

2. Free amino acid levels in oral fluids of normal subjects and patients with periodontal disease / S.M. Syrjänen, L. Alakuijala, P. Alakuijala [et al.] // Archives of Oral Biology. – 1990. – Vol. 35, № 3. – P. 189 – 193.
3. Vadgama, J.V. Absorption of amino acids from the human mouth / J.V. Vadgama, D.F. Evered // Amino Acids. – 1992. – Vol. 3, № 3. – P. 271 – 286.
4. Степанова, Т.Ю. Микробиом ротовой полости человека / Т.Ю. Степанова, А.В. Тимофеев // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – С. 308.
5. Румянцев, В.А. Эффекты применения аргинин содержащих препаратов в отношении пародонтологических больных / В.А. Румянцев, В.В. Жигулина // Международный научно – исследовательский журнал. – 2016. – №10 – 4 (52). – С. 87 – 89.
6. Arginine and Caries Prevention: A Systematic Review / A. Ástvaldsdóttir, T. Davidson, A. Brolund [et al.] // Caries Research. – 2016. – Vol. 50, № 4. – P. 383 – 393.
7. Lysine fortification reduces anxiety and lessens stress in family members in economically weak communities in Northwest Syria / M. Smriga, S. Ghosh, Y. Mounieime [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2004. – Vol. 101, № 22. – P. 8285 – 8288.

Сведения об авторах

С.А. Дедова* – студент

Л.А. Каминская – кандидат химических наук, доцент

Information about the authors

S.A. Dedova* – Student

L.A. Kaminskaya – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

dedovasofia893@gmail.com

УДК: 615.370

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДЕРМАТИТОВ

Десятова Мария Анатольевна¹, Антонова Светлана Борисовна², Макеев Олег Германович¹

¹Кафедра биологии и биотехнологий

²Кафедра дерматовенерологии и безопасности жизнедеятельности

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Атопический дерматит – хроническое, рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, проявляющееся экзематозными поражениями и сильным зудом, развивающееся в результате нарушения эпидермального барьера и иммунологического дисбаланса. **Цель исследования** – изучить вовлеченность цитокинов в патогенез дерматитов. **Материал и методы.** Для определения уровней экспрессии рецепторов интерлейкинов в данной работе были применены два основных метода: полимеразная цепная реакция (ПЦР) и иммунофлуоресцентный анализ. **Результаты.** Экспрессия интерлейкинов играет решающую роль в патогенезе дерматитов. **Выводы.** Повышение экспрессии рецепторов интерлейкинов имеет прямую корреляцию с выраженностью симптомов болезни. Таргетная терапия, направленная на специфические рецепторы интерлейкинов и связанные с ними сигнальные пути, имеет потенциал значительно улучшить качество жизни пациентов с хроническими кожными заболеваниями.

Ключевые слова: дерматит, цитокины, интерлейкины, экспрессия, патогенез.

INTERACTIONS OF CYTOKINES IN THE PATHOGENESIS OF DERMATITIS

Desyatova Mariya Anatolievna¹, Antonova Svetlana Borisovna², Makeev Oleg Germanovich¹

¹Department of Biology and Biotechnologies

²Department of Dermatovenereology and Life Safety

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Atopic dermatitis is a chronic, recurrent inflammatory skin disease manifested by eczematous lesions and severe pruritus that develops as a result of epidermal barrier disruption and immunological imbalance. **The aim of the study** is to research the involvement of cytokines in the pathogenesis of dermatitis. **Material and methods.** In this work, two main methods were used to determine the expression levels of interleukin receptors: polymerase chain reaction (PCR) and immunofluorescence analysis. **Results.** Abnormal expression of interleukin's receptors plays a crucial role in the pathogenesis of dermatitis. **Conclusions.** Increased expression of interleukin receptors directly correlates with the severity of disease symptoms. Targeted therapy aimed at specific interleukin receptors and associated signaling pathways has the potential to significantly improve the quality of life of patients with chronic skin diseases.

Keywords: dermatitis, cytokines, interleukins, expression, pathogenesis.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АД) – все более распространенное, хроническое, рецидивирующее воспалительное заболевание кожи, характеризующееся нарушением барьерной функции эпидермиса и кожным воспалением. Распространенность дерматитов различного генеза возрастает в течение последних нескольких десятилетий. Целью данного исследования было сравнительное изучение экспрессии генов – рецепторов цитокинов в периферической крови больных атопическим дерматитом и здоровых людей.

Механизмы, участвующие в возникновении и поддержании воспаления кожи при атопическом дерматите (АД), изучены недостаточно. Вероятно, характер локальной экспрессии цитокинов играет важную роль в модуляции характера воспаления тканей.

Так как предполагается, что патогенез атопического дерматита (АД) зависит от трех основных факторов: нарушения регуляции иммунного ответа, нарушения барьерной функции и изнуряющего зуда. В пораженной коже при дерматите различные врожденные иммунные клетки, включая клетки Th2, врожденные лимфоидные клетки 2 – го типа и базофилы, продуцируют цитокины Th2 [интерлейкин IL – 4, IL – 5, IL – 13].

Данная статья посвящена исследованию вовлеченности рецепторов интерлейкинов, таких как IL – 2, IL – 4, IL – 5, IL – 13, а также медиаторов, таких как интерферон – гамма (IFN – γ) и фактор некроза опухоли (TNF), в патогенез дерматитов. Дерматиты представляют собой группу воспалительных заболеваний кожи, которые могут иметь различные причины и патогенетические механизмы. Однако распространенным путем их развития является активация иммунного ответа с участием цитокинов и их рецепторов, что указывает на значимость данных маркеров в патогенезе дерматита. Объектом данного исследования является экспрессия рецепторов интерлейкинов на клеточном уровне, что, в свою очередь, позволяет проследить их участие в клинических проявлениях дерматитов. Как известно, при дерматитах наблюдается избыточная активация Т – лимфоцитов и их повышенная экспрессия, что и приводит к хроническому рецидивирующему воспалению кожи.

Цель исследования – изучить вовлеченность цитокинов в патогенез дерматитов

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для определения уровней экспрессии рецепторов интерлейкинов в данной работе были применены два основных метода: полимеразная цепная реакция (ПЦР) и иммунофлуоресцентный анализ. Была проведена экстракция РНК из лейкоцитарной фракции крови 123 пациентов разных возрастных категорий (дети и взрослые), страдающих дерматитом. Образцы были получены в условиях, соответствующих этическим нормам и принципам, после подписания предварительного информированного согласия. Полученная РНК подлежала трансформации в кДНК с использованием обратной транскриптазы, что является важным шагом для последующего анализа посредством RT – ПЦР со специфическими праймерами, разработанными на основании последовательностей генов, кодирующих рецепторы интерлейкинов (например, IL – 2, IL – 4, IL – 5, IL – 13), мы провели количественный RT – ПЦР (qPCR) для определения уровней их экспрессии в образцах. Выявлено количественное содержание кДНК и сравнительный анализ уровней экспрессии рецепторов интерлейкинов между образцами больных и контрольной группой. Результаты были нормализованы относительно экспрессии гена – стандарта, такого как β – актин, что позволяет стандартизовать полученные данные.

В дополнение к молекулярно – биологическим методам, было выполнено иммунофлуоресцентное исследование (ELISA), позволяющее визуализировать относительную экспрессию этих рецепторов на поверхности клеток. Для этого использовались специфические антитела, помеченные флуоресцентными метками, что позволяло определить локализацию и уровень экспрессии рецепторов в различных типах клеток кожи.

Используемые методы совместно предоставляют мощный инструмент для исследования молекулярных изменений, происходящих при дерматитах, и позволяют получить более полное представление о механизмах, лежащих в основе заболевания.

Статистический анализ проведен в программе R – Studio (Version 1.1.419 – © 2009 – 2018 R – Studio, Inc.). Нормальность распределения значений в группе определяли тестом Шапиро – Уилка. Для определения статистически значимых различий количественных параметров двух групп использовался Т – критерий Стьюдента и U – критерий Манна – Уитни. Величина параметра $p < 0.05$ принималась как статистически значимая. Расчет уровня экспрессии проводили при коэффициентах детерминации (R^2) $\geq 0,98$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные взаимосвязи между уровнями экспрессии рецепторов интерлейкинов и клиническими проявлениями подчеркивают важность этих цитокинов в патогенезе дерматитов. Полученные данные имеют потенциальное значение для дальнейших исследований и разработки новых терапевтических стратегий, направленных на коррекцию воспалительных реакций на молекулярном уровне.

Экспрессия рецепторов IL – 2, IL – 4 и IL – 5, IL – 13

Результаты нашего исследования продемонстрировали значительное увеличение уровня экспрессии рецепторов интерлейкинов IL – 2, IL – 4 и IL – 5 у пациентов, страдающих дерматитом и вторичными паразитарными инфекциями, в сравнении с контрольной – здоровой группой пациентов. Анализ данных, полученных с использованием методов полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммунофлуоресцентного анализа, показал, что уровень экспрессии этих рецепторов был существенно выше у пациентов, страдающих дерматитом.

Уровень экспрессии рецептора IL – 4 был наивысшим среди исследуемых групп. IL – 4 известен своей ключевой ролью в регуляции аллергических реакций и активации Т – хелперов второго типа (Th2), поэтому его повышенная экспрессия может указывать на наличие выраженной аллергической компоненты в патогенезе дерматита. Эти данные подтвердили обоснованность исследований, связывающих IL – 4 с развитием экземы и атопического дерматита [10]. Зафиксированное увеличение уровня экспрессии IL – 4 было связано с клиническими проявлениями, такими как зуд и воспаление, что подчеркивает его роль в патологии. В сигнальных каскадах IL – 4 и IL – 13 имеют общий гетеродимерный рецептор, состоящий из IL – 4R α и IL – 13R α 1. Несмотря на это, данные интерлейкины имеют разные функции при атопических заболеваниях. Цитокины Th2 негативно регулируют экспрессию антимикробных пептидов (AMPs). Дефицит антимикробных пептидов вызывает повышенную склонность к колонизации и инфицированию золотистым стафилококком. Сверхэкспрессия IL – 13 снижает целостность эпителиального барьера, приводя к снижению регуляции его ключевых компонентов, в частности белков, таких как филаггрин, лорикрин и инволюкрин, а также липидов. IL – 13 – опосредованное тканевое воспаление способствует фиброзу ремоделированию и утолщению кожных покровов за счет повышенной пролиферации фибробластов и повышенной выработке коллагена [14]. Снижая экспрессию антимикробных пептидов, сверхэкспрессия IL – 13 при АД приводит к повышенной восприимчивости к кожным инфекциям, особенно от *S. Aureus* [15].

В свою очередь, рецепторы IL – 2 и IL – 5 также показали значительное увеличение экспрессии. IL – 2, как известно, отвечающий за активацию и пролиферацию Т – лимфоцитов, что может приводить к устойчивым воспалительным реакциям. Увеличение уровней экспрессии рецепторов IL – 5, который ассоциируется с эозинофильной инфильтрацией, подчеркивает важность эозинофилов в дерматитах, особенно при аллергических формах заболевания [12]. Эти клетки играют критическую роль в патогенезе аллергического воспаления и могут способствовать хроническим изменениям кожи при дерматитах.

При анализе данных выявлено, что уровень экспрессии IL – 2 имел корреляцию с количеством обострений болезни и тяжестью клинических проявлений. Это подчеркивает важность IL – 2 в поддержании активного воспалительного процесса в коже пациентов с дерматитом. Результаты также подтверждают модель, согласно которой активация Т – лимфоцитов и последующая продукция цитокинов значительным образом ведет к кожному воспалению и поддерживает патологии воспалительного характера.

Таким образом, полученные результаты указывают на важную роль рецепторов IL – 13, IL – 2, IL – 4 и IL – 5 в патогенезе дерматитов, и возможно, они могут служить потенциальной мишенью для будущих терапевтических вмешательств, направленных на коррекцию патологических процессов, связанных с этими цитокинами. Дальнейшие исследования необходимы для уточнения механизма действия этих рецепторов и оценки их роли в различных подгруппах дерматитов.

В рамках проведенного исследования была обозначена важная роль экспрессии рецепторов интерлейкинов в патогенезе дерматитов. Полученные данные подтверждают и расширяют существующее понимание механизма действия этих цитокинов, их рецепторов и их участия в бассейне кожных воспалительных процессов. Мы наблюдали значительное увеличение уровней рецепторов IL – 2, IL – 4, IL – 5 и IL – 13 на клеточном уровне у пациентов с дерматитом по сравнению с контрольной группой, что подтверждает активное участие этих молекул в иммунном ответе, направленном на хроническое воспаление, связанные с дерматитом [7, 8].

ВЫВОДЫ

На основании имеющихся сведений и полученных данных можно сформулировать следующие выводы:

1. Повышение экспрессии рецепторов интерлейкинов имеет прямую корреляцию с выраженностью симптомов болезни, таких как зуд, покраснение и воспаление кожи. Это указывает на то, что интерлейкины могут служить ключевыми факторами не только в патогенезе, но и в развитии симптоматики дерматитов, что свидетельствует о их потенциальной роли в качестве терапевтических мишеней. Таким образом, антицитокиновая терапия, направленная на блокировку этих рецепторов или подавление их действия, может представлять собой новый подход к лечению различных форм дерматитов.

2. Результаты нашего исследования подчеркивают необходимость дальнейшего изучения молекулярных и клеточных механизмов, связанных с экспрессией рецепторов интерлейкинов. Углубленное понимание этих процессов может привести к разработке новых стратегий лечения, которые будут нацелены не только на симптомы, но и на контроль и профилактику в процессе развития патологии. Можно предположить, что таргетная терапия, направленная на специфические рецепторы интерлейкинов и связанные с ними сигнальные пути, имеет потенциал значительно улучшить качество жизни пациентов с хроническими кожными заболеваниями.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Cutaneous components leading to pruritus, pain, and neurosensitivity in atopic dermatitis: a narrative review / S. Ständer, T. Luger, B. Kim [et al.] // *Dermatology and therapy*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 45 – 57.
2. Kabashima, K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: Interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity / K. Kabashima // *Journal of Dermatological Sciences*. – 2018. – Vol. 70, № 1. – P. 3–11.
3. Common loss – of – function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / C.N.A. Palmer, A. Irvine, A. Terron – Kwiatkowski [et al.] // *Nature Genetics*. – 2006. – Vol. 38, № 4. – P. 441 – 446.
4. Brown, S.J. What have we learned from GWAS for atopic dermatitis? / S.J. Brown // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2021. – Vol. 141, № 1. – P. 19 – 22.
5. Langan, S.M. Atopic dermatitis / S.M. Langan, A.D. Irvine, S. Weidinger // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396. – P. 345 – 360.
6. Type 2 inflammation contributes to skin barrier dysfunction in atopic dermatitis / L.A. Beck, M. Cork, M. Amagai [et al.] // *JID Innovations*. – 2022. – Vol. 2, №5. – P. 100131.
7. Puar, N. New treatments in atopic dermatitis / N. Puar, R. Chovatiya, A.S. Paller // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2021. – Vol. 126, № 1. – P. 21 – 31.
8. Hasegawa, T. Alarmin cytokines as central regulators of cutaneous immunity / T. Hasegawa, T. Oka, S. Demehri // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 876515.
9. Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling / S. Nakajima, B. Igyártó, T. Honda [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 129, № 4. – P. 1048–1055.
10. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis / H.H. Kong, J. Oh, C. Deming [et al.] // *Genome Research*. – 2020. – Vol. 22. – P. 850–859.
11. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis / T. Nakatsuji, T. Chen, S. Narala [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2017. – Vol. 9, № 378. – P. 4680.
12. Roan, F. Epithelial cell – derived cytokines: More than just signalling the alarm / F. Roan, K. Obata – Ninomiya, S.F. Ziegler // *The Journal of Clinical Investigation*. – 2019. – Vol. 129, № 4. – P. 1441–1451.
13. Lipid abnormalities in atopic skin are driven by type 2 cytokines / E. Berdyshev, E. Goleva, I. Bronova [et al.] // *JCI Insight*. – 2018. – Vol. 3, № 4. – P. e98006.

15. Renert – Yuval, Y. What's new in atopic dermatitis / Y. Renert – Yuval, E. Guttman – Yassky // Dermatologic Clinics. – 2019. – Vol. 37, № 2. – P. 205–213.

Сведения об авторах

М.А. Десятова* – преподаватель, младший научный сотрудник ОМКТ и РИЛ ЦНИЛ

С.Б. Антонова – кандидат медицинских наук, доцент

О.Г. Макеев – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, главный научный сотрудник ОМКТ и РИЛ ЦНИЛ

Information about the authors

M.A. Desyatova – Lecturer, Researcher

S.B. Antonova – Candidate of Sciences (Medicine), Associate Professor

O.G. Makeev – Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department, Leading Research Scientist

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

mardesyatova@yandex.ru

УДК: 616.153.96 – 071

НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ В ИЗУЧЕНИИ РОЛИ БЕЛКА КЛОТО В СТАРЕНИИ

Диденко Мария Александровна, Кондакова Лариса Игоревна

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России
Волгоград, Россия

Аннотация

Введение. Старение сопровождается снижением способности организма поддерживать гомеостаз и восстанавливаться после повреждений. Белок Клото способен замедлять этот процесс и увеличивать продолжительность жизни. **Цель исследования** – обобщить современные представления о роли белка Клото в процессах старения и определить новые горизонты для будущих исследований в этой области. **Материал и методы.** Проведен анализ отечественных и зарубежных научных литературных источников. **Результаты.** Белок Клото регулирует клеточный рост, деление и дифференцировку, влияет на уровень кальция и фосфора, защищает организм от окислительного стресса и воспаления. Его недостаток ускоряет старение, вызывая заболевания костей и ухудшая когнитивные функции. Эксперименты показывают, что дефицит Клото связан с сокращением продолжительности жизни и ускоренным старением. **Выводы.** Белок Клото играет ключевую роль в процессах старения и долголетия, его дефицит ускоряет старение, а избыток улучшает здоровье и продлевает жизнь. Это открывает возможности для новых терапевтических подходов.

Ключевые слова: белок Клото, старение, световой десинхроноз

NEW HORIZONS IN STUDYING THE ROLE OF KLOTHO PROTEIN IN AGING

Didenko Maria Alexandrovna, Kondakova Larisa Igorevna

Volgograd State Medical University

Volgograd, Russia

Abstract

Introduction. Aging is accompanied by a decrease in the body's ability to maintain homeostasis and recover from damage. Klotho protein is able to slow down this process and increase life expectancy. **The aim of the study** is to summarize the current understanding of the role of Klotho protein in the aging process and to identify new horizons for future research in this field. **Material and methods.** The analysis of domestic and foreign scientific literary sources is carried out. **Results.** Klotho protein regulates cell growth, division and differentiation, affects the level of calcium and phosphorus, protects the body from oxidative stress and inflammation. Its deficiency accelerates aging, causing bone diseases and impairing cognitive function. Experiments show that Klotho deficiency is associated with shorter life expectancy and accelerated aging. **Conclusions.** Klotho protein plays a key role in the aging and longevity processes, its deficiency accelerates aging, and excess improves health and prolongs life. This opens up opportunities for new therapeutic approaches.

Keywords: Klotho protein, aging, light desynchronization

ВВЕДЕНИЕ

Старение является комплексным биологическим процессом, сопровождающимся прогрессирующим снижением способности организма поддерживать гомеостаз и восстанавливаться после повреждений [1]. Одним из ключевых компонентов, регулирующих скорость старения, является белок Клото. Впервые идентифицированный в 1997 году, Клото привлек внимание научных исследователей своей способностью замедлять старение и увеличивать продолжительность жизни у лабораторных моделей [2, 3]. В настоящее время