

Анализ данных комплексного обследования выявил у 3 больных хронический гепатит С, у 2 – токсический гепатит, у 4 – язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, у 6 – хроническую ишемическую болезнь сердца, у 3 – артериальную гипертензию, у 2 – нарушения углеводного обмена, связанные с хроническим алкогольным панкреатитом, у 1 – ВИЧ-инфекцию (**рис. 2**).

На злоупотребление алкоголем указало 10 пациентов, из них употребляли алкоголь не реже 1–2 раз в неделю 7 (70%) больных, 3–4 раза в неделю – 3 (30%).

Проведенный нами анализ (в период с 2011 по 2013 г.) свидетельствует об увеличении числа вновь регистрируемых дерматологами случаев заболеваемости ПКП по Краснодарскому краю. Среди больных, страдающих ПКП, преобладали мужчины трудоспособного возраста, жители сельской местности. Выявлена зависимость развития рецидивов, течения и клинических проявлений ПКП от сезонности, индивидуальных особенностей, сопутствующей патологии. Акцентируется внимание, что абсолютное большинство пациентов отмечают обострение заболевания в период интенсивной инсоляции в крае. Отражены показатели биохимического синдрома манифестной ПКП, которые характеризовались повышением общего содержания порфиринов в моче и кале, высоким содержанием трансаминаз в сыворотке крови и сывороточного железа.

С целью профилактики развития дерматоза и его рецидивов необходимо:

- активизировать выявление лиц с нарушенным обменом порфиринов при проведении профилактических медосмотров с последующим профессиональным отбором, рациональным трудоустройством и диспансеризацией;
- рекомендовать консультации смежных специалистов (гастроэнтеролог, гепатолог, инфекционист, эндокринолог, терапевт, невропатолог);

- проводить профилактические курсы лечения больным ПКП 2 раза в год в весенне-осенний период;
- использовать фотопротекцию;
- проводить тематическую информационную работу по профилактике алкоголизма и гепатитов как провоцирующих факторов развития ПКП.

Таким образом, совершенствование комплекса диагностических, лечебно-профилактических мероприятий, стандартизации диспансерного наблюдения позволит ограничить распространенность ПКП и достигнуть стойкой ремиссии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Комарова Л.А., Кирьянова В.В. *Применение ультрафиолетового излучения в физиотерапии и косметологии*. СПб.: СПб. МАПО; 2006.
- [Komarova L.A., Kiryanova V.V. *Application of ultraviolet radiation in physiotherapy and cosmetology*. St. Petersburg: Publishing House St. Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education; 2006]. (in Russian)
2. Wickliffe J.K., Abdel-Rahman S.Z., Lee C., Kormos-Hallberg C., Sood G., Rondelli C.M., et al. CYP1A2*1F and GSTM1 alleles are associated with susceptibility to porphyria cutanea tarda. *Mol. Med.* 2011; 17(3–4): 241–7. doi: 10.2119/molmed.2010.00130.
3. Balwani M., Desnick R.J. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Hematol. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2012; 2012: 19–27.
4. Чашин А.Ю., Кузнецова Н.П. Роль гепатита С в патогенезе поздней кожной порфирии. Тезисы 2-го Форума медицины и красоты организованный Национальным альянсом дерматологов и косметологов, Москва 24–26 ноября 2009 г. М., 2009.
- [Chashchin A.Yu., Kuznetsova N.P. The role of hepatitis C in the pathogenesis of late cutaneous porphyria. In: Abstracts of the 2nd Forum of medicine and beauty organised by the National Alliance of dermatologists and cosmetologists, Moscow, 24–26 November 2009. Moscow; 2009]. (in Russian)
5. Тлиш М.М., Кузнецова Т.Г., Сычева Н.Л. Поздняя кожная порфирия: причины запоздалой диагностики дерматоза. *Клиническая дерматология и венерология*. 2014; 5: 92–7.
- [Tlish M.M., Kuznetsova T.G., Sycheva N.L. Late cutaneous porphyria: causes delayed diagnosis of dermatosis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2014; 5: 92–7]. (in Russian)

Поступила 21.05.15

Received 21.05.15

© СОРМОЛОТОВА И.Н., БИШАРОВА А.С., 2015

УДК 616.5-002-056.43-053.2-092:612.6.05

Полиморфизм генов цитокинов и гена биотрансформации ксенобиотиков в группах больных атопическим дерматитом и здоровых детей Забайкальского края

Сормолотова И.Н.¹, Бишарова А.С.²

¹ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, 672090, г. Чита, Россия; ²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, 125993, г. Москва, Россия

Атопический дерматит одно из наиболее частых и тяжелых заболеваний кожи. Реализация генетической предрасположенности осуществляется при сочетании действия генов и средовых факторов риска. В рамках настоящей работы изучены полиморфные локусы цитокинов IL-4 C-589T, IL-10 G-1082A, IL-10 C-592A, TNFα G-308A, IL-17a G-197A и гена биотрансформации ксенобиотиков GSTP1 Ile105Val (A-G).

Ключевые слова: атопический дерматит; полиморфизм генов.

Для цитирования: Сормолотова И.Н., Бишарова А.С. Полиморфизм генов цитокинов и гена биотрансформации ксенобиотиков в группах больных атопическим дерматитом и здоровых детей Забайкальского края. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(5): 45–48.

DISTRIBUTION OF GENE ALLELE TRANSFORMATIONS IN CHILDREN WITH ATOPIC DERMATITIS, RESIDENTS OF THE TRANSBAIKAL TERRITORY

Sormolotova I.N.¹, Bisharova A.S.²¹Chita State Medical Academy, 672090, Chita, Russia; ²Russian Medical Upgrading Academy, 125993, Moscow, Russia

Atopic dermatitis is one of the most incident and severe diseases of the skin. The genetic liability is realized under the effects of cooperative activity of genes and environmental risk factors. Cytokine polymorphic locuses IL-4 C-589T, IL-10 G-1082A, IL-10 C-592A, TNF α G-308A, IL-17a G-197A and of xenobiotic biotransformation gene GSTP1 Ile105Val (A-G) are studied.

Key words: atopic dermatitis; gene polymorphism.

Citation: Sormolotova I.N., Bisharova A.S. Distribution of gene allele transformations in children with atopic dermatitis, residents of the Transbaikal Territory. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2015; 18(5): 45-48. (in Russian)

Целью исследования явилось изучение характера распределения аллельных вариантов генов цитокинов и гена биотрансформации ксенобиотиков среди больных atopическим дерматитом (АД) и среди здоровых детей.

В настоящее время не вызывает сомнений значительная роль генетических факторов в развитии АД. Данная патология относится к многофакторным заболеваниям и обусловлена сочетанием аллелей нескольких генов. В то же время высокая значимость генетической предрасположенности не означает обязательного развития заболевания, реализация которого достигается при сочетании аддитивного воздействия генов и средовых факторов риска [1]. Характеристика генетического фона, лежащего в основе реализации АД, является проблемой, поскольку при этой комплексной патологии наблюдается высокий уровень генетической гетерогенности и генетических взаимодействий, а механизмы генетической предрасположенности не вполне ясны. Генетические полиморфизмы могут в некоторых ситуациях вызывать изменения в белке или его экспрессии, что приводит к изменениям во врожденном и приобретенном иммунитете [2, 6].

Анализ ассоциаций заболевания с полиморфными вариантами генов-кандидатов, является составной частью молекулярно-генетических исследований и создает предпосылки для более точного понимания тех биологических механизмов, которые лежат в основе патологического процесса.

Материалы и методы

Для выявления различий в полиморфизме исследуемых генов проведено генетическое тестирование 42 детей с АД (20 мальчиков и 22 девочки) в возрасте от 8 до 16 лет). Средние показатели индекса SCORAD $36,8 \pm 11,4$. Контрольную группу составили 100 здоровых детей (46 мальчиков и 54 девочки) в возрасте от 8 до 16 лет. Выявление мутаций проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с аллель-специфичными праймерами SNP-экспресс-РВ (НПФ «Литех», Москва). Полученные

данные обработаны с применением программы SPSS 10.0 и определением статистической значимости различий при $p < 0,05$. При сравнении частот генотипов применяли стандартный критерий χ^2 -Пирсона. При условии, когда объем выборки не превышал 5 случаев, использовали χ^2 -критерий с поправкой Йейтса. Отношение шансов (OR) подсчитывали по методу Woolf с 95% доверительным интервалом (CI).

Результаты и обсуждение

Цитокины являются медиаторами межклеточных взаимодействий при иммунном ответе, гемопоэзе и воспалении. Так IL-10 служит важным регулятором иммунного ответа, обеспечивая реализацию ряда биологических эффектов Th2-клеток, способствующих развитию гуморальной составляющей иммунного ответа и аллергической реактивности организма. Полиморфный маркер G-1082A гена *IL-10* ассоциирован с регуляцией экспрессии гена *IL-10*. В нашем исследовании выявлены значимые различия в носительстве аномального генотипа А/А (6,8% против 3%; $\chi^2 = 6,585$; $p < 0,05$) в группе детей с АД по сравнению с контрольной группой. Исходя из расчета показателя OR носительство генотипа IL-10 G-1082AA ассоциировано с увеличенным риском развития АД по сравнению генотипом IL-10 G-1082 GG (OR_{AA} = 2,37; 95% CI 1,14–4,93). Риск развития АД у аномальных гомозигот в 1,33 раз выше, чем у детей с нормальным генотипом (см. таблицу; рис. 1).

Биологические эффекты TNF α разнообразны, их выраженность зависит от концентрации. Основными свойствами являются: стимуляция продукции IL-1, IL-6 и процессов адгезии, антителообразования В-клетками, стимуляция Т- и НК-клеток [5]. Проведено достаточно много исследований промоторной области TNF α G-308A. А.В. Карпова [3] указывает на повышение частоты встречаемости аномального генотипа А/А при АД. В то же время вариант длительного тяжелого течения АД ассоциируется с наличием в геноме пациента аллели G и генотипа GG в позиции G-308A [3]. В нашем исследовании выявлены значимые различия в полиморфизме TNF α G-308A, чаще выявляющийся аномальный генотип А/А у здоровых детей (18 против 15,9% у детей с АД). Генотип TNF α G-308 GG встречается чаще у детей с АД (18,2 против 2%) $\chi^2 = 12,462$; $p < 0,002$) (см. таблицу; рис. 1). По показателю OR носительство генотипа А/А гена *TNF α* в позиции G308 A

Сведения об авторах:

Сормолотова Ирина Николаевна, кандидат мед. наук (isorm@yandex.ru); Бишарова Анастасия Сергеевна, кандидат мед. наук (abisharova@yandex.ru).

Corresponding author:

Bisharova Anastasia, MD, PhD (abisharova@yandex.ru).

Частота полиморфных маркеров генов интерлейкинов и фермента биотрансформации в контрольной группе ($n = 100$) и в группе детей с АД ($n = 44$) (в %)

Ген	Аллель	Дети с АД	Контроль	Генотип	Дети с АД	Контроль
GSTP	A	69,3	80,5**	AA	AA	66
105 (A-G)	G	30,7**	19,5	AG	38,6*	29
				GG	11,4*	5
TNF α	G	51,1	42	GG	18,2***	2
G308-A	A	48,9	58	GA	65,9	80***
				AA	15,9***	18
IL-17A	G	51,1	50	GG	2,3	
G197-A	A	48,9	50	GA	97,7	100
				AA	-	-
IL-10	G	68,2	63,5	GG	43,2*	30
				GA	50	67*
G1082-A	A	31,8	36,5	AA	6,8*	3
				GA	50	67*
IL-4	C	62,5	64,5	CC	38,6	39
				CT	47,7	51
C589-T	T	37,5	35,5	TT	13,6	10

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,03$; *** – $p < 0,001$.

не связано с риском развития АД, в то же время носительство «дикого» генотипа GG повышает риск развития заболевания в 12,7 раз ($OR_{AA} = 0,86$; 95% CI 0,33–2,24 против 10,89; 95% CI 2,21–53,71).

В исследовании последних лет описана третья линия эффекторных клеток – Th17-клетки, которые антагонистически воздействуют своими цитокинами на клеточные линии Th1 и Th2, экспрессируя цитокины семейства IL-17 [8]. Th17-клетки вовлекаются в иммунный ответ при бактериальном заражении и патогенетически связаны с развитием хронических воспалительных заболеваний. IL-17A является защитой от внеклеточных патогенов и часто ассоциируется с различными аутоиммунными процессами и аллергическими реакциями [4, 10]. В нашем исследовании генотипирование ДНК детей обеих групп выявило гетерозиготное носительство аллеля A у 100% детей в контрольной группе и у 97,7% детей с АД (рис. 2). Нормальные гомозиготы не выявлены ни в одной группе, аномальные только у 2,3% детей с АД (см. таблицу; рис. 1). Достаточно много работ посвящено исследованию промоторной области IL-17a G-197A [4, 9, 10]. В источниках литературы мы не встретили указаний на столь высокое (97–100%) носительство генотипа G/A в популяциях. По-видимому наличие гетерозиготного генотипа является генетической особенностью коренных жителей Забайкальского края.

IL-4 участвует во множестве иммунных реакций и может провоцировать развитие аллергических реакций за счет усиления выработки IgE. В то же время он повышает цитокинетическую активность макрофагов, способствует миграции в очаг воспаления нейтрофилов, усиливает выработку колониестимулирующих факторов. Выявлены различия в носительстве аллеля T IL-4 C589T (37,5% против

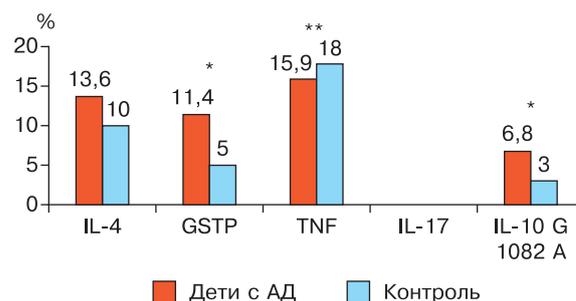


Рис. 1. Носительство аномальных гомозиготных вариантов GSTP1 Ile105Val (A-G), IL-4 C-589T, IL-10 G-1082A, TNF α G-308A, IL-17a G-197A у детей с АД и здоровых детей (в %).

35,5%) и генотипа TT IL-4 C589T (13,6% против 10%) в группе детей с АД по сравнению с контрольной группой (см. таблицу; рис. 1). Различия статистически незначимы ($p > 0,05$).

Реализация генетической предрасположенности осуществляется при сочетании действия генов и средовых факторов риска [2]. В процессе эволюции организм выработал определенные механизмы адаптации к воздействию токсичных экзогенных и эндогенных веществ, суть которых сводится к процессам биотрансформации с участием ферментов ксенобиотиков. Из ферментов наиболее широким спектром действия обладают глутатион-S-трансферазы (GST), являющиеся важным компонентом антиоксидантной защиты клетки. Гены ферментов биотрансформации рассматривают как источники в формировании атопии и аутоиммунных реакций. Так, в исследовании О.Г. Сафроновой [7] указано, что гетерозиготность по варианту GSTP1 Ile105Val является протективным фактором в отношении развития АД. В то же время участие глутатион-S-трансфераз в воспалительных и аллергических реакциях остаются малоизученными. В нашем исследовании проведен анализ промоторного участка гена GSTP1 Ile105Val (A-G), кодирующего глутатион-S-трансферазу $\pi 1$. Выявлены статистически значимые различия в носительстве аллеля G GSTP1 Ile105Val (30,7% против 19,5%; $\chi^2 = 7,009$; $p < 0,01$) и генотипа GSTP1 Ile105Val GG (11,4% против 5%; $\chi^2 = 6,68$; $p < 0,05$) в группе детей с АД по сравнению с контрольной группой (см. таблицу; рис. 1). Исходя из расчета показателя OR, носительство аллеля GSTP1 Ile105Val G и генотипа GSTP1 Ile105Val GG ассоциировано с увеличен-

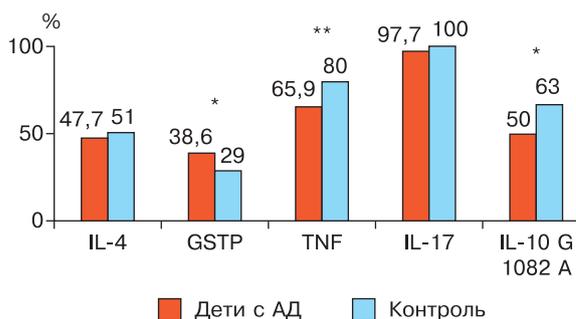


Рис. 2. Носительство гетерозиготных вариантов GSTP1 Ile105Val (A-G), IL-4 C-589T, IL-10 G-1082A, TNF α G-308A, IL-17a G-197A у детей с АД и здоровых детей (в %).

ным риском развития АД по сравнению с аллелем GSTP1 Ile105Val A и генотипом GSTP1 Ile105Val AA ($OR_A = 1,83$; 95% CI 1,03–3,24 и $OR_{AA} = 2,44$; 95% CI 0,67–8,89 соответственно). Риск развития АД у аномальных гомозигот в 4,69 раз выше, чем у детей с «диким» генотипом. Риск развития патологии у детей с аномальной аллелью выше в 3,32 раза.

Выводы:

1. Факторами риска развития АД в популяции коренных жителей Забайкальского края являются наличие в геноме пациента генотипа GG промоторного участка гена *GSTP1* Ile105Val (A-G), генотипа A/A IL-10 в позиции G-1082A, генотипа GG гена *TNFA* в позиции G-308A.

2. Особенностью популяции Забайкальского края является носительство гетерозиготного генотипа G/A IL-17A в позиции G 197A.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Гречанина Е.Я., Безродная А.И. Феномен фенотипической синтропии при некоторых аллергических заболеваниях. *Клінічна генетика*. 2011; Вып. 1–2: 197.
- [Grechanina E. Y., Bezrodnaya A.I. The phenotypic Phenomenon of syntropy in some allergic diseases. *Klinichna genetika*. 2011; 1–2: 197]. (in Ukraine)
- Желенина Л.А., Иващенко Т.Э., Ефимова Н.С., Раменская И.П., Сиделева О.Г., Орлов А.В. Полиморфизм генов семейства глутатион-S-трансферазы (GST) при бронхиальной астме у детей. *Аллергология*. 2003; 2: 8–14.
- [Zhelenina L.A., Ivashchenko, T.E., Efimov N., Ramensky I.P., Sideleva O.G., Orlov V.A. Polymorphism of genes of the family of glutathione-S-transferase (GST) in bronchial asthma in children. *Allergologiya*. 2003; 2: 8–14]. (in Russian)
- Карпова А.В. Сочетанный анализ аллельного полиморфизма генов цитокинов *TNFA*, *IL-4*, *IL-5* и *HLA-DRB1*, *-DQA1*, *-DQB1* при различных вариантах клинического течения atopического дерматита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2009.

- [Karpova A.V. *Combined analysis of the allelic polymorphism of cytokine genes TNFA, IL-4, IL-5 and HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1 at different variants of the clinical course of atopic dermatitis: author. Dis.* Novosibirsk; 2009]. (in Russian)
- Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. *Цитокины*. СПб.: Фолиант; 2008.
- [Ketlinsky S. A., Simbirtsev A.S. *Cytokines*. St. Peterburg: Foliant; 2008]. (in Russian)
- Коненков В.И., Голованова О.В., Дортман В.В., Шевченко А.В., Карпова А.В. Полиморфизм гена *TNFA* и неравновесие сцепления *TNFA* и *HLA*-генов II класса (*DRB1*, *DQA1* и *DQB1*) в популяции сибирских европеоидов. *Иммунология*. 2008; 1: 6–10.
- [Kononkov V.I., Golovanova O.V., Dortman V.V., Shevchenko V.A., Karpova A.V. Gene Polymorphism *TNFA* and disequilibrium clutch *TNFA* and *HLA*-class II genes (*DRB1*, *DQA1* and *DQB1*) in the population of Siberian Caucasoids. *Immunologiya*, 2008; 1: 6–10]. (in Russian)
- Гречанина Е.Я., Богатырева Р.В., Волосовец А.П., ред. *Медицинская генетика: учебник*. Киев: ВСИ «Медицина»; 2010.
- [Grechanina E.Ya, Bogatyreva R.V., Volosovets A.P., eds. *Medical genetics: a textbook*. Kiev: Meditsine; 2010]. (in Russian)
- Сафронова О.Г., Вавилин В.А., Ляпунова А.А. Взаимосвязь между полиморфизмом глутатионовой S-трансферазы P1 бронхиальной астмой и atopическим дерматитом. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003; 1: 73–5.
- [Safronova O. H., Vavilin V. A., Lyapunova A.A. The Relationship between polymorphism of glutathione S-transferase P1 bronchial asthma and atopic dermatitis. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny*. 2003; 1: 73–5]. (in Russian)
- Фрейдлин М.Б., Брагина Е.Ю., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Генетика atopии: современное состояние. *Вестник ВОГуС*. 2006; 3: 492–503.
- [Freydin M.B., Bragina E. Yu., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. Genetics of atopy: current status. *Vestnik Vavilovskogo obshchestva genetikov i selektsionerov*. 2006; 3: 492–503]. (in Russian)
- Bettelli E., Korn T., Vijay K. Th17: the third member of effector T cell Trilogy. *Immunol*. 2007; 19(6): 652–657.
- Kurschus F.C., Croxford A.L., Heinen A.P., Wurtge S, Ielo D, Waisman A. Genetic proof for the transient nature of the Th17 phenotype. *Eur. J. Immunol*. 2010; 40(12): 3336–46.

Поступила 17.03.15
Received 17.03.15

© ПАШИНЯН А.Г., 2015

УДК 615.262.454.1.03:616.5-036.12

Эффективность применения средств дерматологической косметики у пациентов с хроническими дерматозами

Пашинян А.Г.

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва

Представлены данные, подтверждающие клиническую эффективность восстанавливающего крема *Cicalfate Avene* ("Pierre Fabre", Франция) у пациентов с дерматозами, а также в реабилитационный период после проведения косметологических процедур, нарушающих целостность кожного покрова. Были проанализированы объективные и субъективные данные о переносимости, эффективности и безопасности крема *Cicalfate*.

Ключевые слова: нарушение эпидермального барьера; заживление, восстанавливающий крем; после проведения косметологических процедур, хронические дерматозы, atopический дерматит, сукральфат, термальная вода Авен.

Для цитирования: Пашинян А.Г. Эффективность применения средств дерматологической косметики у пациентов с хроническими дерматозами. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2015; 18(5): 48-55.