

УДК: 616.5-002-02-036.1-07:612.017.1/.3

DOI: 10.14427/jipai.2022.4.22

## Интерлейкин-36 как новый индикатор степени тяжести атопического дерматита

А.В. Жестков, О.О. Побежимова, Л.В. Лимарева, П.В. Ильясов

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

### IL-36 as a new severity indicator in atopic dermatitis

A.V. Zhestkov, O.O. Begimova, L.V. Limareva, P.V. Ilyasov

Samara State Medical University, Samara, Russia

#### Аннотация

Атопический дерматит – воспалительное заболевание кожи, имеющее рецидивирующее течение и возрастные особенности клинических проявлений. Данное заболевание встречается по всему миру как у мужчин, так и у женщин. Распространённость атопического дерматита за прошедшие 16 лет увеличилась в 2,1 раза. Заболевание проявляет негативную оценку в социализации больных. Одна из главных ролей в патогенезе атопического дерматита принадлежит цитокинам. Изоформы интерлейкина-36 участвуют во взаимодействии наследственно-закреплённой и приобретённой системы защиты организма.

**Цель:** Выявить особенности изменения уровней изоформ интерлейкина-36 в сыворотке крови больных атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести процесса.

**Методы:** В исследовании участвовали больные атопическим дерматитом. В сыворотке крови пациентов методом иммуноферментного анализа изучали изменение динамики количества двух изоформ (альфа- и гамма-) маркёров воспаления интерлейкина-36. Также было проанализировано содержание лейкоцитов и эозинофильных гранулоцитов в периферической крови у пациентов.

**Результаты:** В исследовании приняли участие 80 мужчин в возрасте от 16 до 20 лет с диагнозом «атопический дерматит». В сыворотке крови у пациентов с атопическим дерматитом в разной стадии заболевания выявили различия изоформ интерлейкина-36: гамма-интерлейкин-36 имел наибольшую концентрацию  $2358,9 \pm 2320,1$  пг/мл и наименьшую  $2058,88 \pm 1307,79$  пг/мл в сыворотке крови пациентов с ограниченной формой обострения и распространённой формой обострения атопического дерматита соответственно; в группе пациентов с атопическим дерматитом в стадии ремиссии концентрация составила  $203,90 \pm 181,11$  пг/мл. Для альфа-интерлейкина-36 в сыворотке крови пациентов с заболеванием разной степени тяжести статистической значимости не выявлено.

**Заключение:** Результаты проведённого исследования показали участие интерлейкина-36 в иммунопатогенезе атопического дерматита и прямую связь степени тяжести заболевания с концентрацией гамма-интерлейкина-36 в сыворотке крови больных.

#### Summary

**Background:** Atopic dermatitis (AD) is an inflammatory skin disease, the manifestations of which depend on many factors. AD is characterized by itching, recurring relapses and rashes. AD is the most common skin disease (20-40%), observed worldwide, both in men and women. Atopic dermatitis prevalence, over the past 16 years, has increased by 2.1 times. Atopic dermatitis negatively affects the psychosocial well-being of patients. Being a common skin disease, AD is characterized by onset in infancy, persistent relapses, increased resistance to known treatments. Current scientific data indicates that cytokines play a major role in the pathogenesis of atopic dermatitis. IL-36 isoforms are key to the interaction of the innate and acquired defense systems of the body.

**Aim:** To estimate changes in characteristic levels of IL-36 isoforms in the blood serum of patients with atopic dermatitis, depending on the severity of symptoms.

**Materials and methods:** Patients with atopic dermatitis were studied. Serum levels of two isoforms IL-36 (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\gamma$ ) were determined by enzyme-linked immunosorbent analysis. Leukocyte and eosinophilic granulocyte counts were provided by clinical blood analysis. The data received were statistically reworked by parametric and non-parametric tests.

**Results:** The study included 80 patients aged 16 to 20 years with atopic dermatitis. Variations were found in levels of IL-36 $\alpha$  and IL-36 $\gamma$  in patients with atopic dermatitis with different clinical manifestations: the highest ( $2358.9 \pm 2320.1$  pg/ml) level of serum IL-36 $\gamma$  was found in patients with localized acute AD and generalized acute AD, the lowest level of serum IL-36 $\gamma$  in patients with acute AD was  $2058.88 \pm 1307.79$  pg/ml. The lowest level of serum IL-36 $\gamma$  was seen in patients with remission of AD ( $203.90 \pm 181.11$  pg/ml). Levels of serum IL-36 $\alpha$  in patients with atopic dermatitis of varying severity did not show any significant variety.

**Conclusions:** The study demonstrates the role of IL-36 in the pathogenesis of atopic dermatitis and a positive correlation between severity of AD symptoms and level of serum IL-36 $\gamma$ .

**Ключевые слова**

Атопический дерматит, иммунопатогенез, интерлейкин-36.

**Keywords**

Atopic dermatitis, immunopathogenesis, IL-36.

**Введение**

В настоящее время резко увеличилось распространение заболеваний покровных тканей организма. Атопический дерматит (АтД) диагностируют у 15-20 % детей в возрасте от 6 до 10 лет. Незначительные симптомы болезни выявляют на первых днях жизни примерно у 60 % больных, у остальных (40 %) – в возрасте от года до пяти лет [1]. Выраженность АтД в детском возрасте зависит от взаимодействия аспектов места проживания и наследственной детерминированности к аутоаллергическим ответам. Установлено, что вероятность проявления АтД у ребёнка – 75-80 %, если и у отца, и у матери прослеживается гиперчувствительность, и 40-50 %, если сверхчувствительность имеется только у одного из родителей [2].

АтД – частое поражение кожного покрова (20-40 % среди диагностируемых болезней покровных тканей), встречается по всему миру как у мужчин, так и у женщин. Так, выявление АтД в детском возрасте достигает 20 %, у взрослых людей – 1-3 %. По результатам Федерального статистического мониторинга, в 2018 году в Российской Федерации диагностировано 188,2 случая проявления АтД на 100 000 человек, а распространённость заболевания составила 426,3 случая на 100 000 всего населения. Среди детей в возрасте от 0 до 14 лет частота проявлений АтД составляет 774,4 эпизода на 100 000 человек, а распространённость – 1589,4 человек на 100 000 населения. Проявление АтД среди детей в возрасте от 15 до 17 лет в Российской Федерации составляет 374,1 эпизода на 100 000 человек, распространённость – 1134,0 случая на 100 000 человек [3].

С болезнями кожи работают врачи разных специальностей. Выраженность кожных симптомов – это проявление дисфункции как отдельных внутренних органов, так и целых систем (нервной, эндокринной, иммунной) [4].

АтД – многофакторное воспаление покровных тканей, сопровождаемое зудом, имеет периоды обострения, разные варианты расположения и формы высыпаний. Зачастую к появлению болезни АтД в детском возрасте приводит внутриутробная гипоксия. А в раннем младенческом возрасте – переход в питании на смеси, непра-

вильный режим прикорма, переедание, нарушение переваривания и подверженность ребёнка инфекционно-вирусным болезням [5].

При наличии аллергического ринита или астмы симптомы АтД присутствуют примерно у трети детей. И, напротив, у трети больных АтД проявляется аллергический ринит или бронхиальная астма, а у двух третей – наследственная предрасположенность атопии. Сильный зуд вызывает расчёсы покровных тканей, из которых выделяется кровь, лимфа, что приводит к инфицированию. В результате после заживления таких расчёсов образуются рубцы [6].

Отрицательные эмоции нередко усугубляют процесс протекания болезни усилением зуда и появлением расчёсов. Особого интереса заслуживают нарушения психологической сферы, связанные с дисфункцией нервной системы. Неврологические нарушения выявляют у 55-70 % больных АтД. У совершеннолетних больных есть препятствия в дилемме сферы деятельности, психосоциальном адаптировании. Так, в детском возрасте течение болезни может быть сопряжено с постоянным зудом, эмоциональной нестабильностью и прерывистым сном. Подростки же зачастую не могут усваивать информацию в школе из-за недосыпания; их неумение пройти социальную адаптацию зачастую приводит к отсутствию самоуважения, самоуверенности [7].

Постоянно повторяющиеся периоды обострения, усиление резистентности заболевания к известным методам лечения усиливают значение изучения иммунопатогенеза АтД [8].

В основе цепной реакции воспаления могут выступать разные аспекты: наследственная предрасположенность, влекущая за собой дефект кожного покрова; сбой защитной системы организма; повышенная чувствительность к аллергенам; обсеменение патогенными микробами, а также дисбаланс вегетативной нервной системы с усиленным синтезом клеток воспаления [9].

Современные научные данные указывают, что одна из главных ролей в патогенезе АтД принадлежит цитокинам [10]. Медиаторы межклеточного взаимодействия – молекулы, содержащие более чем 50 аминокислотных остатков, участвуют в многочисленных жизненно важных реакциях организма [11]. Задача цитокинов – формиро-

вание «общения» между разными клеточными структурами как локально, так и удалённо [12].

По последним научным данным, стало известно, что медиаторы межклеточного взаимодействия играют не последнюю роль в развитии сценария иммунопатогенеза всех аутоиммунных заболеваний [13].

Молекулы межклеточного взаимодействия семейства интерлейкина-36 динамично принимают участие в контроле над стабильностью кожных покровов и над защитной ответной воспалительной реакцией. Интерлейкин-36 вносит свой вклад в иммунопатогенез аллергических и аутоиммунных болезней покровных тканей и, за счёт взаимодействия с другими провоспалительными медиаторами, сохраняет интенсивность воспалительного процесса [14].

Сначала предполагали, что отвечающие за формирование интерлейкина-36 гены относятся к суперсемейству интерлейкина-1 (они имели разные названия: IL-1F6, IL-1F8, IL-1F9 и IL-1F5). На сегодняшний день интерлейкин-36 определили в обособленное семейство молекул межклеточного взаимодействия, происходящее из суперсемейства IL-1 и включает изоформы IL-36α, IL-36γ, IL-36β, и антагонист рецепторов IL-36 (IL-36RA). Суперсемейство IL-1 кодируется генами второй хромосомы в кластере с большим количеством различных молекул межклеточного взаимодействия. Цитокины семейства IL-36 узнаются рецептором IL-36R (IL-1R6), раньше этот рецептор называли Interleukin-1 Receptor Related Protein2 (IL-1Rrp2) или Interleukin 1 Receptor Like 2 (IL-1RL2). Его лиганды – все члены семейства интерлейкина-36: альфа-, бета- и гамма-интерлейкин-36 [15].

Интерлейкин-36 активирует в кератиноцитах, клетках Лангерганса и макрофагах синтез провоспалительных цитокинов (TNF, IL-6, IL-8); привлекает лейкоциты в очаг воспаления и инициирует деление Т-клеток. У больных АтД в очагах воспаления покровных тканей обнаружен повышенный синтез альфа- и гамма-интерлейкина-36.

Альфа-интерлейкин-36 активирует интерлейкин-17-зависимую Т-клеточную ответную реакцию, приводящую к воспалительному процессу в покровных тканях; способствует синтезу провоспалительных медиаторов, антимикробных пептидов и хемокинов (например, CCL20) и может подавлять размножение вирусов [16]. Ранее было выявлено участие интерлейкина-36 при псориазическом поражении кожного покрова, когда он влияет на кератиноциты и иммунные клетки, инициируя стойкое воспаление [17]. Современные научные исследования выделяют значение интерлейкина-36

в физиологии и патологии дыхательной системы. Несмотря на то, что немало известно о семействе интерлейкина-36 и о его участии в разных системах организма, понятно, что мы стоим на первоначальном этапе нашего представления о биологии этого медиатора воспаления при АтД [18].

*Цель исследования.* Выявить особенности изменения уровней изоформ интерлейкина-36 в сыворотке крови больных атопическим дерматитом в зависимости от степени тяжести процесса.

## **Материалы и методы.**

### **Дизайн исследования**

Проведено наблюдательное, одноцентровое, одномоментное, выборочное, неконтролируемое исследование.

### **Критерии соответствия**

В обследовании принимали участие пациенты, подходящие под следующие критерии: мужчины в возрасте от 16 до 20 лет, имеющие диагноз «атопический дерматит» и давшие согласие на участие в исследовании. Длительность заболевания у обследованных – более пяти лет. Критерии исключения из списков исследования:

- отступления от референсных значений показателей крови, которые могут препятствовать трактовке результатов исследования или представляют опасность для пациента при его участии в исследовании;
- наличие острого инфекционного процесса, причастность участника к постороннему клиническому опыту, алкогольная или наркотическая зависимости в анамнезе;
- пациенты женского пола.

### **Условия проведения**

На базе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России в лаборатории Института экспериментальной медицины и биотехнологий было проведено исследование по выявлению интерлейкина-36 в сыворотке крови пациентов на разных стадиях развития АтД. Поиск участников исследования проводили среди пациентов, состоявших на диспансерном учёте с диагнозом «атопический дерматит» в ГБУЗ «Самарский областной кожно-венерологический диспансер», консультативно-диагностическое отделение №3.

### **Продолжительность исследования**

В период с июня 2020 г. по ноябрь 2020 г. проводили формирование групп пациентов с диагнозом АтД для исследования. С декабря

2020 г по февраль 2021 г. провели исследование по определению интерлейкина-36 в сыворотке крови пациентов из сформированных групп.

#### Описание медицинского вмешательства

Физикальный осмотр пациентов, взятие венозной крови с утра натощак для планируемого исследования.

#### Основной исход исследования

Определение уровня цитокина интерлейкина-36 в сыворотке крови пациентов с заболеванием АтД на разных стадиях заболевания.

*Дополнительные исходы исследования.* Не было.

#### Анализ в подгруппах

В исследовании приняли участие 80 мужчин в возрасте от 16 до 20 лет, страдающих атопическим дерматитом. Пациенты имели различные стадии заболевания:

- ремиссии (SCORAD  $\leq$  10) – 18 человек;
- обострения, ограниченную форму (SCORAD  $\leq$  40) – 56 человек;
- обострения, распространённую форму (SCORAD  $\leq$  55) – 6 человек.

Продолжительность заболевания – более 5 лет. Лечение пациента в зависимости от степени тяжести процесса:

- ограниченная форма обострения – аппликации крема (0,1 % гидрокортизона бутират) на очаги поражения, антигистаминные препараты (цетиризин), эмолиенты;
- распространённая форма обострения – антигистаминные препараты (цетиризин), УФ-терапию, эмолиенты;
- ремиссия – только эмолиенты.

#### Методы регистрации исходов

В сыворотке крови пациентов методом иммуноферментного анализа изучали изменение динамики количества альфа- и гамма-интерлейкина-36 с применением тест-систем производства «RayBiotech» (США) и уровней общего IgE с применением тест-систем «Вектор-Бест» (Россия), а также ИФА-ридера Thermoscientific Labofuge 400R (Германия). Проанализировали содержание лейкоцитов и эозинофильных гранулоцитов в периферической крови, используя данные общего анализа крови, полученного на аппарате «MindrayBC-6800» (Китай).

#### Этическая экспертиза

Научную работу осуществляли в чёткой согласованности с мировыми условиями и российски-

ми этическими положениями, законодательной базой РФ, с разрешения Биоэтического комитета ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Заключение комитета было следующим: «условия проводимых исследований соответствуют общепринятым нормам морали, соблюдаются требования этических и правовых норм, а также прав, интересов и личного достоинства участников исследований. Риск для субъекта исследований отсутствует; участники исследования были проинформированы о целях, методах, ожидаемой пользе исследования и сопряжённых с участием в исследовании риске и неудобствах; согласие субъекта на участие в исследованиях получено; в случаях недееспособности субъекта исследования по возрасту, психическому или физическому состоянию (подростки) было получено информированное согласие от законного представителя субъекта (родителя) в соответствии с национальным законодательством» (протокол № 202 от 09.10.2019 года).

#### Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили параметрическим и непараметрическим способом оценки (программа «SolutionPSIMAGO:IBM SPSS Statistics Base, IBM SPSS CustomTablesAuthorized» (лицензия № 5823-A61)). В каждой группе пациентов анализировали корреляцию. Для определения значимости сходства и различия между группами результатов использовали U-критерий Манн-Уитни. Анализ качества прогнозирования выполняли по статистическому значению прогностического параметра, включённого в схему, по чувствительности и специфичности, а также при помощи изучения ROC-кривых. При анализе эффекта вмешательств применяли статистические схемы ReviewManager, а в них – четырёхпольные таблицы, рассчитывающие взвешенные (относительно размера введённого в оценку исследования) значения относительных параметров и их доверительные интервалы.

#### Результаты

Были выявлены различия в содержании альфа- и гамма-интерлейкина-36 в сыворотке крови у пациентов с заболеванием АтД, находящихся в разной стадии тяжести протекания болезни: наибольшая концентрация гамма-интерлейкина-36 выявлена в сыворотке крови пациентов с ограниченной формой обострения АтД ( $2358,9 \pm 2320,1$  пг/мл), в меньшем количестве – в сыворотке крови пациентов с распространённой

формой обострения АтД ( $2058,88 \pm 1307,79$  пг/мл); наименьшее содержание – в группе ремиссии АтД ( $203,90 \pm 181,11$  пг/мл) (рис. 1).

При исследовании концентрации альфа-интерлейкина-36 в сыворотке крови пациентов с АтД разной степени тяжести статистической значимости не выявлено.

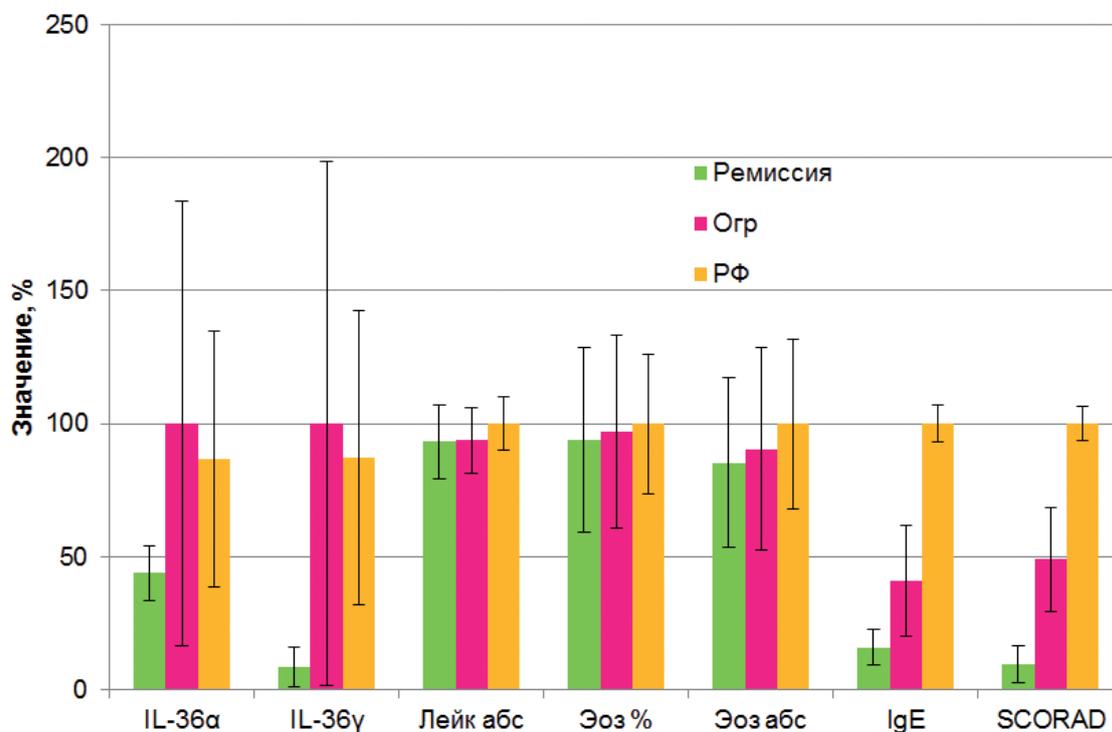
Расчёт критерия корреляции Пирсона ( $r_{xy}$ ) показал, что в каждой группе пациентов обнаружили сильную линейную связь между показателями шкалы SCORAD и уровнями гамма-интерлейкина-36 в сыворотке крови в группе пациентов с ограниченной формой обострения АтД ( $r_{xy} = 0,97, p \leq 0,01$ ) и в группе пациентов с ремиссией ( $r_{xy} = 0,94, p \leq 0,01$ ). В группе пациентов с распространённой формой АтД статистически важной взаимосвязи между показателями шкалы SCORAD и уровнями гамма-интерлейкина-36 не выявили. В то же время сильную корреляционную связь наблюдали между уровнем общего IgE и показателями шкалы SCORAD в каждой группе пациентов:

- с распространённой формой ( $r_{xy} = 0,82, p \leq 0,01$ );
- ремиссии ( $r_{xy} = 0,83, p \leq 0,01$ );
- с ограниченной формой ( $r_{xy} = 0,92, p \leq 0,01$ ).

В группе с ограниченной формой обострения АтД отметили сильную корреляционную связь между значением показателя общего IgE и уровнем гамма-интерлейкина-36 ( $r_{xy} = 0,93, p \leq 0,01$ ). Для альфа-интерлейкина-36 выявили сильную корреляционную связь со значением гамма-интерлейкина-36 ( $r_{xy} = 0,98, p \leq 0,01$ ) в группе пациентов с распространённой формой обострения АтД – с уровнем шкалы SCORAD ( $r_{xy} = 0,82, p \leq 0,01$ ) и с показателем общего IgE ( $r_{xy} = 0,73, p \leq 0,01$ ) в группе с ограниченной формой обострения. Такие показатели крови, как уровни эозинофилов, лейкоцитов, статистически значимой с концентрацией гамма-интерлейкина-36 корреляции не показали (табл. 1).

В результате полученных статистических данных выявленные корреляционные связи гамма-интерлейкина-36 с показателями крови и шкалой SCORAD пациентов с АтД разных стадий заболевания сильнее и ярче выражены, чем у альфа-интерлейкина-36.

Концентрацию гамма-интерлейкина-36 в сыворотке крови пациентов с АтД статистически достоверно различали в группах, разде-



**Рис. 1. Количественное соотношение маркёров крови пациентов с АтД при разной степени тяжести процесса**

Примечание. Красным цветом выделены значения с  $p < 0,001$ . Ремиссия – группа пациентов в стадии ремиссии АтД ( $n = 18$ ). Огр – группа пациентов с ограниченной формой обострения АтД ( $n = 56$ ). РФ – группа пациентов с распространённой формой обострения АтД ( $n = 6$ ). IL-36α, IL-36γ – изоформы маркёра IL-36. Лейк абс – абсолютное количество лейкоцитов в крови пациентов с АтД. Эоз % – процентное содержание эозинофилов в крови пациентов с АтД. Эоз абс – абсолютное содержание эозинофилов в крови пациентов с АтД. IgE – количество иммуноглобулина E в сыворотке крови пациента с АтД. SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) – шкала степени тяжести atopического дерматита.

**Таблица. 1** Корреляционная матрица показателей крови пациентов с АтД в зависимости от степени тяжести процесса

	IL-36α	IL-36γ	Лейкабс	Эоз %	Эозабс	IgE ME/мл	SCORAD
<b>Распространённая форма АтД</b>							
IL-36α	1	<b>0,989</b>	0,357	-0,559	-0,498	0,614	0,437
IL-36γ	<b>0,989</b>	1	0,340	-0,515	-0,454	0,678	0,508
Лейк абс	0,357	0,340	1	-0,482	-0,059	-0,029	0,065
Эоз%	-0,559	-0,515	-0,482	1	0,894	-0,340	-0,211
Эоз абс	-0,498	-0,454	-0,059	0,894	1	-0,440	-0,189
IgE ME/мл	0,614	0,678	-0,029	-0,340	-0,440	1	0,825
SCORAD	0,437	0,508	0,0647	-0,211	-0,189	0,825	1
<b>Ограниченная форма АтД</b>							
IL-36α	0,100	0,838	0,098	0,101	0,103	0,730	0,823
IL-36γ	0,838	0,100	0,180	0,060	0,090	0,933	<b>0,971</b>
Лейкабс	0,098	0,180	0,998	0,207	0,486	0,090	0,128
Эоз%	0,101	0,060	0,207	0,938	0,911	-0,077	0,061
Эозабс	0,103	0,090	0,486	0,911	0,100	-0,047	0,069
IgE ME/мл	0,730	<b>0,933</b>	0,090	-0,077	-0,047	0,999	0,922
SCORAD	0,823	<b>0,971</b>	0,128	0,061	0,069	<b>0,922</b>	0,997
<b>Ремиссия</b>							
IL-36α	0,989	0,616	0,355	-0,435	-0,281	0,416	0,550
IL-36γ	0,616	0,978	0,142	-0,204	-0,191	0,835	0,938
Лейкабс	0,355	0,142	0,996	-0,490	-0,095	0,057	0,171
Эоз%	-0,435	-0,204	-0,490	0,897	0,809	-0,262	-0,273
Эозабс	-0,281	-0,191	-0,095	0,809	1	-0,308	-0,268
IgE ME/мл	0,416	0,835	0,057	-0,262	-0,308	0,923	0,840
SCORAD	0,549	<b>0,938</b>	0,171	-0,273	-0,268	0,840	0,952

Примечание. Жирным шрифтом выделены значения с  $p < 0,001$ . IL-36α, IL-36γ – изоформы маркера IL-36. Лейк абс – абсолютное количество лейкоцитов в крови пациентов с АтД. Эоз % – процентное содержание эозинофилов в крови пациентов с АтД. Эоз абс – абсолютное содержание эозинофилов в крови пациентов с АтД. IgE – количество иммуноглобулина E в сыворотке крови пациента с АтД. SCORAD (Scoring of Atopic Dermatitis) – шкала степени тяжести атопического дерматита.

лённых по степени тяжести: в группе ремиссии – от 0,02 до 600 пг/мл, а в группе обострения (ограниченной формы) – от 601 до 9800 пг/мл (патент по способу определения стадии АтД РФ на изобретение № 2021127897/14 (059007), заявл. от 26.04.22).

#### Нежелательные явления

Не было.

#### Обсуждение

У пациентов, находящихся в разных группах проявления АтД, обнаружили различия в содержании изоформ интерлейкина-36 в сыворотке крови. Наибольшее содержание гамма-интерлейкина-36 выявили в сыворотке крови пациентов с ограниченной формой обострения АтД, в меньшем количестве обнаружили в группе пациентов с распространённой формой обострения АтД.

Значительный показатель заболеваемости, раннее начало клинических симптомов, посто-

янные рецидивы, отсутствие положительного эффекта от известных на сегодняшний день лекарственных препаратов придают углублённому изучению иммунопатогенеза АтД важное место в современной аллергологии и иммунологии. Причина развития заболевания так и не определена, ориентировочно, в роли триггера процесса воспаления выступают молекулы межклеточного взаимодействия.

Изоформы интерлейкина-36 участвуют во взаимодействии наследственной и приобретённой защитных систем организма. Интерлейкин-36 синтезируется в кератиноцитах, клетках Лангерганса и макрофагах. Трансляция его импульса привлекает лейкоциты в покровные ткани организма и активирует увеличение Т-клеток. Известно, что при АтД в коже присутствует альфа- и гамма-интерлейкин-36, в то время как в здоровой коже его не выявляют. Альфа-интерлейкин-36 активирует интерлейкин-17-зависимую Т-клеточную реак-

цию, инициирующую воспалительную реакцию покровных тканей.

В современных научных источниках мало информации для понимания участия цитокина интерлейкина-36 в иммунопатогенезе АТД, что требует дальнейших исследований.

В ходе нашего исследования мы разделили пациентов с АТД на три группы по степени тяжести заболевания (с ремиссией, с ограниченной и распространённой формой рецидива), в каждой группе определили количество интерлейкина-36 в сыворотке крови больных. Были обнаружены участие интерлейкина-36 в иммунопатогенезе АТД и прямая связь между степенью тяжести АТД и количеством интерлейкина-36 в сыворотке крови больных.

### Ограничения исследования

В нашем исследовании ограничивающим фактором выступили отсутствие слепого режима, группы относительно здоровых людей и ограниченное количество выборки. Для более детального понимания взаимосвязи интерлейкина-36 и степени тяжести протекания АТД требуется проведение дальнейших исследований с привлечением большего количества пациентов.

### Литература

1. Мирзоян В.Л., Разнатовский К.И., Монахов К.Н. Атопический дерматит. Алгоритмы диагностики и лечения. СПб.: СЗГМУ им. И.И. Мечников. 2018: 64-87.
2. Зверев В.В., Бойченко М.Н. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология. М.: ГЕОТАР Медиа, 2016: 111-123.
3. Общероссийская общественная организация «РОДВК», «РААКИ», «СПР». Клинические рекомендации 2020. Атопический дерматит: 20-39.
4. Козин В.М., Козина Ю.В. Клиническая дерматология: учебно-методическое пособие. Витебск: ВГМУ, 2020: 45-68.
5. Мигачева Н.Б., Жестков А.В., Каганова Т.И. и др. Образовательные программы в системе оказания помощи пациентам с атопическим дерматитом: кому это нужно. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019; 97(5): 151-158.
6. Костинов М.П., Чучалин А.Г. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. М.: ООО «АТМО», 2016: 12-45.
7. Mancuso J.B., Lee S.S., Paller A.S. et al. Management of Severe Atopic Dermatitis in Pediatric Patients. On practice. 2021;9(4):1462-1472. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.02.017.
8. Хаитов Р.М. Иммунология. М.: Гэотар-Медиа, 2015: 37-56.
9. Yang H., Suk J.K., Kang H.C. et al. Skin Barrier Abnormalities and Immune Dysfunction in Atopic Dermatitis. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(8): 286-293. DOI: 10.3390/ijms21082867.

### Заключение

Результаты проведённого исследования дают основание для вывода о том, что интерлейкин-36 участвует в иммунопатогенезе АТД и напрямую связан со степенью тяжести процесса. Это подтверждает имеющуюся на сегодняшний день информацию в научных источниках о том, что одна из главных ролей в патогенезе атопического дерматита принадлежит цитокинам. Уровень гамма-интерлейкина-36 в периферической крови можно использовать в качестве одного из индикаторов степени тяжести заболевания. Вместе с тем высокий уровень дисперсии этих показателей во всех группах может указывать на то, что продукция интерлейкина-36 связана не только с факторами, определяющими тяжесть исследуемого заболевания, но и варьирует в зависимости от индивидуальных аспектов у различных пациентов, что приводит к необходимости дополнительных исследований.

*Источник финансирования.* Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования и подготовке публикаций.

*Конфликт интересов.* Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведённым исследованием и публикацией настоящей статьи.

10. Fung Chun P.Y., Lehman H. Current and Future Monoclonal Antibodies in the Treatment of Atopic Dermatitis. J Allergy and Immunology Clinical Reviews. 2020; 59(2): 208-219. DOI: 10.1007/s12016-020-08802-9.
11. Simon D., Wollenberg A., Renz H. et al. Atopic Dermatitis: Collegium Internationale Allergologicum (CIA) Update 2019. International Archives of Allergy and Immunology. 2019; 178 (3): 207-218. DOI: 10.1159/000497383.
12. Sugaya M. The Role of Th17-Related Cytokines in Atopic Dermatitis. International Journal of Molecular Sciences. 2020; 21(4): 1314-1319. DOI: 10.3390/ijms21041314.
13. Kamijo H., Miyagaki T., Hayashi Y. et al. Increased IL-26 Expression Promotes T Helper Type 17- and T Helper Type 2-Associated Cytokine Production by Keratinocytes in Atopic Dermatitis. J Invest Dermatol. 2020;140(3): 636-644. DOI: 10.1016/j.jid.2019.07.713.
14. Braegelmann J., Braegelmann C., Bieber T. et al. Candida induces the expression of IL-36γ in human keratinocytes: implications for a pathogen-driven exacerbation of psoriasis? Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2018; 32(11): 403-406. DOI: 10.1111/jdv.14994.
15. Clancy D.M., Henry C.M., Sullivan G.P. et al. Neutrophil extracellular traps can serve as platforms for processing and activation of IL-1 family cytokines. FEBS Journal. 2018;284(11):1712-1725. DOI: 10.1111/febs.14075.
16. Geller S., Pulitzer M., Horwitz S.M. et al. Mycosis fungoides, Psoriasis and Anti-PD-1 – A New Aspect of Known Associations. Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2019;17(2):186-188. DOI: 10.1111/ddg.13715.

17. Boutet M.A., Bart G., Penhoat M. et al. Distinct expression of interleukin (IL)-36 $\alpha$ ,  $\beta$  and  $\gamma$ , their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. 2016;184(2):159-173. DOI: 10.1111/cei.12761.

18. Takaishi M., Sato T., Akira S. et al. Regnase-1, an Immunomodulator, Limits the IL-36/IL-36R Autostimulatory Loop in Keratinocytes to Suppress Skin Inflammation. Journal of investigative dermatology. 2018;138(6):1439-1442. DOI: 10.1016/j.jid.2017.12.033.

### Сведения об авторах

Жестков Александр Викторович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет», заслуженный деятель науки РФ. 443099, РФ, Самара, ул. Чапаевская 89. E-mail: avzhestkov2015@yandex.ru. ORCID ID: 0000-0002-3960-830X. e-Library SPIN: 2765-9617, Scopus Author ID: 25935582600, ПИНЦ SPIN-код: 1058-2937, AuthorID: 644525, Researcher ID: P-9961-2015.

Побежимова Ольга Олеговна – аспирант кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». E-mail: ImmunologSamara888@yandex.ru. ORCID ID 0000-0001-9593-4807, eLibrary SPIN: 7105-6383.

Лимарева Лариса Владимировна – д.б.н., доцент, директор Института экспериментальной медицины и биотехнологий, профессор кафедры общей и клинической микробиологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». E-mail: l.v.limareva@samsmu.ru. ORCID: 0000-0003-4529-5896, eLibrary SPIN: 8741-4433.

Ильясов Павел Владимирович – к.б.н., в.н.с., зав. лабораторией биохимии Института экспериментальной медицины и биотехнологий ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет». E-mail: p.v.ilyasov@samsmu.ru. ORCID ID 0000-0002-1532-0272, eLibrary SPIN: 8018-3913.

Поступила 6.06.2022 г.