

ДИНАМИКА ФАКТОРОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ, ЦИТОКИНОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СТРЕПТОДЕРМИЕЙ, МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ

Гизингер О.А.¹, Лакницкая А.О.², Зиганшин О.Р.³

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

² ГБУЗ «Челябинский областной кожно-венерологический диспансер», г. Челябинск, Россия

³ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. Наличие связи между процессами в системе «Перекисное окисление липидов-антиоксидантная защита», изменений в балансе Th1/Th2-иммунного ответа и цитокинов, снижение концентрации интерлейкина 2 (IL-2), уменьшение количества рецепторов к IL-2 на лимфоцитах CD25⁺, нарушение активности ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутазы и каталазы, снижение общего антиоксидантного статуса диктуют необходимость применения в терапии хронической стрептодермии методов комплексного воздействия на все составляющие патологического процесса путем восстановления баланса цитокинов, ликвидации оксидативного стресса и хронического воспалительного очага на поверхности кожных покровов. Группу исследования составили 50 пациентов мужского пола с хронической стрептодермией, длительностью более 2 лет. Средний возраст 32,25±4,23 года, для сравнения использованы показатели здоровых добровольцев на основе информированного согласия. Цель исследования – на основании анализа состояния иммунных факторов, прооксидантного и антиоксидантного статуса предложить метод терапии хронической стрептодермии с применением рекомбинантного IL-2 и лазерного излучения низкой интенсивности. В стандартное лечение входила обработка пораженной поверхности 1%-ным водным раствором хлоргексидина биглюконата, 2%-ная мазь с действующим веществом мупироцин, наружно на область высыпаний, 7 дней, действие на поверхность кожных покровов лазером низкой интенсивности 405±10 нм (синий свет), аппарат «Мустанг» (Москва), регистрационное удостоверение № РЗН 2014/1410 от 06.02.2014 по ТУ 9444-005-720850602008, режим воздействия соответствовал рекомендациям производителя аппарата. Мощность излучения составила 80,0±5,0 мВт, 10 дней и подкожное введение рекомбинантного IL-2 (Ронколейкин®) 500 000 МЕ, разведенного физиологическим раствором с интервалом 24 часа в течение 5 дней. В процессе комплексного лечения с применением рекомбинантного IL-2 и воздействия лазером низкой интенсивности у пациентов с хронической стрептодермией отмечена положительная клиническая динамика, зарегистрированная по данным визуально-аналоговой шкалы, нормализации цитокинового баланса: снижению содержания провоспалительных цитокинов и нормализация антиоксидантного статуса. Таким образом, применение воздействие синего света видимого диапазо-

Адрес для переписки:

Гизингер Оксана Анатольевна
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117049, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8.
Тел.: 8 (919) 319-46-04.
E-mail: OGizinger@gmail.com

Address for correspondence:

Gizinger Oksana A.
Peoples' Friendship University of Russia
117049, Russian Federation, Moscow,
Miklukho-Maclay str., 8.
Phone: 7 (919) 319-46-04.
E-mail: OGizinger@gmail.com

Образец цитирования:

О.А. Гизингер, А.О. Лакницкая, О.Р. Зиганшин
«Динамика факторов антиоксидантной
защиты, цитокинов у пациентов с хронической
стрептодермией, методы коррекции» // Российский
иммунологический журнал, 2021. Т. 24, № 2. С. 337-342.
doi: 10.46235/1028-7221-984-DOA
© Гизингер О.А. и соавт., 2021

For citation:

O.A. Gizinger, A.O. Laknitskaya, O.R. Ziganshin "Dynamics
of antioxidant protection factors, cytokines in patients with
chronic streptoderma, correction methods", Russian Journal
of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2021,
Vol. 24, no. 2, pp. 337-342.
doi: 10.46235/1028-7221-984-DOA
DOI: 10.46235/1028-7221-984-DOA

на с длиной волны $450,0 \pm 10,0$ нм и подкожно раствор рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкин®) 500 000 МЕ является обоснованным в комплексной терапии хронической стрептодермии.

Ключевые слова: цитокины, стрептодермия, супероксиддисмутаза, лазерное излучение низкой интенсивности

DYNAMICS OF ANTIOXIDANT PROTECTION FACTORS, CYTOKINES IN PATIENTS WITH CHRONIC STREPTODERMIA, CORRECTION METHODS

Gizinger O.A.^a, Laknitskaya A.O.^b, Ziganshin O.R.^c

^a Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

^b Regional Dermatovenereologic Dispensary, Chelyabinsk, Russian Federation

^c South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Certain relationships exist between different biological systems, i.e., lipid peroxidation/antioxidant defense system; changing balance of Th1/Th2 immune response and cytokines; a decrease of interleukin 2 (IL-2) concentration; lower number of IL-2 receptors on CD25⁺ lymphocytes, impaired activity of protective antioxidant enzymes (superoxide dismutase and catalase); decreased general antioxidant status. These connections justify an approach to treatment of chronic streptoderma, using combined effects upon all components of the pathological process, by restoring the cytokine balance, eliminating oxidative stress and chronic inflammatory foci on the skin surface. The study group consisted of 50 male patients with chronic streptoderma, lasting for more than 2 years. Average age of the patients was 32.25 ± 4.23 years; for comparison, the indexes of healthy volunteers were used on the basis of informed consent. The aim of the present study was to propose a method for treating chronic streptoderma using recombinant interleukin-2 and low-intensity laser irradiation justified by assessment of immune profile, pro-oxidant and antioxidant status. Standard therapy included local treatment of the affected surface with 1% aqueous solution of chlorhexidine bigluconate; 2% ointment with mupirocin as an active substance, applied to the area of rashes for 7 days; treatment of the skin surface with a low-intensity laser at the wavelength 40 ± 10 nm (blue light) using a Mustang device (Moscow, registration certificate No. RZN 2014/1410 of 06.02.2014), according to technical conditions TU 9444-005-720850602008. The irradiation exposure mode corresponded to recommendations of the device manufacturer. The radiation power was 80.0 ± 5.0 mW, applied for 10 days, along with subcutaneous administration of recombinant IL-2 (Roncoleukin®) 500,000 IU, diluted with saline at the interval of 24 hours for 5 days. Positive clinical dynamics was noted during complex treatment which involved recombinant IL-2 and low-intensity laser exposure in the patients with chronic streptoderma, according to evaluation by a visual analogue scale, normalization of the cytokine balance (decreased contents of pro-inflammatory cytokines), and normalization of antioxidant status. Thus, the use of blue light exposure at the visible range (wavelength of 450.0 ± 10.0 nm) and subcutaneous injections of recombinant IL-2 (Roncoleukin®, 500,000 IU) is a justified method in complex therapy of chronic streptoderma.

Keywords: cytokines, streptoderma, superoxide dismutase, laser irradiation, low intensity

Введение

Иммунные реакции, нарушение баланса факторов прооксидантной и антиоксидантных систем в ответ на действие *S. pyogenes* приводят к формированию иммунодефицитного состояния, изменению качественного и количественного состава форменных элементов крови, нарушению функционально-метаболического статуса фагоцитов [5]. Клинически, данная ситуация вы-

ражается в рецидивировании и хронизации заболевания. Ежегодно появляются данные о патогенетических особенностях стрептодермии, роли факторов врожденного и адаптивного иммунитета в ее патогенезе, и, соответственно, новые подходы к лечению [2]. Сложность состоит в том, что большинство применяемых методов терапии *S. pyogenes* имеет невысокую эффективность по причине роста антибиотикорезистентности. Вышеперечисленные обстоятельства дают осно-

вания к продолжению поиска новых способов и индивидуальных подходов к лечению стрептодермий т.е. с использованием принципа персонализированной терапии и точечного воздействия на патогенетический очаг. Z.T. Cusumano с соавторами отмечено, помимо прямого воздействия на очаг поражения, при стрептодермии необходимо восстанавливать баланс иммунных механизмов путем восстановления содержания цитокинов и ликвидаций оксидативного стресса [3]. Колонизация *S. pyogenes* не дает возможности реализовать его эксклюзию патогена с участием системы Th1, приводя к нарушению кровоснабжения, отеку, активации условно-патогенной или сапрофитной флоры. Ряд авторов свидетельствует об иммунных нарушениях и иммунологической эффективности ИЛ-2 и его рекомбинантного аналога в комплексной терапии стрептодермий. Предполагается, что степень выраженности иммунных дисфункций коррелирует с дисбалансом факторов перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, что негативно отражается на скорости процессов репарации кожных покровов, снижая колонизационную резистентность. Учитывая вышеизложенное, мы полагаем, что наряду с базисными методами антимикробной терапии возможно с успехом применять лазерную терапию с длиной волны 405 ± 10 нм, мощность излучения $80,0\pm 5,0$ мВт, учитывая его противоотечное, противозудное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [4] и рекомбинантный ИЛ-2.

Цель настоящего исследования — на основании анализа состояния иммунных факторов, прооксидантного и антиоксидантного статуса предложить метод терапии хронической стрептодермии с применением рекомбинантного ИЛ-2 и лазерного излучения низкой интенсивности.

Материалы и методы

Настоящее исследование проведено в поликлиническом отделении Челябинского областного клинического кожно-венерологического диспансера (454048, г. Челябинск, ул. Яблочкина, 24). План исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. В основной когорте были 50 обследуемых пациентов мужского пола, подписавших информированное согласие, с хронической стрептодермией, длительностью более 3 лет, в возрасте $32,25\pm 4,23$ года. 50 пациентов с хронической стрептодермией были рандомизированы на 2 группы в зависимости от метода терапии. В первой группе больным ежедневно производилась

обработка пораженной поверхности 1%-ным водным раствором хлоргексидина биглюконата, бесконтактно действие лазером низкой интенсивности 405 ± 10 нм — 10 дней, раствор рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкина®) подкожно 500 000 МЕ № 5 с интервалом 24 часа и 2%-ная мазь мупироцин — 7 дней. Пациентам группы 2 проводилась базовая терапия в виде обработки пораженной поверхности 1%-ным водным раствором хлоргексидина биглюконата в течение 7 дней, 2%-ной мазью мупироцин 7 дней. Всем пациентам до начала исследования и на 7-й день терапии проводили бактериологическое исследование с целью выявления *S. pyogenes* и других патогенных и условно-патогенных микроорганизмов на поверхности воспалительного очага их антибиотикочувствительности в микробиологической лаборатории Челябинского областного клинического кожно-венерологического диспансера. Контрольную (третью группу) составили 50 здоровых мужчин в возрасте $34,12\pm 4,98$ лет, подписавшие согласие на участие в исследовании. Всем участникам исследования проведен забор венозной крови натощак, утром для проведения иммунологических и биохимических исследований в специальные пробирки с ЭДТА. Для оценки боли и субъективных ощущений в области высыпаний использовали визуально-аналоговую шкалу (ВАШ), в первые сутки и на 7-е сутки лечения. Воздействие лазером низкой интенсивности проводили в физиотерапевтическом кабинете с соблюдением правил техники безопасности с использованием аппаратного комплекса «Мустанг» (Москва, Россия), регистрационное удостоверение № РЗН 2014/1410 от 06.02.2014 по ТУ 9444-005-720850602008, режим воздействия соответствовал рекомендациям производителя аппарата. Длина волны 405 ± 10 нм (синий свет), режим работы — непрерывный. Мощность излучения — $80,0\pm 5,0$ мВт, плотность мощности 40 мВт/см² экспозиция $5,0\pm 0,1$ мин.

Определение концентрации ИЛ-2, TNF α , ИЛ-8 в сыворотке крови было проведено с применением соответствующих тест систем на базе клинико-диагностической лаборатории Ситимед (Челябинск, Свердловский проспект, 2). Полученные результаты выражали в пг/мл. Исследование активности супероксиддисмутазы, глутатиона, общего антиоксидантного статуса (ТАС) проведено в ООО «Лаборатория «Гемотест» (сертификат соответствия требованиям ГОСТ Р ИСО 9001-2015, ГОСТ Р ИСО 15189-2015). Статистическая обработка результатов производилась с использованием пакета прикладных сертифицированных

ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ БОЛЕВЫХ ОЩУЩЕНИЙ, СУХОСТИ И ЗУДА КОЖНЫХ ПОКРОВОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СТРЕПТОДЕРМИЕЙ

TABLE 1. LEVEL OF PAIN, DRYNESS AND ITCHING OF THE SKIN IN PATIENTS WITH CHRONIC STREPTODERMA

Показатель визуально-аналоговой шкалы Visual analogue scale	Группа 1 Пациенты со стрептодермией (лазерная терапия + rIL-2) Group 1 Patients with streptoderma (laser therapy + rIL-2)		Группа 2 Пациенты со стрептодермией (стандартная терапия) Group 2 Patients with streptoderma (basic therapy)		Группа 3 Пациенты без стрептодермии Group 3 Patients without streptoderma	
	1-й день лечения 1 st day of treatment	7-й день лечения 7 th day of treatment	1-й день лечения 1 st day of treatment	7-й день лечения 7 th day of treatment	1-й день лечения 1 st day of treatment	7-й день лечения 7 th day of treatment
Баллы ВАШ Indicators of a visual analogue scale	6,1±0,9	3,25±0,14	6,60±0,67	5,20±0,21	0	0
p	$p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05, p_{1-2} \geq 0,05$ (1-й день лечения / 1 st day of treatment) $p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05, p_{1-2} \geq 0,05$ (7-й день лечения / 7 th day of treatment)					

Примечание. p – достоверность различий показателей между группами пациентов до и после лечения и в сравнении с показателями группы пациентов без признаков стрептодермии (группа 3) на 7-й день терапии, рассчитана по критерию Манна–Уитни, различия считаются достоверными и статистически значимыми при $p < 0,05$.

Note. p, reliability of the differences between the groups of patients before and after treatment and in comparison with the indicators of the group of patients without signs of streptodermia (group 3) on the 7th day of therapy, calculated according to the Mann–Whitney test, the differences are considered significant and statistically significant at $p < 0.05$.

программ Statistica 10.0 с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка пациентами состояния с использованием ВАШ показала, что комплексная терапия с применением лазерного излучения низкой интенсивности и рекомбинантного IL-2 (Ронколейкина®) подкожно 500 000 МЕ № 5 приводила к снижению напряженности клинической картины по таким параметрам, как отек, гиперемия, сухость кожных покровов, зуд, наличие сухих корок на поверхности кожи. Отмечено отсутствие достоверных различий по отсутствию выраженности клинических проявлений у пациентов групп 1 и 3, $p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05$ (табл. 1).

Эффективность низкоинтенсивной лазеротерапии подтверждается рядом авторов, свидетельствующих о нормализующем и бактериостатическом эффекте лазера низкой интенсивности с длиной волны 405–420 нм [4], в том числе в работе А.Н. Bashkatov, где показано, что действие лазера низкой интенсивности в интервалах длин волн

405–475 нм снижает болевую чувствительность в облучаемой зоне за счет уменьшения импульсной активности нервных окончаний и конформационных изменений белков потенциал-зависимых натриевых ионных каналов нейролеммы кожных афферентов [1]. Выявленная иммунологическая эффективность комплексной терапии стрептодермии с использованием рекомбинантного IL-2 и механизм коррекции иммунологических нарушений при стрептодермии связаны с восстановлением и ликвидацией дефицита IL-2, стимулирующего иммунный гомеостаз в системе Th1/Th2, снижая концентрацию TNF α , IL-8, устраняя ПОЛ ограничивающий эффект, связанный с оксидативным стрессом на поверхности воспалительного очага при хронической стрептодермии. Таким образом, комплексная терапия пиодермии, этиологическим фактором которой является *S. pyogenes* с использованием лазера низкой интенсивности и рекомбинантного IL-2, способствует нормализации содержания супероксидсмутазы, глутатиона, общего антиоксидантного статуса при данной патологии $p_{1-3} < 0,05, p_{2-3} < 0,05$ (табл. 2).

ТАБЛИЦА 2. ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ЦИТОКИНОВ, ФАКТОРОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ, ОБЩЕГО АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА (TAS) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СТРЕПТОДЕРМИЕЙ

TABLE 2. DYNAMICS OF THE CONCENTRATION OF CYTOKINES, ANTIOXIDANT DEFENSE FACTORS, TOTAL ANTIOXIDANT STATUS (TAS) IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH CHRONIC STREPTODERMA

Концентрации цитокинов, факторов антиоксидантной защиты, общего антиоксидантного статуса (TAS) в сыворотке крови пациентов с хронической стрептодермией Concentration of cytokines, antioxidant defense factors, total antioxidant status (TAS) in the blood serum of patients with chronic streptoderma	Группа 1 Пациенты со стрептодермией (лазерная терапия + rIL-2) Group 1 Patients with streptoderma (laser therapy + rIL-2)		Группа 2 Пациенты со стрептодермией (стандартная терапия) Group 2 Patients with streptoderma (basic therapy)		Группа 3 Пациенты без стрептодермии Group 3 Patients without streptoderma	
	1-й день лечения 1 st day of treatment	7-й день лечения 7 th day of treatment	1-й день лечения 1 st day of treatment	7-й день лечения 7 th day of treatment	1-й день лечения 1 st day of treatment	7-й день лечения 7 th day of treatment
Интерлейкин-2, пг/мл Interleukin 2, pg/ml	1,23±0,76	3,25±0,91	1,25±0,12	1,24±0,09	2,23±0,92	2,45±0,13
Фактор некроза опухоли α, пг/мл TNFα, pg/ml	0,66±0,06	0,88±0,21	0,34±0,19	1,78±0,09	0,76±0,12	0,75±0,16
Интерлейкин-8, пг/мл Interleukin 8, pg/ml	6,56±0,05	1,87±0,21	6,34±0,79	5,78±0,12	1,76±0,10	1,71±0,32
Супероксиддисмутаза, Ед/мл Superoxidedismutase, U/ml	123,05±10,11	263,90±10,43	118,00±10,98	153,90±10,56	255,90±10,23	253,88±10,76
Глутатион, нг/мл Glutathione, ng/ml	24,18±1,45	234,11±10,09	24,17±1,33	595,12±10,67	123,00±10,11	125,11±10,97
Общий антиоксидантный статус, ммоль/л Total antioxidant status (TAS), mmol/l	2,81±0,69	1,84±0,79	2,91±0,72	2,67±0,45	1,98±0,33	1,81±0,23
p	p ₁₋₃ < 0,05, p ₂₋₃ < 0,05, p ₁₋₂ ≥ 0,05 (1-й день лечения / 1 st day of treatment) p ₁₋₃ < 0,05, p ₂₋₃ < 0,05, p ₁₋₂ ≥ 0,05 (7-й день лечения / 7 th day of treatment)					

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

Выводы

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить следующее. У пациентов с хронической стрептодермией, длительностью более 2 лет выявлено угнетение спонтанной продукции сывороточного IL-2 на фоне повышенного синтеза TNFα, IL-8, снижение продуктов антиоксидантной защиты: фермента суперок-

сиддисмутазы, глутатионана фоне повышенного общего антиоксидантного статуса (TAS). Нарушения факторов антиоксидантной защиты, их дисбаланс, выявленный по результатам TAS, свидетельствует об оксидативном стрессе на уровне макроорганизма, связанный с активностью факторов патогенности *S. pyogenes* при хронической стрептодермии. Применение комплексной

схемы обследования и лечения пациентов путем локального воздействия на воспалительный очаг лазером низкой интенсивности с длиной волны 405 ± 10 нм, мощностью излучения $80,0 \pm 5,0$ мВт, плотностью мощности 40 мВт/см² приводит к

нормализации клинической картины, снижению активности оценки пациентами состояния по визуально-аналоговой шкале, восстановлению баланса цитокинов, факторов антиоксидантной защиты и общего антиоксидантного статуса.

Список литературы / References

1. Bashkatov A.N., Genina É.A., Kochubey V.I., Tuchin V.V. Optical properties of the subcutaneous adipose tissue in the spectral range 400-2500 nm. *Opt. Spectrosc.*, 2005, Vol. 99, pp. 836-842.
2. Chriba M., Skellett A.M., Levell N.J. Beclometasone inhaler used to treat pyoderma gangrenosum. *Clin. Exp. Dermatol.*, 2010, Vol. 35, no. 3, pp. 337-338.
3. Cusumano Z.T. Citrulline protects *Streptococcus pyogenes* from acid stress using the arginine deiminase pathway and the F1Fo-ATPase. *J. Bacteriol.*, 2015, Vol. 197, no. 7, pp. 1288-1296.
4. Gizinger O.A., Moskvina S.V., Shemetova M.A. The effect of continuous low-intensity laser irradiation of the red spectrum on the changes in the functional activity and speed of NADPH-oxidase response of human peripheral blood neutrophils. *Problems of Resortology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Education*, 2016, Vol. 93, no. 5, pp. 28-33. (In Russ.)
5. Wagner D.L., Amini L., Wendering D.J., Burkhardt L.-M., Akyüz L., Reinke P., Volk H.-D., Schmueck-Henneresse M. High prevalence of *Streptococcus pyogenes* Cas9-reactive T cells within the adult human population. *Nat. Med.*, 2019, Vol. 25, no. 2, pp. 242-248.

Авторы:

Гизингер О.А. — д.б.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Лакницкая А.О. — врач-дерматовенеролог ГБУЗ «Челябинский областной кожно-венерологический диспансер», г. Челябинск, Россия

Зиганшин О.Р. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Gizinger O.A., PhD, MD (Biology), Professor, Department of Microbiology and Virology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Laknitskaya A.O., Clinical Dermatovenereologist, Regional Dermatovenereologic Dispensary, Chelyabinsk, Russian Federation

Ziganshin O.R., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Dermatovenereology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 11.05.2021
Принята к печати 16.06.2021

Received 11.05.2021
Accepted 16.06.2021