

- дром поликистозных яичников — проявление социально-адаптационного напряжения // Рос. вестн. акуш.-гинекол. — 2012. — Т. 12, №3. — С. 67–74. [Zelenina N.V., Beskrovnyi S.V., Molchanov O.L. Polycystic ovary syndrome is a manifestation of socioadaptive tension. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2012; 12 (3): 67–74. (In Russ.)]
5. Кулиева Н.А., Багирова Х.Ф. Результаты оперативного лечения женского бесплодия при синдроме поликистозных яичников в разных возрастных группах // Врач-аспирант. — 2010. — Т. 40, №3, прил. 1. — С. 111–115. [Kulieva N.A., Baghirova Kh.F. Results of surgical treatment of female sterility with polycystic ovarian syndrome in different age groups. *Vrach-aspirant*. 2010; 40 (3) Suppl. 1: 111–115. (In Russ.)].
6. Парамонова О.В., Коренская Е.Г., Трофименко А.С., Зборовская И.А. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте: современные воззрения на патогенез и клинические проявления // Пробл. жен. здоровья. — 2013. — Т. 8, №2. — С. 74–80. [Paramonova O.V., Korenskaya E.G., Trofimenko A.S., Zborovskaya I.A. Polycystic ovary syndrome in reproductive age: modern views the pathogenesis and clinical manifestations *Problemy zhenskogo zdorov'ya*. 2013; 8 (2): 74–80. (In Russ.)]
7. Симонова О.С., Сандакова Е.А., Терещенко И.В. Спорные вопросы патогенеза синдрома поликистозных яичников // Пермский мед. ж. — 2006. — Т. 23, №1. — С. 125–132. [Simonova O.S., Sandakova E.A., Tereshchenko I.V. Moot questions of polycystic ovary syndrome pathogenesis. *Permskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 23 (1): 125–132. (In Russ.)]
8. Соболева Е.Л. Состояние углеводного обмена при синдроме поликистозных яичников // Пробл. эндокринологии. — 2012. — Т. 58, №5. — С. 41–45. [Soboleva E.L. Carbohydrate metabolism in the patients presenting with polycystic ovary syndrome. *Problemy endokrinologii*. 2012; 58 (5): 41–45. (In Russ.)]
9. Соболева Е.Л. Диагностика и патогенетическая терапия синдрома поликистозных яичников // Докт.ру. — 2007. — №6. — С. 25–27. [Soboleva E.L. Diagnosis and pathogenic treatment of polycystic ovary syndrome. *Doktor.Ru*. 2007; 6: 25–27. (In Russ.)]
10. Татарчук Т.Ф., Педаченко Н.Ю., Капшук И.М. Состояние жировой ткани при синдроме поликистозных яичников // Здоровье женщины. — 2013. — №10. — С. 35–38. [Tatarchuk T.F., Pedachenko N.Yu., Kapshuk I.M. Condition adipose tissue of polycystosis ovarii syndrome. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2013; 10: 35–38. (In Russ.)]
11. Терешин А.Т., Ахжубекова Н.К., Ермолаев О.Ю. и др. Диагностическая и оперативная лапароскопия при синдроме поликистозных яичников // Паллиатив. мед. и реабилит. — 2010. — №2. — С. 38–45. [Tereshin A.T., Akhkubekova N.K., Ermolaev O.Yu. et al. Diagnostic and surgical laparoscopy in polycystic ovary syndrome. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 2010; 2: 38–45. (In Russ.)]
12. Ehrmann D.A. Polycystic ovary syndrome // *New Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352, N 12. — P. 1223–1236.
13. Katsiki N., Georgiadou E., Hatzitolios A.I. The role of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome // *Drugs*. — 2009. — Vol. 69, N 11. — P. 1417–1431.
14. Rotterdam ESHRE /ASRM-Sponsored Consensus Workshop Group 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 19, N 1. — P. 41–47.

УДК 616.517: 616.511: 612.017.1: 615.273.3

004

РОЛЬ МАРКЁРА IL-36γ/IL-1F9 В РАЗВИТИИ ЭРИТРОДЕРМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПСОРИАЗОМ

Денис Владимирович Заславский¹, Игорь Николаевич Чупров²,
Акмаль Абдикахарович Сыдигов^{1*}, Кудратилла Уткурович Ибрагимов¹, Пьер Волькенштейн³,
Сергей Владиславович Скрек², Руслан Абдуллаевич Насыров¹

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург,

³Университетский госпиталь Анри Мондор, Париж, Франция

Реферат

Эритродермия — термин, используемый для обозначения любого воспалительного заболевания кожи, поражающего более 90% поверхности кожного покрова. Множество этиологических факторов лежит в основе развития эритродермии, однако наиболее часто этому состоянию предшествуют экзема, синдром лекарственной сенсibilизации, эпидермотропная лимфома кожи, фотосенсibilизация. Являясь наиболее грозной формой псориаза, псориазическая эритродермия (2,5–3,0% больных псориазом) нередко угрожает жизни больного, требует системной терапии на госпитальном этапе. В статье представлены современные патогенетические данные о псориазе и псориазической эритродермии. Подробно описана биологическая роль нового специфического маркёра псориаза IL-36γ/IL-1F9. Представлены литературные данные по изучению этого маркёра при воспалительных дерматозах. В отличие от других маркёров, описанных ранее, например S100 A7, A8, и A9, маркёр IL-36γ оказался высокоспецифичным для псориаза (при других воспалительных заболеваниях кожи — атопическом дерматите, контактной экземе — его экспрессия выражена слабо). Рассмотрена роль IL-36γ в диагностике эритродермии у больных псориазом. Наиболее специфичный и перспективный для выявления псориазической эритродермии из общего числа пациентов с другими формами эритродермий маркёр IL-36γ определяется уже на начальных стадиях заболевания, позволяя тем самым проводить раннюю этиотропную терапию, повышая эффективность лечения и предупреждая развитие осложнений.

Ключевые слова: псориаз, псориазическая эритродермия, специфический маркёр псориаза, интерлейкины семейства IL-36γ/IL-1F9.

THE ROLE OF IL-36γ/IL-1F9 IN DEVELOPING ERYTHRODERMA IN PATIENTS WITH PSORIASIS

D.V. Zaslavskiy¹, I.N. Chuprov², A.A. Sydikov¹, K.U. Ibragimov¹, P. Wolkenstein³, S.V. Skrek⁴, R.A. Nasyrov¹¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia,²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia,³Henri Mondor University Hospital, Paris, France

Erythroderma is the term used for naming any inflammatory skin disease affecting over 90% of cutaneous surface. Numerous etiologic factors may background erythroderma; however, this condition is most often associated with such underlying diseases as eczema, drug hypersensitivity syndrome, cutaneous epidermotropic lymphoma, photosensitization. Being the most severe clinical form of psoriasis, psoriatic erythroderma may be a life hazard in patients with psoriasis, requiring admission and systemic treatment. The paper reviews modern data on psoriasis and psoriatic erythroderma pathogenesis. The biological role of IL-36γ/IL-1F9 – novel specific marker of psoriasis – is described in detail. Data of researches of this marker in different forms of inflammatory skin disease are discussed. Unlike other earlier described markers of psoriasis, for example, S100 A7, A8, A9 proteins, IL-36γ was highly specific to psoriasis, and rarely found at other inflammatory skin diseases (atopic dermatitis, contact dermatitis). The role of IL-36γ in diagnosing erythroderma in patients with psoriasis is described. The most specific and promising marker for distinguishing psoriatic erythroderma from other forms of erythroderma, IL-36γ can be detected at early stages of the disease, allowing to administer early causative treatment, improving treatment effect and preventing complications.

Keywords: psoriasis, psoriatic erythroderma, specific marker of psoriasis, IL-36γ/IL-1F9 interleukins.

В современной дерматологии эритродермия остаётся одним из самых тяжёлых состояний, с риском развития таких осложнений, как нарушение кровообращения на фоне гипертермии, генерализованной инфекции. Интерес исследователей и практикующих врачей к проблеме предопределяется не только тяжестью заболевания, но зачастую и резистентностью к проводимой терапии.

Множество этиологических факторов лежит в основе развития эритродермии, однако наиболее часто этому состоянию предшествуют экзема, синдром лекарственной сенсибилизации, эпидермотропная лимфома кожи, фотосенсибилизация. Достаточно редко эритродермия развивается на фоне течения псориаза, однако в последующем именно об этой форме пойдёт речь.

Являясь наиболее грозной формой псориаза, псориатическая эритродермия развивается у 2,5–3,0% больных псориазом, но в то же время составляет более половины тяжёлых вариантов заболевания, нередко угрожает жизни больного и требует системной терапии на госпитальном этапе [3]. Она может развиваться в прогрессирующую стадию псориатического процесса вследствие нерациональной наружной терапии (препараты дёгтя, дитранол), физических методов лечения (ультрафиолетовое облучение, горячие ванны с травами), избыточной инсоляции. Возникновению эритродермии способствуют применение некоторых медикаментов (таких, как препараты мышьяка, прокаин, бензилпенициллин и др.), а также быстрая отмена глюкокортикоидов.

Ввиду отсутствия в русскоязычной литературе новых данных о патогенезе и диагностике вышеперечисленных заболеваний проведён данный обзор зарубежных и некоторых отечественных публикаций. Была поставлена цель выделить новые диагностические маркёры при псориазе и псориатической эритродермии.

Современные представления об этиопатогенезе псориаза и псориатической эритродермии

По мнению большинства авторов, псориаз – полигенное заболевание [1, 4]. Выявлена связь кожных проявлений псориаза с антигенами

гистосовместимости HLA-B13 и HLA-B17, Bw57 и Cw6. Предположительно ген в локусе ПСОРС-1 у 35–50% пациентов является главной генетической детерминантой псориаза [5]. По современным представлениям основную роль в патогенезе псориаза играют гиперпролиферация и нарушение дифференцировки кератиноцитов. В последнее время к главным факторам, стимулирующим пролиферацию эпидермальных клеток в формировании псориатического процесса, относят провоспалительные цитокины иммунокомпетентных клеток: цитокины типа Th1/Th17, фактор некроза опухоли альфа (ФНОα), интерлейкины (IL) – IL-1, IL-1α, IL-17, IL-22, IL-6, IL-8, интерферон гамма [2, 6–8, 18, 28, 32].

Ранее была исследована ценность ряда генов и протеинов как потенциальных специфических биомаркёров [8, 32, 38]. К сожалению, некоторые из этих маркёров, такие как протеины S100 A7, A8 и A9, экспрессируются не только при псориазе [25, 33], но также в случае других воспалительных кожных заболеваний [16, 29]. В работах M. Nold и соавт. (2010) было показано подавление некоторых генов (WIF1, LTBP4, KRT8 и KRT18, IL-37) при тех же заболеваниях [19]. По данным J. Wenzel и соавт. (2008), HLA-связанные гены, включая HLA-DPa1, HLA-DRA, и HLA-DFB1, были выявлены при красном плоском лишае, atopическом дерматите, в то время как интерферон-ассоциированные гены I/III типа – CXCL9, ISG15, Mx1/IFI78 – были обнаружены только при псориазе, тогда как при atopическом дерматите и красном плоском лишае эти гены не выявлялись [39]. Эти результаты согласуются с данными других авторов [22, 31].

В работе A. Chiricozzi и соавт. (2011) неконтролируемый кластерный анализ показал комплекс IL-17/ФНОα-ассоциированных генов, которые специфически выявляются при псориазе [12]. Примечательно, что эти кластеры включали ряд генов, регулируемых только путём сочетанного эффекта ФНОα и IL-17, а также генов S100 A15, S100 A12 и цитокинов IL-19 и IL36Ra. Другими генами в данном кластере являются LCN2 (Lipocalin 2), который регулируется только IL-17, и цитокин IL-36γ, который может быть ин-

дуцирован только IL-17 или ФНО α [12].

В последнее время в литературе особое внимание уделяют роли IL-36 γ /IL-1F9 при псориазе [20, 22, 36]. На основании анализа экспрессии гена у пациентов с различными воспалительными кожными заболеваниями М. Kamsteeg и соавт. (2010) на большом клиническом материале у больных псориазом выявили кластер IL-17/ФНО α -ассоциированных генов [22]. Среди этих генов наиболее специфичным для псориаза оказался IL-36 γ . Существует методика определения IL-36 γ /IL-1F9 при псориазе, но она требует определённых временных затрат.

Биологическая функция IL-36 γ

IL-36 γ принадлежит к новому идентифицированному семейству цитокинов IL-36, ранее был известен как цитокин IL-1F, который относится к семейству IL-1. Семейство IL-36 включает цитокиновые агонисты IL-36 α (IL-1F6 или IL-1 ϵ), IL-36 β (IL-1F8), IL-36 γ (IL-1F9) и антагонисты цитокина IL-36 Ra (IL-1F5, также обозначаемый как IL-36RN и IL-1 δ) [13]. Недавние исследования указывают, что цитокины IL-36 активируют сходные внутриклеточные сигналы IL-1 и вовлечены в регуляцию врождённого и приобретённого иммунитета [37]. Агонистические лиганды IL-36R стимулируют провоспалительные процессы путём присоединения к IL-1-подобным рецепторам 2 (IL-1RL2) и IL-1RAcP в результате активации митоген-активирующей протеинкиназы и NF- κ B-сигнальной трансдукции. Они передают сигналы через MAPK-, JNK- и ERK1/2-пути и способствуют увеличению секреции провоспалительных факторов, включая IL-6 и IL-8 [10, 36]. IL-36 α ограниченно экспрессируется в кератиноцитах кожи и бронхах. Это даёт основание полагать, что данные протеины регулируют первую линию защиты против микроорганизмов [17]. Кроме того, цитокины IL-36 также оказывают синергичные эффекты в отношении индукции антимикробных пептидов IL-17A или ФНО α [11].

Экспрессия IL-36 γ регулируется лигандами Toll-подобных рецепторов, включающими полиинозин-полицитидиловую кислоту [poly(I:C)] и флагеллин, то есть в ответ на активацию системы врождённого иммунитета [24]. IL-36 γ индуцирует синтез нескольких провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IL-12, ФНО α , IL-23, и стимулирует Т-клеточный ответ [37]. В свою очередь IL-17 и ФНО α , экспрессируемые иммунными клетками, способны увеличивать экспрессию IL-36 γ кератиноцитами [12, 21].

Роль IL-36 γ в воспалительных заболеваниях кожи

Первые указания на потенциальную роль семейства IL-36 в воспалительных заболеваниях кожи появились в 2007 г., когда Н. Blumberg и соавт. индуцировали у трансгенных мышей экспрессию IL-36 α /IL-1F6 в базальных кератиноцитах [9]. У этих мышей развился псориазоподобный кожный фенотип, характеризующийся акантозом, паракератозом и присутствием

смешанного воспалительного инфильтрата. Эти же авторы обнаружили увеличенную экспрессию IL-36 γ в коже у человека. Сходные результаты были получены ещё в двух исследованиях. А. Johnston и соавт. (2013) выявили при помощи полимеразной цепной реакции и иммуногистохимического метода в коже как у больных псориазом (n=20), так и в двух мышинных моделях (мышь KSTie2 и леченые имиквимодом мыши C57BL/6) выраженную экспрессию всех цитокинов IL-36 α , IL- β , IL- γ и IL-36Ra [21]. В работах Q. He и соавт. (2013) показана увеличенная экспрессия IL-36 γ в коже у пациентов с псориазом (n=38 и n=17) [20]. В отличие от других маркёров, описанных ранее при псориазе, например S100 A7, A8 и A9 [16, 23, 25, 33], маркёр IL-36 γ оказался высокоспецифичным для псориаза (при других воспалительных заболеваниях кожи, в том числе атопическом дерматите и контактной экземе, экспрессия выражена слабо) [20].

Недавние работы подразумевают центральную роль IL-36 α в провоспалительном ответе при псориазе. По данным J. Towne и соавт. (2012), выраженная экспрессия IL-36 в коже у мышей приводит к возникновению картины псориаза, а подавление IL-36 в коже у пациентов с псориазом улучшает клинические проявления [36]. У мышей симптомы псориаза обусловлены синтезом IL-36 дендритными кератиноцитами [34]. У больных псориазом в кератиноцитах выявлен повышенный уровень экспрессии IL-36 γ в ответ на IL-17 по сравнению с кератиноцитами у здоровых людей [27]. Напротив, аномальная функция IL-36Ra (IL-36RN) приводит к неконтролируемой секреции провоспалительных цитокинов и возникновению клинической картины тяжёлой формы псориаза с пустулёзными элементами [26, 30]. Эти данные делают систему IL-36 перспективной мишенью при разработке лекарственных препаратов для терапии при псориазе, что показывают недавние работы по выработке антител к рецепторам IL-36 [40].

Заключение

Все вышесказанное предопределяет особый интерес к дальнейшему изучению роли маркёра IL-36 γ в развитии эритродермии у больных псориазом. Наиболее специфичный и перспективный для выявления псориазической эритродермии из общего числа пациентов с другими формами эритродермий маркёр IL-36 γ определяется уже на начальных стадиях заболевания, позволяя тем самым проводить раннюю этиотропную терапию, повышая эффективность лечения и предупреждая развитие осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Знаменская Л.Ф., Егорова Ю.Ю., Зитнер С.В. Механизмы реализации биологического действия фактора некроза опухоли альфа при псориазе // Вестн. дерматол. и венерол. — 2011. — №2. — С. 13-17. [Znamenskaya L.F., Yegorova Yu.Yu., Zitner S.V. Mechanism of the biological effect of the tumor necrosis factor-alpha at psoriasis. *Vestnik*

dermatologii i venerologii. 2011; 2: 13-17. (In Russ.)

2. Катунина О.Р., Резайкина А.В. Провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО-а в очагах поражённой кожи больных псориазом // Вестн. дерматол. и венерол. — 2011. — №4. — С. 25-30. [Katunina O.R., Rezaikina A.V. Pro-inflammatory IL-1 and TNF alpha cytokines in affected skin foci in psoriatic patients. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011; 4: 25-30. (In Russ.)]

3. Кубанова А.А. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. — М.: Дэк-Пресс, 2007. — 300 с. [Kubanova A.A. *Klinicheskie rekomendatsii. Dermatovenerologiya*. (Clinical guidelines. Skin diseases and sexually transmitted diseases.) Moscow: Dex-Press. 2007; 300 p. (In Russ.)]

4. Кунгуров Н.В., Филимонова Н.Н., Голубцов В.И., Корхмазова С.А. Генетические факторы этиологии и патогенеза псориаза // Вестн. дерматол. и венерол. — 2011. — №1. — С. 23-27. [Kungurov N.V., Filimonova N.N., Golubtsov V.I., Korkhmazova S.A. The genetic factors in aetiology and pathogenesis of psoriasis. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2011; 1: 23-27. (In Russ.)]

5. Родионов А.Н. Справочник по кожным и венерическим болезням. — СПб: Спутник врача, 2005. — 464 с. [Rodionov A.N. *Spravochnik po kozhnym i venericheskim boleznyam*. (Handbook on skin diseases and sexually transmitted diseases.) Saint Petersburg: Sputnik vracha. 2005; 464 p. (In Russ.)]

6. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. — 2004. — Т. 3, №2. — С. 16-22. [Simbircev A.S. Cytokines — classification and biologic functions. *Tsitokiny i vospalenie*. 2004; 3 (2): 16-22. (In Russ.)]

7. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. Норма и патология. — М.: Медицина, 2010. — 752 с. [Khaitov P.M., Ignat'eva G.A., Sidorovich I.G. *Immunologiya. Norma i patologiya*. (Immunology. Normal features and diseases.) Moscow: Meditsina. 2010; 752 p. (In Russ.)]

8. Bieber T., Cork M., Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy // *Allergy*. — 2012. — Vol. 67. — P. 969-975.

9. Blumberg H., Dinh H., Trueblood E.S. et al. Opposing activities of two novel members of the IL-1 ligand family regulate skin inflammation // *J. Exp. Med.* — 2007. — Vol. 204. — P. 2603-2614.

10. Boraschi D., Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family // *Semin. Immunol.* — 2013. — Vol. 25. — P. 394-407.

11. Carrier Y., Ma H.L., Ramon H.E. et al. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines *in vitro* and *in vivo*: implications in psoriasis pathogenesis // *J. Invest. Dermatol.* — 2011. — Vol. 131. — P. 2428-2437.

12. Chiricozzi A., Guttman-Yassky E., Suarez F. et al. Integrative responses to IL-17 and TNF alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenesis circuit in psoriasis // *J. Invest. Dermatol.* — 2011. — Vol. 131. — P. 677-687.

13. Dinarello C., Arend W., Sims J. et al. IL-1 family nomenclature // *Nat. Immunol.* — 2010. — Vol. 11. — P. 973.

14. Esposito M., Mazzotta A., de Falice C. et al. Treatment of erythrodermic psoriasis with etanercept // *Br. J. Dermatol.* — 2006. — Vol. 155, N 1. — P. 156-159.

15. Fraga N.A., Paim M.F., Follador I., Ramos A.M. Refractory erythrodermic psoriasis in a child with an excellent outcome by using etanercept // *An. Bras. Dermatol.* — 2011. — Vol. 4, N 1. — P. 144-147.

16. Glaser R., Meyer-Hoffert U., Harder J. et al. The antimicrobial protein psoriasin (S100A7) is upregulated in atopic dermatitis and after experimental skin barrier disruption // *J. Invest. Dermatol.* — 2009. — Vol. 129. — P. 641-649.

17. Gresnigt M.S., van de Veerdonk F.L. Biology of IL-36 cytokines and their role in disease // *Semin. Immunol.* — 2013. — Vol. 25. — P. 458-465.

18. Guttman-Yassky E., Krueger J.G. Contrasting pathogenesis of atopic dermatitis and psoriasis — part II: immune cell subsets and therapeutic concepts // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2011. — Vol. 127. — P. 1420-1432.

19. Hawilo A., Zaraq A., Benmously A. et al. Erythrodermic psoriasis: epidemiological clinical and therapeutic features about 60 cases // *Tunis Med.* — 2011. — Vol. 89, N 11. — P. 841-847.

20. He Q., Chen H.X., Li W. et al. IL-36 cytokine expression and its relationship with p38 MAPK and NF-kappaB pathways in psoriasis vulgaris skin lesions // *J. Huazhong Uni. Sci. Technol. Med. Sci.* — 2013. — Vol. 33. — P. 594-549.

21. Johnston A., Fritz Y., Dawes S.M. et al. Keratinocyte overexpression of IL-17C promotes psoriasiform skin inflammation // *J. Immunol.* — 2013. — Vol. 190. — P. 2252-2262.

22. Kamsteeg M., Jansen P.A., van Vlijmen-Willems I.M. et al. Molecular diagnostics of psoriasis, atopic dermatitis, allergic dermatitis and irritant contact dermatitis // *Br. J. Dermatol.* — 2010. — Vol. 162. — P. 568-578.

23. Kerkhoff C., Voss A., Scholzen T.E. et al. Novel insight into the role of S100A/A9 in skin biology // *Exp. Dermatol.* — 2012. — Vol. 21. — P. 822-826.

24. Lian L.H., Milora K.A., Manipatpong K.K. et al. The double-stranded RNA analogue polyinosinic-polycytidilic acid induces keratinocyte pyroptosis and release of IL-36 gamma // *J. Invest. Dermatol.* — 2012. — Vol. 132. — P. 1346-1353.

25. Liu H., Huang K., Wu Y. et al. The expression of interleukin-22 and S100A7, A8, A9, mRNA in patients with psoriasis vulgaris // *J. Huazhong Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* — 2007. — Vol. 27. — P. 605-607.

26. Marrakchi S., Guigue P., Renshaw B.R. et al. Interleukin-36 receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 620-628.

27. Muhr P., Zeivogel J., Heitland I. et al. Expression of interleukin (IL)-1 family members upon stimulation with IL-17 differs in keratinocytes derived from patients with psoriasis and healthy donors // *Br. J. Dermatol.* — 2011. — Vol. 165. — P. 189-193.

28. Nickoloff B.J., Xin H., Nestle F.O., Qin J.Z. The cytokine and chemokine network in psoriasis // *Clin. Dermatol.* — 2007. — Vol. 25. — P. 568-573.

29. Nold M.F., Nold-Petry C.A., Zepp J.A. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity // *Nat. Immunol.* — 2010. — Vol. 11. — P. 1014-1022.

30. Onoufriadi A., Simpson M.A., Pink A.E. et al. Mutation in IL36RN/ILF5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis // *Am. J. Hum. Genet.* — 2011. — Vol. 89. — P. 432-437.

31. Pedersen M.B., Skov L., Menne T. et al. Gene expression time course in the human skin during elicitation of allergic contact dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* — 2007. — Vol. 127. — P. 2585-2595.

32. Perera G.K., Di Meglio P., Nestle F.O. Psoriasis // *Annu. Rev. Pathol.* — 2012. — Vol. 7. — P. 385-422.

33. Sempirini S., Capon F., Bovolenta S. et al. Genomic structure, promoter characterization and mutation analysis of the S100A7 gene: exclusion of a candidate for familial psoriasis susceptibility // *Hum. Genet.* — 1999. — Vol. 104. — P. 130-134.

34. Tortola L., Rosenwald E., Abel B. et al. Psoriasiform dermatitis is driven by IL-36 mediated DC-keratinocyte crosstalk // *J. Clin. Invest.* — 2012. — Vol. 122. — P. 3965-3976.

35. Towne J.E., Garka K.E., Renshaw B.R. et al. Interleukin (IL)-1F6, IL-1F8, and IL1F9 signal through IL-1Rrp2 and IL-1RAcP to activate the pathway leading to NF-kappaB and MAPKs // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — P. 13 677–13 688.
36. Towne J.E., Sims J.E. IL-36 in psoriasis // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 486–490.
37. Vigne S., Palmer G., Lamacchia C. et al. IL-36R ligands are potent regulators of dendritic cells and T-cells // *Blood.* — 2011. — Vol. 118. — P. 5813–5823.
38. Villanova F., Di Meglio P., Nestle F.O. et al. Biomarkers in psoriasis and psoriatic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* — 2012. — Vol. 72, suppl. 2. — P. 104–110.
39. Wenzel J., Peters B., Zahn S. et al. Gene expression profiling of lichen planus reflects CXCL9⁺ mediated inflammation and distinguishes this disease from atopic dermatitis and psoriasis // *J. Invest. Dermatol.* — 2008. — Vol. 128. — P. 67–78.
40. Wolf J., Ferris L.K. Anti-IL-36R-antibodies, potentially useful for the treatment of psoriasis: a patent evaluation of WO2013074569 // *Expert Opin. Therap. Pat.* — 2014. — Vol. 24, N (4). — P. 477–479.

УДК 615.326: 615.275.4: 615.036.8: 631.872: 631.878

O05

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ГУМИНОВЫХ ВЕЩЕСТВ, ПОЛУЧАЕМЫХ ИЗ ТОРФА И САПРОПЕЛЯ

Рашида Равилевна Китапова^{1*}, Айрат Усманович Зиганшин²

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа,

²Казанский государственный медицинский университет

Реферат

В работе дан обзор публикаций отечественных и зарубежных авторов, посвящённых исследованию биологической активности гуминовых веществ, получаемых из торфа и сапропеля. Торф представляет собой болотные отложения, состоящие в основном из разложившихся растительных остатков и подвергшиеся переработке микроорганизмами. Сапропель — это природные органно-минеральные образования, осадки пресноводных водоёмов, образующиеся из отмерших растительных и животных организмов, минеральных веществ биохимического и химического происхождения и минеральных компонентов. Гуминовые вещества представляют собой специфическую группу высокомолекулярных соединений, образующихся в торфах и сапропелях в процессе разложения отмерших растительных и животных тканей. Установлено, что препараты на основе гуминовых веществ обладают широчайшим спектром биологических свойств, которые уже широко применяются в ветеринарии и могут быть использованы в различных областях медицины. В частности, препараты, содержащие гуминовые вещества, оказывают влияние на неспецифическую и специфическую резистентность организма, обладают антиоксидантными, противовоспалительными, противовирусными, антибактериальными, противогрибковыми, мембранотропными, гепатопротективными свойствами, способностью усиливать активность обменных процессов в организме. Гумат натрия оказывает положительное влияние на регрессию опухоли, способствует профилактике серотониновых язв, повышает устойчивость организма в условиях гипоксии. Гуминовые вещества нетоксичны, не обладают тератогенными, эмбриотоксическими и канцерогенными свойствами, в то же время они способны оказывать положительное влияние на состояние здоровья животных, повышая их продуктивность. Показано положительное влияние гуминовых веществ на адаптацию растений к действию ионизирующей радиации и пестицидам. Обилие исследований и благоприятных результатов даёт основание для развития нового направления в фармации и фармакологии, связанного с созданием новых отечественных препаратов на основе торфа и сапропеля.

Ключевые слова: торф, сапропель, гуминовые кислоты, гумат натрия, фармакология.

BIOLOGIC ACTIVITY OF HUMIC SUBSTANCES FROM PEAT AND SAPROPEL

R.R. Kitapova¹, A.U. Ziganshin²

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia,

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

The article reviews papers researching the biologic activity of peat and sapropel-derived humic substances, published by domestic and foreign authors. Peat is an accumulation of mainly partially decayed vegetation decomposed by microorganisms, found at mires. Sapropel is natural organic minerals that are derived from freshwater body sediment and formed by decayed vegetation and animal residues, minerals of biochemical and chemical origin and mineral components. Humic substances are a specific group of macromolecular substances derived from peat and sapropel as a result of vegetation and animal residues deterioration. It was found that drugs based on humic substances have the broadest spectrum of biological properties that are already widely used in veterinary medicine and can be used in various spheres of medicine. In particular, medications containing humic substances affect the nonspecific and specific resistance of the organism, show antioxidant, anti-inflammatory, antiviral, antibacterial, antifungal, membranotropic, hepatoprotective properties, have the ability to enhance the metabolic processes activity in the body. Sodium humate stimulates the tumor regression, helps to prevent serotonin ulcers, increases the body's resistance to hypoxic conditions. Humic substances are do not have any toxic, teratogenic, embryotoxic and carcinogenic properties, while at the same time they are able to positively influence the health status of animals, increasing their productivity. Positive effect of humic substances on plant adaptation to ionizing radiation and pesticides was shown. Plenty of research and favorable results provides a basis for the development of a new direction in pharmacy and pharmacology related to the creation of new domestic products based on peat and sapropel.

Keywords: peat, sapropel, humic acids, sodium humate, pharmacology.