺, что свидетельствует о возможном снижении фагоцитарной активности лейкоцитов на этапе адгезии.

Сравнение групп пациентов по наличию IgE, специфических к респираторным аллергенам, показало, что в группе с наличием мутации FLG сенсibilизация к аллергенам домашней пыли и эпидермальным аллергенам животных встречалась статистически значимо чаще (таблица 3). По частоте выявления IgE, специфических к аллергенам пыльцы злаков и пыльце диких трав, сенсibilизация в группе без на-

Таблица 3 – Показатели абсолютного и относительного содержания субпопуляций лейкоцитов, экспрессирующих рецепторы адгезии, у пациентов с атопическим дерматитом с наличием (АД1) и отсутствием аллергической респираторной патологии (АД2)

Показатель	Ед.изм.	АД1	АД2	Mann-Whitney U Test, p
Lym18 ⁺	%	59,60 [31,10; 76,85]	49,20 [36,00; 65,60]	0,716
	10 ⁹ кл/л	1,07 [0,71; 1,55]	1,00 [0,68; 1,32]	0,604
Lym11c ⁺	%	13,15 [8,90; 20,30]	16,00 [11,70; 19,20]	0,298
	10 ⁹ кл/л	0,23 [0,14; 0,39]	0,34 [0,19; 0,42]	0,802
Mon18 ⁺	%	99,15 [97,65; 99,90]	99,50 [98,50; 99,90]	0,452
	10 ⁹ кл/л	0,39 [0,30; 0,53]	0,50 [0,40; 0,72]	0,046
Mon11c ⁺	%	98,40 [96,30; 99,00]	97,75 [96,40; 99,20]	0,672
	10 ⁹ кл/л	0,36 [0,21; 0,47]	0,44 [0,30; 0,61]	0,048
Neu18 ⁺	%	99,40 [98,60; 99,85]	99,70 [98,40; 99,90]	0,324
	10 ⁹ кл/л	3,21 [2,61; 4,23]	3,03 [2,38; 4,44]	0,177
Neu11c ⁺	%	98,70 [97,30; 99,70]	98,50 [96,00; 99,60]	0,039
	10 ⁹ кл/л	3,18 [2,29; 4,24]	2,77 [2,03; 4,12]	0,046

Таблица 4 – Частота сенсibilизации к основным группам аллергенов у пациентов с наличием/отсутствием мутаций гена FLG

Сенсibilизация	Мутация + (14,61%)		Мутация - (85,39%)		p*
	sIgE+	sIgE-	sIgE+	sIgE-	
Сенсibilизация к аллергенам домашней пыли	46,15	53,85	18,42	81,58	0,027
Сенсibilизация к эпидермальным аллергенам	46,15	53,85	19,74	80,26	0,038
Сенсibilизация к пыльце злаков	30,77	69,23	93,42	6,58	0,0001
Сенсibilизация к пыльце деревьев	23,08	76,92	10,53	89,47	0,204
Сенсibilизация к пыльце диких трав	23,08	76,92	100,0	0,0	0,008

Примечание. * Критерий Pearson χ^2 .

личия мутации FLG наблюдалась значительно чаще (таблица 4).

Прямой контакт и взаимодействие клеток между собой осуществляется большой группой макромолекул, называемых адгезинами. Эти молекулы делятся на несколько суперсемейств: 1) молекулы иммуноглобулинового суперсемейства; 2) селектины; 3) интегрины; 4) прочие молекулы. Интегрины являются главными молекулами, опосредующими взаимодействие клеток с межклеточным матриксом. Различают β 1-молекулы (VLA), β -2 молекулы (CD18, CD11a,b,c) и β -3-рецепторы (CD61). Лейкоцитарные β -2-интегрины, взаимодействуя со своими лигандами (молекулы ICAM), способствуют миграции лейкоцитов сквозь стенку сосудов в ткани и далее в очаг воспаления [21]. Снижение количества нейтрофилов и экспрессирующих рецепторы адгезии CD11c⁺ и моноцитов CD11c⁺ и CD18⁺ в период ремиссии atopического дерматита может указывать на сниженную миграционную активность лейкоцитов даже в период клинического благополучия, что может служить обоснованием необходимости проведения курса иммунореабилитации и дальнейшего иммуномониторинга в данной группе пациентов.

В ряде публикаций изучена взаимосвязь мутаций в гене FLG и сенсibilизации пациентов. Установлено, что сочетание мутации гена филаггрина и сенсibilизация к аллергенам кошки значительно усиливают риск развития atopического дерматита в раннем возрасте [22]. Показано, что наличие мутаций R501X и 2282del4 способствует формированию персистирующего течения

atopического дерматита и сенсibilизации к респираторным аллергенам, таким как домашняя пыль, пыльца трав, эпидермис кошки у пациентов с тяжелой формой atopического дерматита [23]. В нашем исследовании в группе с наличием мутации гена FLG также статистически значительно чаще выявлялась подобная сенсibilизация. На основании полученных данных можно сделать вывод, что дефект кожного барьера, ассоциированный с нарушением функции белка филаггрина, влияет на формирование сенсibilизации к ингаляционным аллергенам.

Выводы

Тяжелые клинические проявления atopического дерматита могут развиваться не только вследствие мутаций в гене FLG: исследованные мутации были нами выявлены только у 14,61% пациентов. С другой стороны, наличие мутаций FLG увеличивает риск развития сенсibilизации к таким респираторным аллергенам, как клещи домашней пыли и эпидермальные аллергены животных. В группе пациентов с АД выявлены значимые иммунопатологические изменения, характеризующиеся снижением экспрессии рецепторов адгезии на моноцитах и нейтрофилах, что может приводить к нарушению фагоцитарной активности лейкоцитов и, как следствие, развитию вторичных осложнений при atopическом дерматите. Таким образом, при лечении пациентов с atopическим дерматитом необходимо учитывать возможность наличия мутаций в гене FLG и уделять пристальное внимание мероприятиям, на-

правленным на элиминацию аллергенов домашней пыли и эпидермиса домашних животных. При этом необходим анализ и других причин, способных индуцировать развитие персистирующего течения атопического дерматита.

Библиографический список

1. Novak, N. Advances in atopic dermatitis / N. Novak, D.Y. Leung // *Curr Opin Immunol.* – 2011. – Vol. 23, № 6. – P. 778-783.
2. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations / S. Weidinger [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – Vol. 118, № 1. – P. 214-219.
3. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis / T. Nomura [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – Vol. 119, № 2. – P. 434-440.
4. Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin / L. Kolbe [et al.] // *Skin Res Technol.* – 2001. – Vol. 7, № 2. – P. 73-77.
5. Clinical Severity Correlates with Impaired Barrier in Filaggrin-Related Eczema / I. Nemoto-Hasebe [et al.] // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2009. – Vol. 129, № 3. – P. 682-689.
6. Киндеева, Е.Т. Функциональное состояние кожного барьера у детей с атопическим дерматитом / Е.Т. Киндеева, Е.Е. Варламов, А.Н. Пампура // *Росаллергологический журн.* – 2013. – Т. 1. – С. 52-57.
7. Catherine, D. The role of filaggrin in atopic dermatitis and allergic disease / D. Catherine, D.I. Alan // *Annals of Allergy Asthma & Immunology.* – 2020. – Vol. 124, №1. – P. 36-43.
8. Toward a major risk factor for atopic eczema: meta-analysis of filaggrin polymorphism data / H.I. Baurecht [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2007. – Vol. 120. – P. 1406-1412.
9. Van den Oord, R.A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis / R.A. van den Oord, A. Sheikh // *Br Med J.* – 2009. – Vol. 339. – P. 2433.
10. Maternal filaggrin mutations increase the risk of atopic dermatitis in children: an effect independent of mutation inheritance / J. Esparza-Gordillo [et al.] // *PLoS Genet.* – 2015. – Vol. 11, №3. – P. 11e1005076.
11. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics / T. Czar-nowicki [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2019. – Vol. 143. – P. 1-11.
12. Identification of atopic dermatitis subgroups in children from 2 longitudinal birth cohorts / L. Paternoster [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2018. – Vol. 141. – P. 964-971.
13. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum / P.S. Gao [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2009. – Vol. 124. – P. 507-513.
14. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations / S. Weidinger [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – Vol. 118. – P. 214-219.
15. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study / J. Henderson [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2008. – Vol. 121. – P. 872-877.
16. Irvine, A.D. Fleshing out filaggrin phenotypes / A.D. Irvine // *J Invest Dermatol.* – 2007. – Vol. 127. – P. 504-507.
17. Spergel, J.M. Atopic dermatitis and the atopic march / J.M. Spergel, A.S. Paller // *J Allergy Clin Immunol.* – 2003. – Vol. 112. – P. 118-127.
18. Filaggrin null mutations are associated with altered circulating Tregs in atopic dermatitis / V. Moosbrugger-Martinez [et al.] // *J Cell Mol Med.* – 2019. – Vol. 23. – P. 1288-1299.
19. Filaggrin-null mutations are associated with increased maturation markers on Langerhans cells / C.S. Leitch [et al.] // *J Allergy Clin Immunol.* – 2016. – Vol. 138. – P. 482-490.
20. Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis / L.F. Eichenfield [et al.] // *J Am Acad Dermatol.* – 2003. – Vol. 49, № 6. – P. 1088-1095.

21. Хаитов, Р.М. Физиология иммунитета: Обзор литературы / Р.М. Хаитов // Аллергия, астма и клинич. иммунология. – 2000. – № 2. – С. 3-16.

22. Gene-Environment Interaction in the Onset of Eczema in Infancy: Filaggrin Loss-of-Function Mutations Enhanced by Neonatal

Cat Exposure / H. Bisgaard [et al.] // PLoS Medicine. – 2008. – Vol. 5, № 6. – P. 131.

23. The burden of disease associated with filaggrin mutations: A population-based, longitudinal birth cohort study / J. Henderson [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2008. – Vol. 121, №4. – P. 872-877.

S.V. Zybleva, A.E. Silin, O.A. Serdyukova, E.S. Tihonova

CLINICAL, IMMUNOLOGICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH ATOPIC DERMATITIS

We examined 155 patients with atopic dermatitis and divided them into two groups: Group 1 (AD1) – 123 patients with concomitant respiratory allergies (bronchial asthma, allergic rhinitis, pollinosis), group 2 (AD2) – 32 patients without concomitant respiratory allergies. Mutations in the FLG gene were detected in 13 patients with atopic dermatitis (14,61%) and in 3 patients from the comparison group (5,77%) (odds ratio 2,83).

In the AD group, a statistically significant decrease in the level of monocytes expressing CD18⁺ and CD11a⁺ receptors was revealed. The level of neutrophils expressing the CD11c⁺ receptor also decreased in the group of patients with atopic dermatitis.

In terms of the frequency of respiratory pathology, the groups of patients with and without mutations differed significantly: in the group with the FLG gene mutation, the frequency of respiratory pathology was significantly higher ($p = 0,001$; Fisher exact, two-tailed). Comparison of groups of patients for the presence of specific IgE to respiratory allergens showed that in the group with the FLG mutation, sensitization to house dust allergens and epidermal allergens of animals was statistically significantly more frequent. According to the frequency of detecting specific IgE to allergens of cereal pollen and wild grass pollen, sensitization was significantly more frequent in the group without the FLG mutation. Thus, when treating patients with atopic dermatitis, it is necessary to take into account the possibility of mutations in the FLG gene and pay close attention to measures aimed at eliminating house dust allergens and especially the epidermal allergen of domestic animals.

Key words: *atopic dermatitis, adhesion receptors, FLG mutation*

Поступила 12.08.2020