

ОТЛИЧИЯ В СПЕКТРЕ МИКРОБИОТЫ КОЖИ И ПАРАМЕТРАХ ЛОКАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ОТ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

Сенникова С.В.¹, Топтыгина А.П.^{1,2}, Воропаева Е.А.^{1,3}

¹ ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. Нарушение состава нормальной микробиоты является триггерным, а иногда и этиологическим фактором развития хронических заболеваний кожи, таких как псориаз или экзема. Распознавание микрофлоры кератиноцитами и иммунокомпетентными клетками приводит к продукции антимикробных пептидов, хемокинов и ростовых факторов, что способствует дифференцировке Т-лимфоцитов в аутоагрессивные эффекторы Th1-, Th17- и Th22-типов, реализующие аутоиммунное воспаление в псориатической бляшке. Целью работы было исследование различий в спектре микробиоты кожи и параметров локального иммунитета в капиллярной крови, взятой рядом с очагом воспаления у больных с аутоиммунным (псориаз) и аллергическим (экзема) заболеванием по сравнению с параметрами здоровых людей. Обследованы 24 больных псориазом (группа 1), 20 больных экземой (группа 2) и 20 здоровых взрослых (группа 3). Взятие биологического материала (мазок стерильным сухим тампоном в транспортную систему Amies с активированным углем и взятие капиллярной крови в 2 микроветы по 200 мкл) проводили из очагов воспаления на коже кистей рук у пациентов или из пальца кистей рук у здоровых. Выполняли посевы на диагностические среды, микроскопию с окраской по Граму и идентификацию на микробиологическом анализаторе. Иммунофенотипирование 22 субпопуляций мононуклеаров проводили путем четырехцветного окрашивания цельной капиллярной крови с лизированием эритроцитов и оценкой субпопуляций на проточном цитометре. Цитокины в плазме крови определяли мультиплексным методом. Спектр микрофлоры кожи рук группы 3 был более разнообразным по видовому составу. У пациентов с псориазом и экземой доминировала

Адрес для переписки:

Топтыгина Анна Павловна
ФБУН «Московский научно-исследовательский
институт эпидемиологии и микробиологии имени
Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора
125212, Россия, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.
Тел.: 8 (495) 452-18-01.
Факс: 8 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Address for correspondence:

Anna P. Toptygina
G. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology
and Microbiology
10 Admiral Makarov St
Moscow
125212 Russian Federation
Phone: +7 (495) 452-18-01.
Fax: +7 (495) 452-18-30.
E-mail: toptyginaanna@rambler.ru

Образец цитирования:

С.В. Сенникова, А.П. Топтыгина, Е.А. Воропаева
«Отличия в спектре микробиоты кожи и параметрах
локального иммунитета в очаге воспаления у
дерматологических больных от здоровых людей»
// Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26,
№ 4. С. 477-484.
doi: 10.46235/1028-7221-13086-DIT

© Сенникова С.В. и соавт., 2023
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.V. Sennikova, A.P. Toptygina, E.A. Voropaeva "Differences
in the skin microbiota spectrum and parameters of local
immunity in the areas of inflammation in skin diseases and
healthy people", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 4, pp. 477-484.
doi: 10.46235/1028-7221-13086-DIT

© Sennikova S.V. et al., 2023
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.46235/1028-7221-13086-DIT

кокковая флора, со сдвигом спектра микробиоты в сторону условно патогенных микроорганизмов. Обнаружена активация Т- и В-клеток, продукция провоспалительных цитокинов, цитокинов оси IL-23/IL-17/IL-22 и цитокинов – маркеров повреждения клеток эпителия (IL-25 и IL-33), а также недостаточность противовоспалительных факторов. Выявлены различия в изменениях параметров локального иммунного статуса у больных с аутоиммунным (псориаз) и аллергическим (экзема) заболеваниями, отражающие особенности иммунопатогенеза этих заболеваний.

Ключевые слова: псориаз, экзема, субпопуляции лимфоцитов, цитокины, капиллярная кровь, микробиота

DIFFERENCES IN THE SKIN MICROBIOTA SPECTRUM AND PARAMETERS OF LOCAL IMMUNITY IN THE AREAS OF INFLAMMATION IN SKIN DISEASES AND HEALTHY PEOPLE

Sennikova S.V.^a, Toptygina A.P.^{a, b}, Voropaeva E.A.^{a, c}

^a G. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

^b Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

^c N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Alteration of microbiota composition is a trigger, and, sometimes, an etiological factor in the development of chronic skin diseases, e.g., psoriasis or eczema. Recognition of microflora by keratinocytes and immune cells leads to the production of antimicrobial peptides, chemokines and growth factors, which contribute to the differentiation of T lymphocytes to autoaggressive effector cells of Th1, Th17 and Th22 types that implement autoimmune inflammation in the psoriatic plaque. The aim of our work was to study the differences in the skin microbiota spectrum and the parameters of local immunity in capillary blood taken near the focus of inflammation in patients with autoimmune (psoriasis) and allergic (eczema) diseases compared with the parameters of healthy people. 24 patients with psoriasis (group 1), 20 patients with eczema (group 2) and 20 healthy adults (group 3) were examined. Biological materials were taken, i.e., the smears taken with sterile dry swab to the Amies transport medium with activated carbon, and capillary blood was taken in 2 microvets, 200 µL each) from the foci of inflammation on affected skin from the hands of patients, or from the fingers of healthy people. Inoculations of diagnostic media, microscopy with Gram staining and microbial identification were performed in a microbiological analyzer. Immunophenotyping of 22 subsets of mononuclear cells was performed by four-color staining of capillary blood with erythrocyte lysis and evaluation of subsets by a flow cytometer. Cytokines in blood plasma were determined by multiplex method. The spectrum of hand skin microflora of the group 3 was more diverse in the species composition. In patients with psoriasis and eczema, the coccal flora dominated, with a shift towards pathobionts in the microbiota spectrum. Activation of T and B cells, production of pro-inflammatory cytokines, IL-23/IL-17/IL-22 axis cytokines and cytokines – markers of epithelial cell damage (IL-25 and IL-33), as well as anti-inflammatory factors insufficiency were detected. Differences in changing parameters of the local immune status in patients with autoimmune (psoriasis) and allergic (eczema) diseases were revealed, thus reflecting the distinct features of immunopathogenesis in these diseases.

Keywords: psoriasis, eczema, subsets of lymphocytes, cytokines, capillary blood, microbiota

Введение

В последнее время большое внимание в патогенезе различных заболеваний уделяется микробиоте. Исследования, проводимые в разных областях, показали, что микробиота активно влияет на гомеостаз барьерных тканей и участвует в вос-

палительных реакциях иммунитета. Микробиота в различных сайтах барьерных тканей сильно варьирует. Так, на здоровой коже преобладает четыре типа: *Actinobacteria* (51,8%), *Firmicutes* (24,4%), *Proteobacteria* (16,5%) и *Bacteroidetes* (6,3%). Наиболее распространенными родами являются *Corynebacterium* spp. (22,8% от *Actinobacteria*),

Propionibacterium spp. (23,0% от *Actinobacteria*) и *Staphylococcus* spp. (16,8% от *Firmicutes*) [1].

Нарушение состава нормальной микробиоты является триггерным, а иногда и этиологическим фактором развития некоторых хронических заболеваний кожи. Например, псориаз — это хроническое иммуноассоциированное воспалительное заболевание кожи мультифакториальной природы. Показано, что нарушения в составе кожной микробиоты выступают в качестве основного триггера, запускающего развитие заболевания [2]. Распознавание микрофлоры с помощью Toll-подобных рецепторов кератиноцитами и иммунокомпетентными клетками врожденного иммунитета приводит к продукции антимикробных пептидов, таких как LL37, β -дефенсин и S100A7, а также хемокинов и ростовых факторов [3, 4]. Эти механизмы в норме позволяют противостоять патогенам, но из-за сбоя в регуляции механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, защитные механизмы превращаются в аутоагрессивные [5]. LL37, связываясь с ДНК из разрушенных кератиноцитов, стимулирует плазмациитоидные дендритные клетки к синтезу интерферонов I типа, которые запускают созревание классических дендритных клеток. Те, в свою очередь, презентуют аутоантигены Т-лимфоцитам, которые дифференцируются в аутоагрессивные эффекторы Th1-, Th17- и Th22-типов, реализующие аутоиммунное воспаление в псориатической бляшке. Этим сложным процессом дирижирует система цитокинов. На данный момент считается доказанным, что цитокиновая ось интерлейкинов (IL)-23/IL-17/IL-22 является ведущей в иммунопатогенезе псориаза. Эти цитокины, а также вовлеченные в процесс IFN γ , IL-21 и TNF вызывают активную пролиферацию кератиноцитов, привлекают новые провоспалительные клетки в зону псориатической бляшки, что приводит к утолщению эпидермиса и гиперкератозу, которые и формируют клинические симптомы — красные, зудящие, возвышающиеся над кожей бляшки, покрытые серебристыми чешуйками. Указанные цитокины формируют петлю обратной положительной связи, поддерживающую хроническое воспаление в псориатической бляшке [6].

Другим заболеванием кожи, напрямую связанным с нарушением микробиоты является экзема. Она относится к группе алергодерматозов и является хроническим рецидивирующим заболеванием, характеризующимся полиморфизмом высыпаний [7]. Нарушение микробиоты с преобладанием *S. aureus* и *C. albicans* является

триггером, запускающим воспаление, но затем эти микроорганизмы часто превращаются из антигена в аллерген в результате сенсибилизации и становятся этиологическим фактором экземы [8].

Целью работы было исследование различий в спектре микробиоты кожи и параметров локального иммунитета в капиллярной крови, взятой рядом с очагом воспаления у больных с аутоиммунным (псориаз) и аллергическим (экзема) заболеванием по сравнению с параметрами здоровых людей.

Материалы и методы

В рамках простого сравнительного исследования были обследованы 24 больных (19 мужчин и 5 женщин) с клинически подтвержденным диагнозом ладонно-подошвенный или обыкновенный псориаз с локализацией высыпаний на коже кистей рук легкой и средней степени тяжести — группа 1. Средний возраст пациентов составил 44,85 лет. Для оценки степени тяжести использовали индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index), среднее значение которого составило $11,1 \pm 0,44$ и дерматологический индекс шкалы симптомов (ДИШС), составивший $21,5 \pm 0,53$. В группу 2 вошли 20 больных (14 мужчин, 6 женщин), средний возраст пациентов составил 49,4 года с диагнозом хроническая экзема кожи ладонно-тыльной поверхности кистей рук острой стадии заболевания. Индекс тяжести EASI (Eczema Area and Severity Index) составил $3,21 \pm 0,9$ балла, а ДИШС — $20,05 \pm 0,82$. Критерием включения в группы пациентов было отсутствие использования топических средств в течение 1 месяца. Контрольную группу 3 составили 20 здоровых взрослых (15 мужчин и 5 женщин), средний возраст 46,6 года. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФБУН МНИИЭМ им Г.Н. Габричевского (протокол № 52 от 29.01.2020), обследованные подписывали информированное согласие.

У всех вошедших в исследование людей был взят биологический материал: с площади 1 см² мазок стерильным сухим тампоном с очагов воспаления на коже кистей рук у пациентов или мазок с кожи кистей рук у здоровых обследуемых в транспортную систему Amies с активированным углем (HiMedia, Индия). Также произведено взятие капиллярной крови из пальца руки у здоровых или рядом с очагом воспаления у пациентов в 2 микроветы по 200 мкл (Microvette 200 K3 EDTA).

Для исследования микрофлоры проводили посев исследуемого материала методом ис-

тощающего штриха на 5% кровяной агар с дефибрированной бараньей кровью (Blood Agar Base, Himedia, Индия), маннитно-солевой агар (Himedia, Индия), HiChrome UTI Agar (Himedia, Индия). Для выделения чистой культуры грибов использовался 1,5% декстрозный агар Сабуро (Himedia, Индия). Для выделения анаэробных микроорганизмов использовали агар Шедлера (Himedia, Индия). Посевы инкубировали в термостате в течение 18-24 часов в аэробных и анаэробных условиях. Видовую идентификацию микроорганизмов проводили с использованием микроскопии окрашенных по Граму препаратов чистых культур, дифференциально-диагностических питательных сред и биохимических тест систем. Видовую идентификацию также проводили на микробиологическом анализаторе VastoSCREEN (НПФ «Литех», Россия).

Иммунофенотипирование 19 субпопуляций лимфоцитов и 3 субпопуляций моноцитов проводили путем четырехцветного окрашивания

цельной капиллярной крови с лизированием эритроцитов и оценкой субпопуляций на проточном цитометре BD FACS Canto II, программа сбора и обработки информации FACSDiva (BD, США). Использовали следующие маркеры: CD16-FITC, CD14-PE, CD45PerCP, CD3-FITC, CD16/56-PE, CD4-PerCP, CD8-APC, CD45RA-FITC, CD45R0-PE, CD161-APC, CD25-FITC, CD127-PE, CD249-APC, CXCR5-APC, CD27-FITC, CD1d-PE, CD5-PerCP, CD19-APC (BD Biosciences, США). Цитокины в плазме крови (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23, IL-25, IL-31, IL-33, IFN γ , TNF, sCD40L) определяли мультиплексным методом (MagPix, Bio Rad, США). Полученные результаты подвергли статистическим методам обработки. Уровень $p < 0,05$ считали значимым.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования спектра микробиоты представлены в таблице 1. У больных психо-

ТАБЛИЦА 1. СПЕКТР МИКРОБИОТЫ КОЖИ РУК ИЗ ОЧАГА ВОСПАЛЕНИЯ У ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

TABLE 1. SPECTRUM OF THE HANDS SKIN MICROBIOTA FROM THE FOCUS OF INFLAMMATION IN DERMATOLOGICAL PATIENTS AND HEALTHY PEOPLE

	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
<i>Staphylococcus spp.</i>	50%	55,55%	36,96%
<i>Micrococcus spp.</i>	23,21%	16,67%	13,04%
<i>Acinetobacter spp.</i>	3,57%	0%	4,35%
<i>Bacillus spp.</i>	3,57%	2,78%	8,70%
<i>Corynebacterium spp.</i>	3,57%	5,55%	8,70%
<i>Enterobacterales</i>	3,57%	0%	2,17%
<i>Moraxella spp.</i>	3,57%	2,78%	0%
<i>Actinomyces spp.</i>	1,79%	0%	0%
<i>Cryptococcus spp.</i>	1,79%	0%	0%
<i>Paenibacillus spp.</i>	1,79%	0%	0%
<i>Pseudomonas spp.</i>	1,79%	2,78%	0%
<i>Streptococcus spp.</i>	1,78%	0%	2,17%
<i>Lactobacillus spp.</i>	0%	0%	8,70%
<i>Candida spp.</i>	0%	0%	6,52%
<i>Brachy bacterium spp.</i>	0%	0%	2,18%
<i>Kocuria spp.</i>	0%	0%	2,17%
<i>Neisseria spp.</i>	0%	0%	2,17%
<i>Rothia spp.</i>	0%	5,55%	2,17%
<i>Massilia spp.</i>	0%	2,78%	0%
<i>Microbacterium spp.</i>	0%	2,78%	0%
<i>Propionibacterium spp.</i>	0%	2,78%	0%

ТАБЛИЦА 2. ПАРАМЕТРЫ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В СРАВНЕНИИ СО ЗДОРОВЫМИ (M±SE, %)

TABLE 2. PARAMETERS OF CELLULAR IMMUNITY IN CAPILLARY BLOOD OF DERMATOLOGICAL PATIENTS COMPARED WITH HEALTHY ONES (M±SE, %)

	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
CD45RA ⁺ /CD45RO ⁺	14,17±0,93*	15,77±0,96*	8,06±0,73
CD4 ⁺ CD294 ⁺	1,28±0,11	3,88±0,18*	1,68±0,19
CD25 ⁺ CD127 ⁺ CD4 ⁺	11,45±1,03*	10,04±1,01*	7,93±0,64
CD25 ⁺ CD127 ⁺ CD4 ⁺	9,29±0,58*	7,57±0,47*	5,91±0,36
CD45RO ⁺ CD4 ⁺ CD161 ⁺	15,66±1,47	22,35±1,84*	13,17±1,16
CD19 ⁺	14,69±1,16*	9,50±0,79	9,73±0,76
CD5 ⁺ CD19 ⁺	21,68±2,13*	13,54±0,97	13,33±1,07
CD1d ⁺ CD5 ⁺ CD19 ⁺	9,85±0,81*	7,21±0,69	6,29±0,53
CD27 ⁺ CD19 ⁺	15,79±1,17*	17,69±1,46	20,60±1,48
CD3 ⁺ CD16/56 ⁺	3,90±0,28*	6,91±0,43*	1,13±0,08
CD14 ^{hi} CD16 ⁺	80,67±1,73*	83,03±2,27	86,09±2,56
CD14 ^{lo} CD16 ^{hi}	8,15±0,66*	7,96±0,57*	4,88±0,30
CD14 ⁺ CD16 ^{int}	6,96±0,45*	5,85±0,42*	8,95±0,55

Примечание. * p < 0,05 по сравнению с соответствующим параметром группы здоровых людей.

Note. * p < 0.05 compared with the corresponding parameter of a group of healthy people.

ТАБЛИЦА 3. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ (ПГ/МЛ) В ПЛАЗМЕ КАПИЛЛЯРНОЙ КРОВИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ И ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ

TABLE 3. CONCENTRATION OF CYTOKINES (PG/ML) IN CAPILLARY BLOOD PLASMA OF DERMATOLOGICAL PATIENTS AND HEALTHY PEOPLE

	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	Группа 3 Group 3
IL-1	57,34±4,57*	47,31±3,15*	1,89±0,27
IL-4	15,40±1,31*	17,21±1,43*	2,53±0,31
IL-6	7,44±0,63*	8,15±0,77*	4,13±0,49
IL-10	3,67±0,47	6,73±0,56*	4,24±0,53
IL-17A	5,50±0,44*	8,84±0,63*	1,36±0,17
IL-17F	23,48±2,14*	21,93±2,09*	12,53±1,53
IL-21	55,68±4,23*	49,31±4,94*	7,99±1,11
IL-22	13,19±1,11*	12,63±1,21*	4,52±0,46
IL-23	26,71±2,12*	28,22±2,33*	6,86±0,89
IL-25	4,68±0,38*	5,17±0,42*	1,77±0,23
IL-31	519,40±48,47	697,43±49,12*	571,10±41,78
IL-33	44,19±4,22*	43,76±3,88*	19,22±2,11
IFN γ	16,54±1,39*	11,72±1,47	11,60±1,28
TNF	10,35±0,98*	9,78±0,89*	2,12±0,29
sCD40L	806,89±77,78*	350,64±31,48	340,34±32,13

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

риазом было выделено 56 штаммов микроорганизмов. При этом преобладала кокковая флора: *Staphylococcus* spp. — 50,0% и *Micrococcus* spp. — 23,2%. Выявлен широкий видовой спектр коагулазотрицательных стафилококков, представленных такими видами как: *S. Epidermidis* — 12,37%, *S. Haemolyticus* — 7,25%, *S. Hominis* — 12,35%, *S. Capitis* — 5,52%, а *S. aureus* — только 3,17%, тогда как в группе здоровых — лишь 36,96% были отнесены к *Staphylococcus* spp., при этом выделялись в основном *S. Epidermidis* — 15,4% и другие коагулазотрицательные стафилококки. Известно, что *S. epidermidis* поддерживает гомеостаз кожи и препятствует росту условно патогенного *S. aureus* [11]. Почти в 2 раза чаще в группе 1 встречались *Micrococcus* spp., и, напротив, в 2 раза реже *Bacillus* spp. и *Corynebacterium* spp., чем в группе 3. Похожие результаты были получены группой H.W. Chang, изменения в микробиоте у больных псориазом индуцировали ответ Th17 [12]. Более того, у больных псориазом вообще не были обнаружены *Lactobacillus* spp., *Candida* spp., *Brachy bacterium* spp., *Kocuria* spp., *Neisseria* spp. и *Rothia* spp., составившие в группе здорового контроля 23,91% от состава микробиоты. В то же время, в группе больных псориазом были обнаружены отсутствовавшие в группе здорового контроля *Moraxella* spp., *Actinomyces* spp., *Cryptococcus* spp., *Paenibacillus* spp. и *Pseudomonas* spp., составившие 10,73% от состава микробиоты. В группе больных экземой было выделено 36 штаммов микроорганизмов. Доминировала кокковая флора, представленная *Staphylococcus* spp. — 55,5% и *Micrococcus* spp. — 17,7%, *S. aureus* — 12,6%, что превышало уровень не только здоровых, но и больных псориазом. В группе коагулазотрицательных стафилококков преобладал *S. epidermidis* — 27,8%, в единичных случаях выявлялись *S. haemolyticus*, *S. hominis* и *S. warneri*. *Bacillus* spp. и *Corynebacterium* spp. были снижены по сравнению с группой 3. У отдельных пациентов выявлялись такие условно-патогенные микроорганизмы как *B. cereus*, *Moraxella osloensis*, *Propionibacterium acnes*, *Pseudomonas monteilii*.

В капиллярной крови были оценены 22 субпопуляции мононуклеаров, однако для 9 субпопуляций значимых различий с группой здорового контроля не выявлено. Сопоставление параметров клеточного иммунитета значимо различающихся у больных с псориазом и экземой и здоровых людей представлены в таблице 2. Для некоторых субпопуляций значимые различия с группой здоровых были выявлены в обеих группах больных. Так, обнаружено значимое увеличение субпопуляций лимфоцитов

CD45RA⁺/CD45RO⁺, CD25⁺CD127⁺CD4⁺ (активированные хелперы), CD25⁺CD127⁻CD4⁺ (Treg), CD3⁺CD16/56⁺ (NKT). Первые 2 субпопуляции — это Т-лимфоциты, активно вовлеченные в процесс воспаления. Повышение Treg в обеих группах больных свидетельствует о попытках иммунной системы затормозить воспалительный процесс. В то же время наблюдалось значимое повышение уровней субпопуляций CD19⁺ (В-клетки), CD5⁺CD19⁺ (В1-клетки), CD1d⁺CD5⁺CD19⁺ (Breg) и значимое снижение субпопуляции CD27⁺CD19⁺ (В-клетки памяти) только в группе больных псориазом, а в группе больных экземой уровень этих субпопуляций не отличался от группы здорового контроля. Для группы больных экземой, но не для больных псориазом было характерно значимое увеличение уровней субпопуляций CD4⁺CD294⁺ (Th2) и CD45R0⁺CD4⁺CD161⁺ (Th17), что свидетельствует о вовлечении этих субпопуляций в патогенез экземы. Для моноцитов в обеих группах больных обнаружено значимое повышение уровней субпопуляции CD14^{lo}CD16^{hi} (M2) и значимое снижение уровней CD14⁺CD16^{int} (М-промежуточные). А в группе больных псориазом еще и значимое снижение моноцитов M1 (CD14^{hi}CD16⁻).

Результаты сопоставления цитокинового профиля капиллярной крови больных псориазом, экземой и здоровых людей представлены в таблице 3. Из 15 исследованных цитокинов в группе больных псориазом не отличались от группы здорового контроля только концентрации IL-10 и IL-31. Все остальные цитокины значимо превышали соответствующие показатели группы 3. В группе больных экземой не отличались от параметров группы 3 только IFN γ и sCD40L, тогда как остальные 13 цитокинов значимо превышали контрольные уровни. Эти особенности в профилях цитокинов, видимо, отражают тонкие механизмы иммунопатогенеза исследованных заболеваний. Помимо общей для них воспалительной реакции и повышения провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-23 и TNF, отмечается также повышение цитокинов, секретируемых поврежденными кератиноцитами (IL-25 и IL-33), сигнализирующими о своем повреждении триггерными факторами. Выявляются также некоторые особенности. Так, для аутоиммунного (псориаз) заболевания типичным оказалось отсутствие подъема уровня IL-10 при увеличении количества Treg и Breg, его синтезирующего, что говорит о дефекте регуляторного звена при псориазе [10]. Тогда как при аллерги-

ческом заболевании (экзема) увеличение уровня Treg сопровождалось повышенной продукцией IL-10. Более того, для больных с экземой типичным было отсутствие повышения концентрации IFN γ , так как это цитокин Th1-хелперов, а аллергическое воспаление развивается по Th2- или Th17-типу, чьи цитокины были значимо повышены в этой группе больных. Так, уровень IL-4 в группе больных с экземой превышал уровень контрольной группы в 6,8 раза. Интересно, что у них, но не у больных псориазом, также был повышен уровень IL-31, который отвечает за чувство зуда у аллергических больных, тогда как у больных псориазом за это ощущение отвечает IL-33 [9].

Заключение

Таким образом, удалось показать, что спектр микрофлоры кожи рук обследованных контрольной группы был более разнообразным по видовому

составу – 38,4%, микроорганизмов, представителей нормальной микрофлоры, не выявлялись у пациентов с псориазом и экземой. У пациентов с псориазом и экземой наблюдалось доминирование кокковой флоры, и выявлен сдвиг спектра микробиоты в сторону условно патогенных микроорганизмов, таких как *Acinetobacter* spp., *Enterobacteriales* spp., *Moraxella* spp., *Pseudomonas* spp. При этом дисбиоз кожи у больных сопровождается активацией Т- и В-клеток, продукцией провоспалительных цитокинов, цитокинов оси IL-23/IL-17/IL-22 и цитокинов – маркеров повреждения клеток эпителия (IL-25 и IL-33), а также недостаточностью противовоспалительных факторов (отсутствие повышения концентрации IL-10, несмотря на повышенный уровень Treg и Vreg). Выявлены различия в изменениях параметров локального иммунного статуса у больных с аутоиммунным (псориаз) и аллергическим (экзема) заболеваниями, отражающие особенности иммунопатогенеза этих заболеваний.

Список литературы / References

1. Теличко И.Н., Белоусова И.Э., Хайрутдинов В.Р. Дерматовенерология. Учебник. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 432 с. [Telichko I.N., Belousova I.E., Khairutdinov V.R. Dermatovenereology. Textbook. 3rd ed., rev. and suppl.]. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 432 p.
2. Bodoor K., Al-Qarqaz F., Heis L.A., Alfaqih M.A., Oweis A.O., Almomani R., Obeidat M.A. IL-33/13 Axis and IL-4/31 axis play distinct roles in inflammatory process and itch in psoriasis and atopic dermatitis. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* 2020, Vol. 13, pp. 419-424.
3. Buchau A.S., Gallo R.L. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin. Dermatol.* 2007, Vol. 25, no. 6, pp. 616-624.
4. Chang H.W., Yan D., Singh R., Liu J., Lu X., Ucmak D., Lee K., Afifi L., Fadrosch D., Leech J., Vasquez K.S., Lowe M.M., Rosenblum M.D., Schar Schmidt T., Lynch S.V., Liao W. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome*, 2018, Vol. 6, 154. doi: 10.1186/s40168-018-0533-1.
5. Dainichi T., Kitoh A., Otsuka A., Nakajima S., Nomura T., Kaplan D.H., Kabashima K. The epithelial immune microenvironment (EIME) in atopic dermatitis and psoriasis. *Nat. Immunol.*, 2018, Vol. 19, no. 12, pp. 1286-1298.
6. Goodman W.A., Cooper K.D., McCormick T.S. Regulation generation: the suppressive functions of human regulatory T cells. *Crit. Rev. Immunol.*, 2012, Vol. 32, no. 1, pp. 65-79.
7. Grice E.A., Kong H.H., Conlan S., Deming C.B., Davis J., Young A.C., Bouffard G.G., Blakesley R.W., Murray P.R., Green E.D., Turner M.L., Segre J.A. Topographical and temporal diversity of the human skin microbiome. *Science*, 2009, Vol. 324, no. 5931, pp. 1190-1192.
8. Langan E.A., Griffiths C.E.M., Solbach W., Knobloch J.K., Zillikens D., Thaci D. The role of the microbiome in psoriasis: moving from disease description to treatment selection? *Br. J. Dermatol.*, 2018, Vol. 178, no. 5, pp. 1020-1027.
9. Nakamura Y., Oscherwitz J., Cease K.B., Chan S.M., Muñoz-Planillo R., Hasegawa M., Villaruz A.E., Cheung G.Y., McGavin M.J., Travers J.B., Otto M., Inohara N., Núñez G. Staphylococcus delta-toxin induces allergic skin disease by activating mast cells. *Nature*, 2013, Vol. 503, no. 7476, pp. 397-401.
10. Rendon A., Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, 1475. doi: 10.3390/ijms20061475.

11. Yerushalmi M., Elalouf O., Anderson M., Chandran V. The skin microbiome in psoriatic disease: a systematic review and critical appraisal. *J. Trans. Autoimmun.*, 2019, Vol. 2, 100009. doi: 10.1016/j.jtauto.2019.100009.
12. Zheng Y., Hunt R.L., Villaruz A.E., Fisher E.L., Liu R., Liu Q., Cheung G.Y.C., Li M., Otto M. Commensal *Staphylococcus epidermidis* contributes to skin barrier homeostasis by generating protective ceramides. *Cell Host Microbe*, 2022, Vol. 30, pp. 301-313.

Авторы:

Сенникова С.В. — аспирант лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия

Топтыгина А.П. — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории цитокинов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Россия

Воропаева Е.А. — д.б.н., главный научный сотрудник, руководитель отдела медицинской биотехнологии ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора; профессор кафедры микробиологии и вирусологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Sennikova S.V., Postgraduate Student, Laboratory of Cytokines, G. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Toptygina A.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Head of Laboratory of Cytokines, G. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; Professor, Department of Immunology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Voropaeva E.A., PhD, MD (Biology), Chief Research Associate, Head of the Medical Biotechnology Department, G. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology; Professor, Department of Microbiology and Virology, Faculty of Biology, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation