

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

---

ISSN 1512-0112

№ 6 (243) Июнь 2015

---

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии  
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

# GEORGIAN MEDICAL NEWS

**No 6 (243) 2015**

Published in cooperation with and under the patronage  
of the Tbilisi State Medical University

Издается в сотрудничестве и под патронажем  
Тбилисского государственного медицинского университета

გამოიცემა თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტთან  
თანამშრომლობითა და მისი პატრონაჟით

This special issue of the journal is dedicated to VIII National Congress of Allergy,  
Asthma and Immunology  
Guest Editor – Academician Revaz Sepiashvili

Данный номер журнала посвящается VIII Национальному конгрессу аллергии,  
астмы и иммунологии  
Приглашенный редактор – академик Реваз Сепиашвили

ჟურნალის ეს ნომერი ეძღვნება ალერგიის, ასთმისა  
და იმუნოლოგიის VIII ეროვნულ კონგრესს  
მოწვეული რედაქტორი – აკადემიკოსი რევაზ სეფიაშვილი

**ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ  
ТБИЛИСИ - НЬЮ-ЙОРК**

**GMN: Georgian Medical News** is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board and The International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (U.S.A.) since 1994. **GMN** carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

**GMN** is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

**GMN: Медицинские новости Грузии** - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией и Международной академией наук, образования, искусств и естествознания (IASEIA) США с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, рецензии, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения.

Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

**GMN: Georgian Medical News** – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები, რეცენზიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

## МЕДИЦИНСКИЕ НОВОСТИ ГРУЗИИ

Ежемесячный совместный грузино-американский научный электронно-печатный журнал  
Агентства медицинской информации Ассоциации деловой прессы Грузии,  
Академии медицинских наук Грузии, Международной академии наук, индустрии,  
образования и искусств США.  
Издается с 1994 г., распространяется в СНГ, ЕС и США

### НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Лаури Манагадзе

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Нино Микаберидзе

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Зураб Вадачкориа - председатель Научно-редакционного совета**

Михаил Бахмутский (США), Александр Геннинг (Германия), Амиран Гамкрелидзе (Грузия),  
Константин Кипиани (Грузия), Георгий Кавтарадзе (Грузия), Георгий Камкамидзе (Грузия),  
Паата Куртанидзе (Грузия), Вахтанг Масхулия (Грузия), Тамара Микаберидзе (Грузия),  
Тенгиз Ризнис (США), Реваз Сепиашвили (Грузия), Дэвид Элуа (США)

### НАУЧНО-РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Лаури Манагадзе - председатель Научно-редакционной коллегии**

Архимандрит Адам - Вахтанг Ахаладзе, Амиран Антадзе, Нелли Антелава,  
Рима Бериашвили, Лео Бокерия, Отар Герзмава, Лиана Гогиашвили, Нодар Гогебашвили,  
Николай Гонгадзе, Манана Жвания, Ирина Квачадзе, Нана Квирквелия, Зураб Кеванишвили,  
Гурам Кикнадзе, Палико Кинтраиа, Теймураз Лежава, Джанлуиджи Мелотти, Караман Пагава,  
Николай Пирцхалаишвили, Мамука Пирцхалаишвили, Фридон Тодуа,  
Кеннет Уолкер, Рамаз Хецуриани, Рудольф Хохенфеллнер, Кахабер Челидзе,  
Тинатин Чиковани, Арчил Чхотуа, Рамаз Шенгелия

Website:

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

The International Academy of Sciences, Education, Industry & Arts. P.O.Box 390177,  
Mountain View, CA, 94039-0177, USA. Tel/Fax: (650) 967-4733

**Версия:** печатная. **Цена:** свободная.

**Условия подписки:** подписка принимается на 6 и 12 месяцев.

**По вопросам подписки обращаться по тел.: 293 66 78.**

**Контактный адрес:** Грузия, 0177, Тбилиси, ул. Асатиани 7, III этаж, комната 313  
тел.: 995(32) 254 24 91, 995(32) 222 54 18, 995(32) 253 70 58

Fax: +995(32) 253 70 58, e-mail: [ninomikaber@hotmail.com](mailto:ninomikaber@hotmail.com); [nikopir@dgmholding.com](mailto:nikopir@dgmholding.com)

**По вопросам размещения рекламы обращаться по тел.: 5(99) 97 95 93**

© 2001. Ассоциация деловой прессы Грузии

© 2001. The International Academy of Sciences,  
Education, Industry & Arts (USA)

## **GEORGIAN MEDICAL NEWS**

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press; Georgian Academy of Medical Sciences; International Academy of Sciences, Education, Industry and Arts (USA).

Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

### **SCIENTIFIC EDITOR**

Lauri Managadze

### **EDITOR IN CHIEF**

Nino Mikaberidze

### **SCIENTIFIC EDITORIAL COUNCIL**

#### **Zurab Vadachkoria - Head of Editorial council**

Michael Bakhmutsky (USA), Alexander Gënning (Germany), Amiran Gamkrelidze (Georgia), David Elua (USA), Konstantin Kipiani (Georgia), Giorgi Kavtaradze (Georgia), Giorgi Kamkamidze (Georgia), Paata Kurtanidze (Georgia), Vakhtang Maskhulia (Georgia), Tamara Mikaberidze (Georgia), Tengiz Riznis (USA), Revaz Sepiashvili (Georgia)

### **SCIENTIFIC EDITORIAL BOARD**

#### **Lauri Managadze - Head of Editorial board**

Archimandrite Adam - Vakhtang Akhaladze, Amiran Antadze, Nelly Antelava, Rima Beriashvili, Leo Bokeria, Kakhaber Chelidze, Tinatin Chikovani, Archil Chkhotua, Otar Gerzmava, Liana Gogiashvili, Nodar Gogebashvili, Nicholas Gongadze, Rudolf Hohenfellner, Zurab Kevanishvili, Ramaz Khetsuriani, Guram Kiknadze, Paliko Kintraia, Irina Kvachadze, Nana Kvirkvelia, Teymuraz Lezhava, Gianluigi Melotti, Kharaman Pagava, Nicholas Pirtskhalaishvili, Mamuka Pirtskhalaishvili, Ramaz Shengelia, Pridon Todua, Kenneth Walker, Manana Zhvania

### **CONTACT ADDRESS IN TBILISI**

GMN Editorial Board  
7 Asatiani Street, 3<sup>th</sup> Floor  
Tbilisi, Georgia 0177

Phone: 995 (32) 254-24-91  
995 (32) 222-54-18  
995 (32) 253-70-58  
Fax: 995 (32) 253-70-58

### **CONTACT ADDRESS IN NEW YORK**

NINITEX INTERNATIONAL, INC.  
3 PINE DRIVE SOUTH  
ROSLYN, NY 11576 U.S.A.

Phone: +1 (917) 327-7732

### **WEBSITE**

[www.geomednews.org](http://www.geomednews.org)

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Библиографическое описание литературы составляется на языке текста документа. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующему номеру данной работы в списке литературы.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректур авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

**При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.**

## REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of **3** centimeters width, and **1.5** spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - **12** (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)  
[http://www.icmje.org/urm\\_full.pdf](http://www.icmje.org/urm_full.pdf)

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned  
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**



## ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრაფიების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალებების შედეგების ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.



Содержание:

<b>Сепиашвили Р.И.</b> ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ.....	7
<b>Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И.</b> СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ .....	15
<b>Славянская Т.А., Деркач В.В., Сепиашвили Р.И.</b> ИММУННЫЕ И НЕИММУННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА (ОБЗОР).....	22
<b>Kandelaki E., Kavlashvili N., Kherkheulidze M., Chkhaidze I.</b> PREVALENCE OF ATOPIC DERMATITIS SYMPTOMS IN CHILDREN WITH DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PROBLEMS .....	29
<b>Kherkheulidze M., Chkhaidze I., Adamia N., Kavlashvili N., Kandelaki E.</b> INCIDENCE OF ALLERGIC RHINITIS AND RESPIRATORY INFECTIONS IN FIRST GRADE SCHOOL CHILDREN IN GEORGIA.....	34
<b>Adamia N., Jorjoliani L., Manjavidze N., Ubiria I., Saginadze L.</b> PSYCHO-EMOTIONAL CHARACTERISTICS OF THE ADOLESCENTS WITH ALLERGIC RHINITIS .....	38
<b>Magen E., Chikovani T.</b> CASE REPORT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME RESPONDING TO OMALIZUMAB .....	42
<b>Pantsulaia I., Iobadze M., Kikodze N., Pantsulaia N., Chikovani T.</b> LIPID PROFILE AND CYTOKINES INTERACTIONS DURING SUCCESSFUL AGING .....	46
<b>Lasareishvili B., Pantsulaia I., Iobadze M., Kukuladze N., Kikodze N., Chikovani T.</b> CORRELATION BETWEEN THE LIPID PROFILE AND THE IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS IN THE ELDERLY.....	52
<b>Adamia N., Jorjoliani L., Khachapuridze D., Katamadze N., Chkuaseli N.</b> ALLERGIC DISEASES AND ASTHMA IN ADOLESCENTS.....	58
<b>Святенко Т.В., Старостина О.А.</b> НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ IPL-ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СОСУДИСТЫХ ФОРМ РОЗАЦЕА .....	62
<b>Сепиашвили Р.И., Хачапуридзе Д.Р., Чихладзе М.В., Гамкрелидзе С.Л.</b> АЭРОПОЛИНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ АЛЛЕРГЕНОВ В ЗАПАДНОЙ ГРУЗИИ.....	66
<b>Tsintsadze N., Beridze L., Tsintsadze N., Krichun Y., Tsivadze N., Tsintsadze M.</b> PSYCHOSOMATIC ASPECTS IN PATIENTS WITH DERMATOLOGIC DISEASES .....	70
<b>Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Сулаквелидзе Ц.П., Малания М.А., Турабелидзе Д.Г.</b> ИЗУЧЕНИЕ ЛИПИДОВ СЕМЯН <i>AMARANTHUS BLITOIDES S. WATS.</i> , ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ .....	76

**Вачнадзе В.Ю., Суладзе Т.Ш., Вачнадзе Н.С., Кинцурашвили Л.Г., Новикова Ж.Н.**  
АЛКАЛОИДЫ PEGANUM HARMALA L. И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ..... 79

**КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ**

**Hoehn M.**  
IMAGING OF NEURO-INFLAMMATION: PAST, PRESENT AND FUTURE ..... 82

**Kokaia Z.**  
TARGETING NEUROINFLAMMATION FOR TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE ..... 84

**Martino G.**  
THE THERAPEUTIC ROLE OF NEURAL STEM CELLS  
IN INFLAMMATORY DEMYELINATING BRAIN DISORDERS ..... 87

**Vincent A.**  
AUTOANTIBODIES CAUSING REVERSIBLE INFLAMMATORY BRAIN DISEASE ..... 89

РЕВАЗУ ИСМАИЛОВИЧУ СЕПИАШВИЛИ - 60 ЛЕТ ..... 91

НАУКА

**ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ  
ПРЕПАРАТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ:  
КЛАССИФИКАЦИЯ, ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

**Сепиашвили Р.И.**

*Российский университет дружбы народов, Москва; Институт иммунофизиологии, Москва, Россия;  
Национальный институт аллергологии, астмы и клинической иммунологии  
Национальной академии наук Грузии, Цхалтубо, Грузия*

Статья является результатом многочисленных исследований, дискуссий, публикаций, приведших к теоретическому обоснованию, созданию и практическому применению совершенно новых лекарственных препаратов, обозначенных как иммуностропные или иммуномодулирующие фармакологические средства.

Началось это в 1972 году, когда американский ученый Allan Goldstein впервые выделил из тимуса телят несколько полипептидов и назвал их тимозинами, которые различались по молекулярной массе и степени активности. Особенное внимание привлекла пятая фракция препарата, содержащая 40-50 белков, которые были определены посредством изоэлектрической фокусировки.

Работа А. Goldstein вызвала настоящий бум во всем научном мире. Рядом научных учреждений и фармакологических компаний были проведены исследования, результатом которых явилось создание новых препаратов, избирательно действующих на различные звенья иммунной системы. Они были названы иммунокорректирующими, иммуностимулирующими, иммунотерапевтическими, иммуномодулирующими, иммуностропными средствами. Наиболее корректными признаны последние два термина: иммуномодулирующие и иммуностропные препараты. В СССР среди первых появились тактивин, тималин, тимоген и миелопид.

В настоящее время в мире зарегистрировано большое количество иммуностропных препаратов. Только в России различных иммунобиологических препаратов насчитывается более тысячи: вакцины, иммуноглобулины, бактериофаги, препараты нормофлоры, аллергены, цитокины [1,2]. Ежегодно в России 20-30 новых иммунобиологических препаратов успешно проходят государственные испытания, причем 1/3 из них – это препараты, вводимые людям.

Таким образом, с одной стороны, можно констатировать, что клинические иммунологи и практические врачи имеют большой выбор иммуностропных препаратов. Однако на самом деле выбор весьма невелик и это связано с тем, что:

- нет дифференциальной характеристики указанных препаратов – при каких заболеваниях лучше назначать тот или иной препарат;
- не разработаны четкие показания и противопоказания для этих препаратов;
- при каких условиях их необходимо назначать, при каких – желательно, а при каких следует категорически запретить;
- каковы особенности применения иммуностропных препаратов у детей, беременных женщин, в старческом возрасте;
- малочисленны исследования по совместимости указанных препаратов с другими лекарственными средствами.

Основной целью данной статьи является не только осведомить широкий круг читателей о предыстории развития проблемы иммуномодуляции (что само по себе необходимо для правильного понимания сути вопроса – какие препараты можно относить к иммуномодулирующим, а какие – нет), а, прежде всего, разработать и представить четкую формулировку основных принципов иммуномодулирующей терапии, которые в конечном итоге должны помочь различным специалистам, в том числе и врачу-иммунологу, правильно сориентироваться при выборе и назначении больному того или иного иммуностропного препарата.

Итак, в конце XIX века усилиями трех выдающихся ученых – Луи Пастера, Ильи Мечникова и Пауля Эрлиха – были заложены фундаментальные основы новой общебиологической и общемедицинской науки – иммунологии. В дальнейшем были открыты основные органы и клетки иммунитета которые в настоящее время объединены в единую функциональную систему иммунного гомеостаза (ФСИГ) [11].

Тимус, костный мозг, лимфоидная ткань и лимфоциты занимают ведущее место в регуляции функциональной системы иммунного гомеостаза, которая днем и ночью, 24 часа в сутки стоит на защите организма от воздействия чужеродных факторов внешней и внутренней среды. Состояние ФСИГ является лакмусовой бумажкой состояния всего организма. Она первой реагирует на эти неблагоприятные воздействия экзогенного и

эндогенного характера, что нами показано на этапах филогенеза и неонатального онтогенеза [5]. Уже через 15 мин после контакта организма с бактериальными антигенами выявляется ранняя специфическая стимуляция функциональной активности нейтрофильных лейкоцитов у представителей различных отрядов класса млекопитающих (собаки, кролики, морские свинки, крысы), а также класса птиц (куры). Она не возникает у представителей класса амфибий (лягушки) и костистых рыб (карпы).

Раннюю защитную реакцию следует считать общим биологическим феноменом, свойственным гомойотермным животным. Она, очевидно, не характерна для пойкилотермных. Независимо от видовых особенностей для развития ранней защитной реакции нейтрофилов характерны определенная динамика и гуморальные механизмы стимуляции, активация их микробицидных и оксидазных систем, генерирующих сверхокисные радикалы. Видовые особенности реакции проявляются в быстроте нарастания пиков активности – к 15 мин. или 1 ч [5].

Разработка и внедрение в практическую медицину современных клиничко-диагностических тестов оценки функциональной системы иммунного гомеостаза, бурный рост данных о ведущей роли иммунной системы в патогенезе возникновения и развития большинства острых и хронических заболеваний, и даже выделение в отдельные нозологические формы заболеваний этой системы, поставили ученых перед необходимостью разработки и изыскания новых средств и методов, оказывающих терапевтическое воздействие на восстановление нарушенного иммунного гомеостаза человека.

Вначале возникло понятие иммунотерапии, когда лечение той или иной патологии проводили иммунологическими методами. Например, применение при дифтерии противодифтерийного анатоксина.

Затем возникла проблема пересадки органов и тканей, аутоиммунных заболеваний. Необходимо было затормозить нормальное функционирование иммунной системы. И понятие иммуносупрессия точно охарактеризовало поставленную цель.

Появление вторичных иммунодефицитов, связанных с иммунологической недостаточностью, поставило вопрос об иммуностимуляции, понятия многозначного вначале, однако, как только было установлено, что иммунная система функционирует с помощью, по крайней мере, нескольких десятков различных звеньев, то ставится вопрос: какое звено стимулировать, так как простимулировав клетки-супрессоры, вместо ожидаемого эффекта улучшения можно ухудшить состояние больного. Поэтому понятие «иммуностимуляция»

не объясняет, что стимулировать, что тормозить и не дает основание для дифференцированного подхода к каждому звену.

Внедрение в практику понятия иммунокоррекции на этом фоне является объективным процессом, с помощью которого можно осуществить коррекцию нарушенных показателей иммунной системы и вывести их на некий новый уровень, соответствующий нормальным параметрам.

Однако часто возникал вопрос: всегда ли необходимо применение иммунокоррекции? Если снижен какой-то показатель, то следует ли его приводить к норме? В связи с этим понятие «иммунокоррекция» не всегда дает ответы на возникающие вопросы. Поэтому появление понятия «иммуномодуляция» в середине 70-х годов XX века было объективным процессом в клинической иммунологии, а применение иммуномодулирующих препаратов при этом оказывало иммуностропное действие с эффектом восстановления пониженных или повышенных показателей ФСИГ до нормы.

В многочисленных работах показано стимулирующее и супрессорное влияние на ФСИГ различных факторов экзогенного и эндогенного характера. К ним относятся разнообразные вещества органической и неорганической природы, биополимеры, компоненты чужеродных органов и тканей, микробных клеток и т. д. При этом все вещества, благоприятно влияющие на иммунитет, получили название «адьюванты» [1] (от англ. *adjuvant* – помогающий, полезный).

В ряде работ понятие иммуномодуляторов толкуется очень широко: к ним относят адьюванты, иммунодепрессанты и т. д. Приняв такую точку зрения, мы должны были бы констатировать, что все зарегистрированные иммунобиологические препараты (а их более тысячи) – вакцины, иммуноглобулины, бактериофаги, препараты нормофлоры, аллергены, цитокины – являются иммуномодулирующими препаратами. Такая широкая трактовка была бы вполне справедливой, если бы иммунный ответ не был специфической реакцией на антиген.

Поэтому прежде чем приступать к разработке классификации иммуномодулирующих препаратов и определять ее принципы, необходимо понять: что же такое иммуномодуляторы?

Четкий ответ на этот вопрос послужит основанием для решения всех дальнейших вопросов по этой важной проблеме. Мы считаем, что иммуномодуляторы – это препараты, специфически влияющие на функциональную систему иммунного гомеостаза в общем или на ее отдельные регуляторные звенья и характеризующиеся тропностью к иммунной системе.

С различной степенью интенсивности на иммунную систему могут влиять и другие, самые различные препараты и воздействия, например пищевые добавки, различного рода цитостатики и ионизирующее излучение. Однако такие модуляторы не обладают тропностью к системе иммунитета и специфическим действием на ее параметры и в относительно равной степени действуют на различные организменные системы, в том числе и на иммунную. Поэтому они не могут относиться к обозначенной выше категории иммуномодуляторов и именуется как препараты, неспецифически влияющие на иммунную систему, способные оказывать депрессивное или, наоборот, стимулирующее действие на ее количественные и/или функциональные параметры [4].

Исходя из предложенного нами определения, к иммуномодуляторам можно отнести уже не тысячи, а только десятки веществ, и притом только те, которые официально зарегистрированы в соответствующих государственных органах как иммуномодулирующие препараты. Если принять этот постулат за основу, то большинство адъювантов и иммунодепрессантов не могут быть классифицированы как иммуномодуляторы.

И тогда по праву можно считать, что сама иммуномодуляция реально возникла не в начале XX века, а скорее всего, начиная с работ Allan Goldstein (1972), который впервые выделил из тимуса телят несколько полипептидов и назвал их тимозинами, которые различались по молекулярной массе и степени активности.

Нами в 2001–2002 гг. разработана первая в клинической медицине классификация иммуномодулирующих препаратов [8-10], которая долгие годы оставалась настольным руководством как для врачей различных специальностей, так для известных ученых и молодых исследователей. В январе 2015 года нами предложена новая классификация иммуномодулирующих препаратов, которая приведена в представленной статье в таблице 1.

При разработке основных принципов классификации иммуномодуляторов их необходимо разделить на две группы по характеру действия на функциональную систему иммунного гомеостаза: иммуномодуляторы, специфически стимулирующие активность функциональной системы иммунного гомеостаза, и препараты, оказывающие на нее специфическое супрессорное, тормозящее, подавляющее действие. В эти группы иммуномодуляторов нельзя включать вещества, неспецифически влияющие на иммунную систему.

По природе происхождения иммуномодуляторы подразделяются на эндогенные и экзогенные.

Наиболее сложной проблемой является разработка принципов классификации иммуномодуляторов по механизму действия на иммунную систему, которая, с одной стороны, принципиально связана с классификацией первичных и вторичных иммунодефицитов, с другой стороны, с избирательностью воздействия на В- (гуморальное звено), Т- (клеточное звено). При этом иммуномодуляторы, избирательно действующие на то или иное звено ФСИГ, могут влиять и на другие звенья, то есть обладать способностью комбинированного действия на иммунную систему.

Большинство иммуномодуляторов способно оказывать воздействие и на неспецифический иммунитет (фагоцитоз, комплемент, миелопероксидазу, неспецифические катионные белки, лизоцим, продукцию интерферонов, защитные белки крови и т.д.). При разработке основных принципов классификации иммуномодуляторов нельзя также не учитывать характер их влияния на другие функциональные системы организма, на центральные органы иммунной системы и отдельные иммунокомпетентные клетки, участвующие в регуляции иммунного ответа.

Однако по сей день нет точной дифференциальной характеристики указанных препаратов и четкой инструкции – при каких заболеваниях лучше назначать тот или иной препарат; не разработаны показания и противопоказания для этих препаратов; неясно при каких условиях необходимо назначать, при каких – желательно, а при каких – категорически запретить; каковы особенности применения иммуностропных препаратов у детей, беременных женщин, в старческом возрасте и т.д.; исследований по совместимости указанных препаратов с другими лекарственными средствами весьма немногочисленно.

Таким образом, вопросов больше, чем ответов. Поэтому зачастую врачи оказываются бессильными у постели больного. Это стало основой того, что появилась категория врачей, которые без проведения исследования иммунного статуса назначают тот или иной препарат для «повышения иммунитета». Кроме того, в последнее время на страницах многих газет, журналов, на радио и телевидении проводится навязчивая, некорректная рекламная кампания многих препаратов, якобы оказывающих неспецифическое влияние на иммунитет, при этом среди официально зарегистрированных иммуномодуляторов они не значатся.

Исходя из этого, нами разработаны основные принципы назначения иммуномодулирующей терапии, показания и противопоказания к их использованию, которые приведены в таблицах 2 и 3.

Таблица 1. Классификация иммуномодулирующих препаратов по Р.И. Сепиашвили, 2015

<i>Наименование препарата</i>	<i>Эффекты</i>
<b>ЭКЗОГЕННЫЕ</b>	
<b>I. ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ</b>	
<b>I.1. Естественные бактериальные препараты</b>	
Бронхомунал	иммуномодулирующий
Бронхо-Ваксом	иммуномодулирующий
Рузам	антиаллергический; иммуномодулирующий
Имудон	иммуномодулирующий
ИРС-19	иммуномодулирующий
Рибомунил	иммуномодулирующий
Уро-Ваксом	иммуномодулирующий
<b>I.2. Полусинтетические бактериальные препараты</b>	
Ликопид	иммуномодулирующий; репарационный; лейкопоэтический; гепатопротекторный; антиинфекционный; противовоспалительный; детоксицирующий
<b>II. ПРЕПАРАТЫ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ</b>	
Иммуном	иммуностимулирующий; противовоспалительный
Иммунал	иммуностимулирующий
Эхинацея настойка	иммуностимулирующий; противовоспалительный
Доктор Тайс	иммуностимулирующий; антисептический
Тонзилгон	иммуномодулирующий; противовирусный; противовоспалительный
Иммуномакс	иммуномодулирующий; противовирусный
<b>ЭНДОГЕННЫЕ</b>	
<b>I. ПЕПТИДНЫЕ ПРЕПАРАТЫ</b>	
Тактивин	иммуномодулирующий
Тимоптин	иммуномодулирующий
Тимактид	иммуномодулирующий
Тималин	иммуномодулирующий
Тимостимулин (ТР-1)	иммуномодулирующий
Миелопид(МП-1; МП-2; МП-3; МП-4)	иммуномодулирующий
<b>II. ЦИТОКИНЫ И ПРЕПАРАТЫ НА ИХ ОСНОВЕ</b>	
<b>II.1. Препараты на основе интерферонов</b>	
Бетаферон	иммуностимулирующий; противовирусный; противоопухолевый
Интрон А	иммуномодулирующий
Ребиф (интерферон)	противовирусный
Локферон	противовирусный; иммуномодулирующий; противоопухолевый
Инфагель	противовирусный; иммуностимулирующий; противоопухолевый; противогерпетический
Ребиф	противовирусный
Роферон-А	иммуностимулирующий; противовирусный; противоопухолевый
Авонекс	противоопухолевый; иммуномодулирующий
Интерферон лейкоцитарный человеческий сухой	противовирусный; иммуномодулирующий; противоопухолевый
Лейкинферон	противовирусный
Альтевир	противовирусный
Ингарон	противовирусный; противоопухолевый; иммуностимулирующий; противотуберкулезный
Пегасис	противоопухолевый
Реаферон	иммуностимулирующий; противовирусный; противоопухолевый



Гриппферон	иммуностимулирующий; противовирусный; противовоспалительный
Виферон	иммуномодулирующий; противовирусный
Кипферон	иммуномодулирующий; противовирусный; противоопухолевый
<b>II.2. Препараты на основе интерлейкинов (рекомбинантные)</b>	
Пролейкин	иммуномодулирующий; противоопухолевый
Беталейкин	иммуномодулирующий
Ронколейкин	иммуномодулирующий
Нейпомакс (филграстин)	иммуномодулирующий
<b>II.3. Индукторы интерферона</b>	
Аллокин-альфа	противовирусный; иммуностимулирующий
Панавир	противовирусный; иммуностимулирующий
Кагоцел	противовирусный; иммуностимулирующий
Амиксин	противовирусный; иммуномодулирующий
Неовир	противовирусный; иммуностимулирующий
Арбидол	иммуностимулирующий; противовирусный
Циклоферон	иммуностимулирующий; противовирусный; противовоспалительный
Моликсан	гепатопротекторный; иммуномодулирующий ; противовирусный
<b>II.4. Препараты комплексов цитокинов</b>	
Суперлимф	иммуномодулирующий; противовоспалительный; репаративный; противовирусный; антимикробный
Аффинолейкин	иммуномодулирующий
<b>III. ПРЕПАРАТЫ АНТИТЕЛ</b>	
<b>III.1. Иммуноглобулины</b>	
Имбиоглобулин	иммуностимулирующий
Имуновенин	иммуностимулирующий
Хумаглобин	иммуностимулирующий
Пентаглобин	иммуностимулирующий
Интраглобин	иммуностимулирующий
Биавен	иммуностимулирующий
Веноглобулин	иммуностимулирующий
Гамимун	иммуностимулирующий
Гаммар IV	иммуностимулирующий
Сандоглобин	иммуностимулирующий
Октагам	иммуностимулирующий
<b>III.2. Препараты сверхмалых доз антител</b>	
Анаферон	противовирусный; иммуномодулирующий
<b>III.3. Препараты моноклональных антител</b>	
Синагис	противовирусный
Мабтера	противоопухолевый; иммунодепрессивный; противовоспалительный
Ксолар	антиаллергический
<b>IV. ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ</b>	
Метотрексат	иммунодепрессивный; противоопухолевый; цитостатический
Азатиоприн	иммунодепрессивный
Циклофосфамид	иммунодепрессивный; противоопухолевый
Селлсепт	иммунодепрессивный
Элидел	иммунодепрессивный

Сертикан	иммунодепрессивный
Тимодепрессин	иммунодепрессивный
<b>V. НУКЛЕИНОВЫЕ КИСЛОТЫ</b>	
<b>V.1. Естественные</b>	
Ридостин	иммуностимулирующий; противовирусный; противопротозойный
Натрия нуклеинат	иммуномодулирующий
Деринат	противовоспалительный; регенерирующий; иммуномодулирующий
<b>V.2. Синтетические</b>	
Полудан	иммуномодулирующий; противовирусный
<b>VI. Химически чистые</b>	
<b>VI.1. Низкомолекулярные</b>	
Вобэнзим	иммуномодулирующий
Галавит	иммуномодулирующий; противовоспалительный
Глутоксим	иммуномодулирующий; цитопротекторный
Ликопид	иммуномодулирующий
Изопринозин	иммуностимулирующий; противовирусный
Имунорикс	иммуномодулирующий
Гепон	иммуномодулирующий; противовирусный; противогрибковый; противовоспалительный; ранозаживляющий
Копаксон Тева	иммуномодулирующий
Имунофан	иммуномодулирующий; гепатопротекторный; антиоксидантный
Тимоген	иммуномодулирующий
<b>VI.2. Высокомолекулярные</b>	
Полиоксидоний	иммуномодулирующий; антиоксический; детоксикационный; антиоксидантный; мембранопротекторный

Таблица 2. Показания и противопоказания к использованию иммуномодуляторов

<p><b>- Не назначать иммуномодулирующие препараты без проведения исследования иммунного статуса, чтобы вместо помощи не навредить пациенту.</b></p> <p>- Если клинических проявлений нет, а во время обследования у больных выявлены иммунологические нарушения, то с назначением иммуностимулирующих средств не следует спешить: эти изменения могут быть компенсаторной реакцией организма на какое-либо антигенное воздействие. Поэтому в этом случае <b>рекомендуется провести динамическое мониторирование иммунной системы пациента</b> и только после этого принимать решение о назначении иммуностимулирующих препаратов.</p> <p>- При явно выраженных клинических признаках болезни, когда сдвиг в иммунной системе у больного не выявлено, <b>рекомендуется с назначением иммуномодулирующих препаратов провести обязательное параллельное наблюдение за динамикой изменений иммунного статуса пациента, прежде чем назначать иммуностимулирующие препараты.</b></p> <p>- При явно выраженных клинических признаках болезни, функциональных и количественных изменениях параметров иммунной системы <b>назначение иммуномодулирующих препаратов обязательно.</b> Вид и дозировка препарата определяются в каждом конкретном случае индивидуально.</p> <p>- Применение иммуностимулирующих препаратов без оценки иммунного статуса возможно исключительно в профилактических целях:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- при ожидании эпидемии какого-либо инфекционного заболевания (например, гриппа);</li> <li>- перед проведением острого хирургического вмешательства;</li> <li>- у больных СПИДом и ВИЧ-инфицированных;</li> <li>- у тяжелых онкологических больных</li> </ul>
---

Таблица 3. Основные принципы иммуномодулирующей терапии

- **Постановка достоверного клинического диагноза и определение степени иммунной патологии**, основанных на выявлении клинических признаков иммунной недостаточности, данных лабораторных иммунологических обследований с обязательным учетом сопутствующих соматических заболеваний.

- **Индивидуальный подбор иммуномодулирующих препаратов** в зависимости от степени иммунных нарушений. Для больных с длительно протекающими и часто рецидивирующими иммунопатологическими процессами возможно использование нескольких иммуномодуляторов, имеющих различные клетки-мишени в иммунной системе. Однако некорректное применение иммуностропных препаратов (в частности использование низкоиммуногенных вакцин или сильнейших индукторов интерферона) часто способно нанести непоправимый вред больному, например запустить тяжелый аутоиммунный процесс или приостановить индукцию собственных интерферонов.

- **Терапия иммуномодулирующими препаратами**, как правило, проводится на фоне патогенетической терапии и входит в комплексные программы лечения больных.

- **Комплексная иммунореабилитация с применением иммуномодуляторов должна состоять из методов, оказывающих непосредственное влияние на иммунную систему, и методов экстраиммунного воздействия**, способствующих восстановлению функции иммунной системы опосредовано. Они должны быть комплексными, дифференцированными и рациональными, последовательными и дозированными, не превышающими адаптационные возможности больного.

Разработанные нами основные принципы иммуномодулирующей терапии, показания и противопоказания к ее назначению и применению иммуностропных препаратов в клинической практике, а также предложенная нами классификация иммуномодулирующих препаратов являются основополагающим базисом и руководством для клинических иммунологов и практических врачей различных специальностей в их ежедневной профессиональной деятельности при лечении больных [6–23].

Изложенная в настоящей работе проблема иммуномодуляции настолько многогранна, что потребуются еще не один год для решения этих сложных вопросов объединенными усилиями многих ученых.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев А.А. «Иммуномодуляторы: принципы классификации и стратегия применения в медицине». Вестник РАМН 2002; 4: 3–6.
2. Воробьев А.А. «Принципы классификации и стратегия применения иммуномодуляторов в медицине». ЖМЭИ 2002; 4: 93–97.
3. Иммуноterapia. Руководство для врачей. Под ред.: Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011; 670.
4. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляция: история, тенденции развития, современное состояние и перспективы. Иммунология 2002; 23(3): 132–138.
5. Сепиашвили Р.И. Характеристика и механизмы развития ранней фагоцитарной реакции нейтрофильных лейкоцитов по данным филогенеза и неонатального онтогенеза. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону: 1982.

6. Сепиашвили Р.И. Введение в иммунологию 1987; 287.
7. Сепиашвили Р.И. Иммунореабилитология на рубеже веков. Международный журнал по иммунореабилитации (International Journal on Immunorehabilitation 2000; 2(1): 5–11.
8. Сепиашвили Р.И. Иммуностропные препараты: классификация, проблемы и перспективы. Аллергология и иммунология 2001; 2(1): 39–45.
9. Сепиашвили Р.И. Классификация и показания к применению иммуностропных препаратов. Международный журнал по иммунореабилитации (International Journal on Immunorehabilitation) 2001; 3(3): 7–13.
10. Сепиашвили Р.И. Классификация и основные принципы применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике. Аллергология и иммунология 2002; 3(3): 325–331.
11. Сепиашвили Р.И. Физиология иммунной системы. М.: Изд-во «Медицина-Здоровье»; 2015; 352.
12. Сепиашвили Р.И. Иммуностропные препараты: классификация, проблемы и перспективы. Аллергология и иммунология 2015; 16(1): 64–69.
13. Сепиашвили Р.И. Основные принципы классификации и применения иммуномодулирующих препаратов в клинической практике. Значение для иммунореабилитологии. Аллергология и иммунология 2015; 16(1): 70–74.
14. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П. Физиология естественных киллеров. М.: Изд-во «Медицина-Здоровье»; 2005; 456.
15. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы. Международный журнал по иммунореабилитации (International Journal on Immunorehabilitation) 1999; 1(11): 5–12.

16. Advances in Research & Management of Asthma and COPD MEDIMOND Srl Monduzzi Editore International Proceedings. Ed. R. Sepiashvili. 2007; 230.
17. Advances in Allergy, Asthma & Immunology: from Basic Science to Clinical Management. MEDIMOND International Proceedings. Ed. R. Sepiashvili. 2010; 230.
18. Allergy, Asthma & Immunology: From Genes to Clinical Application. MEDIMOND International Proceedings. Ed. R. Sepiashvili. 2011; 262.
19. Allergy, Asthma and Immunophysiology: From Basic Science to Clinical Application. MEDIMOND – Monduzzi Editore International Proceedings Division. Ed. R. Sepiashvili 2012; 230.
20. Allergy, Asthma and Immunophysiology: From Basic Science to Clinical Management. MEDIMOND – Monduzzi Editore International Proceedings Division. Ed. R. Sepiashvili 2013; 169.
21. Allergy, Asthma & Immunophysiology: From Genes to Clinical Management. MEDIMOND – Monduzzi Editore International Proceedings Division. Ed. R. Sepiashvili. 2014.
22. Proceedings of the V European Asthma Congress and the I World Congress on COPD. Moscow, Russia, April 21–24, 2007.
23. Proceedings of the III European Asthma Congress and the I World Congress on COPD. Moscow, Russia, April 21–24, 2007. Medimond Srl., Monduzzi Editore. Ed. R. Sepiashvili

## SUMMARY

### BASIC PRINCIPLES AND METHODS TO THE USE IMMUNOMODULATING PREPARATIONS IN CLINICAL PRACTICE: CLASSIFICATION, INDICATIONS AND CONTRAINDICATIONS

**Sepiashvili R.**

*Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; Institute of Immunophysiology, Moscow, Russia; National Institute of Allergology, Asthma and Clinical Immunology of Georgian National Academy of Sciences, Tskhaltubo, Georgia*

This paper is devoted to one of the most pressing issues in modern clinical medicine, the problem of immunomodulators and immunotropic therapy. The materials presented are the logical sequel of the papers published by Revaz I. Sepiashvili in 2001–2015. In these articles, the author proposed the first classification of immunotropic preparations, a brief historical background and chronological emergence of the concept of therapies, as well as definition of immunomodulators. This paper presents an updated

classification of immunomodulatory drugs which is valid for January 2015. The paper also outlines basic principles for therapies that allow the clinician not only to select a proper immunomodulator but also to develop strategy and tactics in treatment of the patient, taking into account his/her individual characteristics and the need to use in clinical practice only officially registered immunotropic preparations.

**Keywords:** immunomodulators, immunotropic preparations, immunomodulating therapy, immunotropic therapy, classification of immunomodulators, immunotherapy, immunorehabilitation, indications and contraindications to the use of immunomodulators.

## РЕЗЮМЕ

### ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

**Сепиашвили Р.И.**

*Российский университет дружбы народов, Москва; Институт иммунофизиологии, Москва, Россия; Национальный институт аллергологии, астмы и клинической иммунологии Национальной академии наук Грузии, Цхалтубо, Грузия*

Статья посвящена актуальному вопросу современной клинической медицины – проблеме иммуномодулирующих препаратов и иммунотропной терапии. Представленные материалы являются логическим продолжением работ, изданных Р.И. Сепиашвили в 2001-2015 гг., в которых автором впервые была предложена классификация иммунотропных препаратов, дана краткая историческая справка и хронология возникновения самого понятия иммуномодулирующей терапии, приведено определение иммуномодуляторов. В настоящей работе представлена новая классификация иммуномодулирующих препаратов на январь 2015 года. В работе изложены также основные принципы иммуномодулирующей терапии, позволяющие врачу-клиницисту не только правильно сориентироваться в выборе иммуномодуляторов, но и разработать стратегию и тактику лечения больного с учетом его индивидуальных особенностей и необходимости применения в клинической практике только официально зарегистрированных иммунотропных препаратов.

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ

<sup>1</sup>Бережная Н.М., <sup>2,3,4</sup>Сепиашвили Р.И.

<sup>1</sup>*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина;*

<sup>2</sup>*Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;*

<sup>3</sup>*Институт иммунофизиологии, Москва, Россия;*

<sup>4</sup>*Национальный институт аллергологии, астмы и клинической иммунологии  
Национальной академии наук Грузии, Цхалтубо, Грузия*

### *Активность В-лимфоцитов.*

Как известно, в течение многих лет изучение патогенеза аллергических заболеваний было сконцентрировано преимущественно на Т-лимфоцитах и получено много основополагающих фактов. Интерес к В-клеткам, в основном, как отмечалось выше, ограничивался изучением их участия в гиперпродукции IgE. В связи с этим, в стороне оставались многие важные вопросы, к которым относится и такой ключевой, как особенности развития, дифференцировки, и выживаемости В-лимфоцитов. Ранее нами показано, что В-лимфоциты при atopических заболеваниях по многим параметрам, характеризующим активность этих клеток, включая дифференцировку в плазматические, отличаются высокой степенью активности [1,4]. Развитие представлений о синтезе IgE и установление наличия долгоживущих и короткоживущих IgE-синтезирующих плазматических клеток не оставляют сомнений в необходимости изучения всех этапов развития В-лимфоцитов при аллергии и их фенотипической характеристики и дают все основания предполагать, что соответствующие субпопуляции В-лимфоцитов могут быть предметом терапии [5,55].

Расширение представлений о роли долгоживущих IgE-синтезирующих клеток убеждает в их патогенетической роли и подтверждается данными о том, что число этих клеток при аллергии увеличивается, а их удаление существенно влияет на уровень IgE [28]. Более того, исследования в этом направлении показали, что существуют долгоживущие «астматические» клетки, которые располагаются в соответствующих мультикомпонентных нишах. Указанные клетки активно отвечают на воздействие аллергенов и это предполагает, что они могут быть мишенью для терапии; такая терапия определена как - *niche targeted therapy* [60]. Дальнейшие исследования по изучению развития плазматических клеток показали, что фактором роста, дифференцировки и выживаемости этих клеток на ранних этапах является APRIL, который продуцируется стромальными клетками (рецептор TACI - трансмембранный активатор и модулятор кальция) [21]. Обосновывается заключение, что APRIL может быть мишенью для терапии аллергических заболеваний [59].

Подходы к терапии расширяются и за счет других возможностей. Появились данные и о том, что на рост плазматических клеток могут влиять некоторые ингибиторы, в частности, препарат бортезониб (*bortezomib*) - ингибитор протеасом, известный ранее как фактор удаления Ig-секретирующих плазматических клеток [58]. Далее, влияние на В-лимфоциты с целью предупреждения развития аллергических заболеваний может быть осуществлено и путем подавления активности клеток памяти с использованием ингибитора gp-49 - члена семейства Ig, который препятствует активной продукции IgE [18].

В экспериментальных моделях (атопический дерматит) показано, что у мышей, дефицитных по экспрессии CD19, снижается пролиферация Т-лимфоцитов и секреция IL-4, IL-13, IL-17 [62]. На основании этих данных авторы делают вывод, что CD19<sup>+</sup> В-лимфоциты играют критическую роль в антигенспецифической пролиферации Т-лимфоцитов.

Мишенью для воздействия на В-лимфоциты может быть и рецептор FcγRIIB. В этих случаях происходит индукция периферической толерантности к аллергену и в процесс включаются Т-лимфоциты, экспрессирующие Foxp3 [50]. Воздействием на FcγRIIB с помощью антител против IgG был получен положительный эффект от применения пероральной терапии при экспериментальном моделировании пищевой аллергии у мышей [14].

Перспективность терапии, направленной на подавление активности В-лимфоцитов, находит подтверждение и при использовании лимфоцитов человека. Например, при исследовании лимфоцитов больных с сенсibilизацией к домашней пыли была исследована эффективность химерной молекулы, которая состоит из пептида 52-57 Der p-1 и моноклональных анти-CD35 антител. Обработка лимфоцитов таким комплексом снижала продукцию IgE, увеличивала процент апоптотических В-лимфоцитов (*Annexin*-положительных), однако не влияла на Т-лимфоциты [24].

Экспериментальные разработки стали пополняться и результатами исследований на клиническом материале.



Весьма интересные данные получены при исследовании грудных детей, когда было показано, что нарушение созревания В-лимфоцитов — фактор предрасположенности к аллергическим заболеваниям. Такое заключение подтверждается тем, что у детей с увеличением содержания CD5<sup>+</sup> В-лимфоцитов имеется предрасположенность к последующему развитию аллергических заболеваний [30]. Эти несомненно интересные данные нуждаются в активном дальнейшем изучении.

Изменения развития В-лимфоцитов могут проявляться и на уровне их предшественников. К сожалению, по этому вопросу имеются лишь единичные сообщения. Так, отмечено увеличение предшественников В-лимфоцитов в периферической крови больных аллергией, что сочеталось с развитием поллиноза; такие предшественники продуцируют TSLP [48]. Нельзя исключить, что воздействие на предшественники В-лимфоцитов также может быть одним из подходов к терапии. Определяется еще один важный аспект роли В-лимфоцитов, в частности, их способность к киллерной активности, что может иметь важное значение для индукции толерантности. Такие данные получены в отношении вируса Эпштейна-Барр [31]. Вероятность индукции толерантности к аллергенам также нельзя исключить и этот вопрос подлежит изучению. Приведенный, далеко не исчерпывающий, перечень подходов, направленных на подавление активности В-лимфоцитов (преимущественно эффекторных субпопуляций), не оставляет сомнений в многообразии этих подходов и их перспективности.

#### *Регуляторные В-лимфоциты - Breg.*

Идентификация субпопуляции регуляторных В-лимфоцитов показала, что представление о монополярной роли Treg в регуляции иммунологического ответа, включая и ответы на аллергены, несмотря на их бесспорную роль, существенно поколеблена. В настоящее время представления о Breg активно расширяются, выясняются этапы их развития, в частности в маргинальных зонах, особенности, фенотип и др. [32]. В регуляторных Breg, подобно Treg, выделяют два клона — В-1 и В-2; последний известен как В10 и отличается высокой способностью к продукции IL-10.

Регуляторные В-лимфоциты человека имеют фенотип CD5<sup>+</sup> CD11d CD25<sup>+</sup> и наряду с выраженной способностью IL-10 продуцируют и TGFβ (изучение фенотипа этих клеток в настоящее время продолжается). Со временем выяснилось, что существует еще один клон Breg, который не экспрессирует IL-25, однако также, но в меньших количествах, продуцируют IL-10 [37,52,54]. В усилении активности Breg, как выяснилось, очень важную роль играет фактор IGF-2, который усиливает выделение IL-10 и положительно влияет на антигенспецифическую терапию [20]. К известной информации о BAFF - факторе роста В-лимфоцитов

(рецептор TACI) добавились и данные о том, что он регулирует дифференцировку В-лимфоцитов в Breg и усиливает выделение IL-10 из этих регуляторных клеток [63]. Очень важная роль в реализации эффектов Breg принадлежит белку рецептора BCR - BLNK, который связан с проведением сигналов трансдукции и транскрипции В-лимфоцитов [23]. Представление о факторах транскрипции и трансляции В-лимфоцитов продолжает изучаться, однако уже известно, что в проведении соответствующих сигналов важную роль играют CD40 и/или TLRs [52]. Breg включаются и в воспалительные процессы кишечника. В этом плане несомненный интерес вызывают данные, из которых следует, что наряду с IL-10 в развитии толерантности к воспалению значимую роль играет и IL-33, который, как предполагают авторы, контролирует раннюю фазу воспалительного процесса в кишечнике [46].

Наряду с указанными выше маркерами, Breg экспрессируют также костимулирующие молекулы и регуляторную молекулу семафорин 3 (sema 3A); последняя, как предполагают, может быть одним из маркеров Breg. Указанная регуляторная молекула играет важную роль при различных аллергических заболеваниях - аллергических ринитах, астме, атопическом дерматите и пищевой аллергии. Из этого следует, что sema 3A может быть перспективной мишенью при лечении практически всех аллергических заболеваний [53].

При разнообразии влияний включения Breg в патогенез аллергических заболеваний чрезвычайно важна их роль в дифференцировке Th2, функциональной стабильности этих клеток, а также способности усиливать продукцию провоспалительных цитокинов не только этими клетками, но и Th17-лимфоцитами [32].

Понимание роли Breg в патогенезе атопических аллергических заболеваний становится еще более объемным, если учесть, как следует из данных последних лет, что эти клетки обладают способностью к синергическому действию с Treg. Так, в опытах на мышах показано, что Breg тормозят аллергическое воспаление путем влияния на Т-лимфоциты, экспрессирующие Foxp-3 [8,13]. Совместное действие Breg и Treg играет роль в супрессии IgE-ответа; что сопровождается развитием иммунологической толерантности на специфические антигены. Развитие толерантности связано с продукцией IL-10 — процесс, в котором могут участвовать (при ответе на аллерген) и такие клетки, как дендритные, естественные киллерные Т-лимфоциты (NK-Т), NK и др. Наличие Breg может рассматриваться как прогностический маркер при проведении терапии [40].

Синергизм действия Breg и Treg проявляется и при проведении специфической гипосенсибилизации; в механизме действия существенную роль играет способность Breg поддерживать дифференцировку



Treg [29]. Значение Vreg в регуляции активности В-лимфоцитов показывают и данные о том, что удаление В-клеток влияет на функциональное состояние Т-лимфоцитов [29].

Широта влияний Vreg распространяется и на эозинофилы, что показано в опытах с адоптивным переносом CD5<sup>+</sup> В-лимфоцитов. В таких условиях наблюдалась не только ингибция инфильтрации эозинофилами легких, но и усиливалась продукция TGFβ [36].

Резюмируя представленные данные о роли Vreg, можно констатировать, что Vreg способны активно включаться в патогенез различных аллергических заболеваний и могут быть очень перспективной мишенью при проведении терапии [7,22].

Как известно, течение практически всех патологических процессов определяется особенностями микроокружения [11]. Микроокружение при аллергии активно изучается, появились новые факты, заслуживающие пристального внимания. Выяснилось, что в формировании микроокружения активно участвуют и лимфоциты врожденного иммунитета (ILCs), NK, клетки соединительной ткани, их многообразные продукты (TSLP, интерлейкины и другие цитокины), а также множество других факторов, которые могут служить мишенью для иммунотерапии. Более того, появились основания судить о том, что особенности микроокружения влияют и на эффективность специфической гипосенсибилизации [7].

#### *Клетки врожденного иммунитета (ILCs).*

Интерес к этим клеткам обусловлен тем, что они играют важную роль в гомеостазе слизистой легких, желудочно-кишечного тракта и воспалении кожи. В осуществлении их эффектов существенное значение имеет взаимоотношение этих клеток со стромальными элементами, которые включаются в индукцию провоспалительных цитокинов Th2-лимфоцитов [9]. Поэтому не случайно в представленной S. Romagnani и соавт. [9] новой классификации трех категорий клеток адаптивного и врожденного иммунитета, ILCs входят в каждый вариант — ILC1, ILC2 и ILC3. К патогенезу аллергии непосредственное отношение имеют ILC2, экспрессирующие GATA 3 (ILC2 GATA3+). Функционирование ILC2 связано с активацией ряда транскрипционных факторов (RORα, GATA3 и др.) и индукцией продукции IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. Основными регуляторами активности этих клеток, которые во многом определяют особенности микроокружения, являются TSLP, IL-25, IL-33 [34]. При этом тучные клетки, продуцирующие IL5, а также IL4, усиливают активность ILC2 за счет продукции IL33 [6,25]. Свойства ILCs дают основания рассматривать их как мишень для терапии при астме и других аллергических заболеваниях [42,57].

#### *Естественные киллеры (NK).*

Изучение механизмов аллергии позволило получить новые факты о роли NK, которые подобно ILCs относятся к клеткам врожденного иммунитета. Наряду с известной способностью NK оказывать цитотоксическое действие против различных мишеней, они проявляют высокую активность и при астме, так как участвуют в регуляции аллергического воспаления и IgE продукции. В составе NK выделяют две субпопуляции: NK-1 — продуцируют IL-12, IL-18, INFγ и стимулируют продукцию IgE, а также NK-2 — взаимодействуют со многими клетками, продуцируют IL-5, IL-13, IL-10, TGFβ и ингибирует продукцию IgE, что дает основание судить о наличии регуляторных NK [17].

Сравнение ответов NK больных с астмой и здоровых лиц на аллергены воздуха показало, что в ответ они выделяют IL-13, который в синергизме с IL-25 и IL-33 усиливает аллергическое воспаление [10].

Можно судить об определенном взаимодействии ILCs и NK при ответе на аллерген. Клетки обеих субпопуляций экспрессируют рецептор ALX/FPR2, лигандом которого служит липоксин А. Взаимодействие указанного рецептора со своим лигандом индуцирует NK-зависимый апоптоз эозинофилов и снижает выделение IL-13 из ILCs. Из приведенных данных следует, что подобно ILCs NK-2 могут быть мишенью для терапии.

#### *TSLP — тимусзависимый стромальный липопротеин.*

TSLP известен также как IL-7-подобный фактор, представляет собой тимический стромальный липопротеин, который играет одну из центральных ролей в формировании микроокружения при различных аллергических заболеваниях. Источником его продукции могут быть различные клетки, в зависимости от их локализации: в легких — преимущественно фибробласты, клетки эндотелия и гладкомышечных волокон и др., в коже, в основном, - кератиноциты [47,51]. В настоящее время установлено, что TSLP опосредует связь между клетками эпителия и системой иммунитета, что в конечном итоге приводит к индукции Th2-зависимого ответа как в коже, так и в легких; свое влияние TSLP осуществляет через рецепторный комплекс — TSLP/IL-7Rα [19].

Биологические особенности TSLP привели к заключению, что он является ключевым медиатором развития аллергической патологии. Такое заключение подтверждается его способностью включаться в различные патогенетические механизмы, среди которых, в первую очередь, следует выделить влияние на воспаление и синтез IgE. Так, TSLP активно усиливает воспаление независимо от локализации, и это связано не только с его способностью стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов, выделяемых Th2 лимфоцитами, но и других клеток (дендритные, тучные, эозинофилы, базофилы). Например, TSLP усиливает

миграцию дендритных клеток в лимфатические узлы и способствует выделению указанных цитокинов как Th2-лимфоцитами, так и Th17 [46]. Провоспалительное действие TSLP может усиливаться при синергическом эффекте с IL-25 (активно индуцирует воспаление в легких) и IL-33, который усиливает воспаление других локализаций [56].

В индукции воспаления важную роль играет и экспрессия OX40 (CD134) на дендритных клетках, что происходит под влиянием TSLP. Взаимодействие этого рецептора со своим лигандом — OX40L усиливает воспаление и прерывание взаимодействия OX40/OX40L — реальный путь к ингибции воспаления; авторы [55] также отмечают, что действие TSLP ассоциируется с активацией NF-κB — транскрипционным фактором, способным к взаимодействию с TSLP.

Одной из особенностей TSLP является его способность к взаимодействию с различными клетками; в этом плане особого внимания заслуживают дендритные клетки. В частности, при атопическом дерматите был выделен клон трижды негативных дендритных клеток (CD32<sup>-</sup>CD11b<sup>-</sup>CD103<sup>-</sup>), которые оказались особенно чувствительными к действию TSLP. Такие клетки под влиянием TSLP начинают быстро экспрессировать костимулирующие молекулы, мигрируют в лимфатические узлы и приобретают новые свойства [38].

Не менее важно и влияние TSLP на индукцию IgE ответа. В частности, в опытах на мышцах с сенсибилизацией к овальбумину показано, что у мышей, дефицитных по TSLP, IgE-ответ не наблюдался [35]. В условиях развития аллергической реакции под воздействием компонентов антигенов гельминтов (*Anisakis*) происходит индукция выделения TSLP, а также провоспалительных цитокинов Th2- и Th17-лимфоцитов, увеличение продукции как специфических IgE антител, так и общего уровня иммуноглобулинов этого изотипа параллельно с экспрессией генов TSLP, IL-25 в эпителиальных клетках [16].

Экспериментальные исследования начали дополняться и клиническими наблюдениями. Так, Уровень TSLP закономерно повышается практически при всех атопических аллергических заболеваниях, а степень выраженности процесса коррелирует с уровнем TSLP [22,26]. Более того, частота экспрессии TSLP и его высокий уровень при атопическом дерматите позволили сделать вывод, что этот цитокин может быть маркером атопического дерматита [45].

Убедительность доказательств в пользу того, что TSLP является обоснованной мишенью терапии послужила основанием для получения моноклональных антител (препарат AMG157) - IgG2 $\lambda$ , которые связываются с TSLP. Применение таких антител снимало воспаление

и бронхоспазм. Тем не менее, несмотря на положительные результаты, авторы заключают, что оценка эффективности этих антител нуждается в дальнейших исследованиях [21].

Повышение уровня TSLP оказалось характерным и для пищевой аллергии: под влиянием пищевых аллергенов происходит развитие эозинофилии, что приводит к аллергическим эзофагитам и предполагает включение TSLP в патогенез аллергических процессов желудочно-кишечного тракта [43].

Приведенные данные не оставляют сомнений в том, что TSLP играет значимую роль в патогенезе атопических аллергических заболеваний и по мнению исследователей может рассматриваться как мишень, обеспечивающая новую стратегию в лечении аллергических заболеваний [22,44,55].

#### *Эпигенетика.*

Подобно многим патологическим процессам на течение аллергических заболеваний существенно влияние оказывает и дисрегуляция и на эпигенетическом уровне. Имеющийся опыт наблюдений показывает, что такие эпигенетические маркеры, как ДНК-метилирование и посттрансляционные модификации гистонов являются очень важным механизмом контроля при различных аллергических заболеваниях. Так, при атопической бронхиальной астме, наблюдалось гиперметилирование в локусах соответствующих генов, а изменение ДНК-метилирования сопровождает течение бронхиальной астмы при сенсибилизации к домашней пыли [41]. Гиперметилирование мРНК mIL-4R снижает регуляторные функции Т-лимфоцитов и связано с риском развития бронхиальной астмы; нарушение метилирования коррелировало с изменениями уровня IgE [27].

В последнее время число сообщений о значении эпигенетических нарушений при аллергии увеличивается и находит подтверждение экспериментальными исследованиями. В частности, в опытах на крысах показано, что эпигенетические изменения у матерей с сенсибилизацией к ореху (метилирование ДНК генов, регулирующих Th2 ответ) сочеталось с увеличением продукции IL-4 [49]. В условиях сенсибилизации различными аллергенами (опыты на крысах) показано, что процесс сенсибилизации сопровождается ДНК метилированием участков, которые регулируют Th2, и ацетилизацией гистонов; выраженность этих процессов определялась природой аллергенов [61].

Представленные данные не исчерпывают возможных новых подходов к терапии аллергических заболеваний. В стороне обсуждения остались многие вопросы, которые нуждаются в новом переосмыслении. Примером этому может быть: а) использование интерлейкинов в

терапии аллергических заболеваний, так как идентификация новых интерлейкинов продолжается, отчетливо прослеживается неоднозначность их биологических эффектов, что требует в высшей степени обоснованного и дифференцированного подхода к их назначению [3]; б) значение toll-like рецепторов [2,12]; в) роль элементов соединительной ткани и др. Новизна обсуждаемого вопроса уже на данном этапе исследований не исключает возможности сделать следующие обобщения: первое — мишенями для терапии аллергических заболеваний могут быть различные клетки, их поверхностные и внутриклеточные структуры, включающиеся в патогенез аллергических заболеваний; второе — разнообразие возможных мишеней является еще одним подтверждением гетерогенности патогенетических механизмов атопии, и в этой связи нельзя не согласиться, что «... такое многообразие требует специальных терапевтических программ, адаптированных к фенотипу больного» [15]; третье — практически все перечисленные подходы направлены на неспецифические механизмы патогенеза, однако, они могут усиливать результативность специфической гипосенсибилизации, что обосновывает очевидную перспективность разработки условий комплексного применения специфической иммунотерапии с новыми терапевтическими подходами.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бережная Н.М. В-лимфоциты и патогенез аллергических заболеваний. *J Inter Immunorehabilitation* 1997; 6: 100-8.
2. Бережная Н. М. Семейства интерлейкинов: биология и онкогенез. Київ, Наукова думка, 2013. 576 с.
3. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. «Интерлейкины в патогенезе атопических аллергических заболеваний». *Аллергология и иммунология* 15(3): 169-176, 2014.
4. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. «Фундаментальное обоснование иммунотерапии аллергических заболеваний: новые подходы». *Аллергология и иммунология* 15(4): 245-251, 2014.
5. Сепиашвили Р.И., Бережная Н.М. Атопические заболевания: перспективные направления изучения патогенеза и новые пути иммунореабилитации. *Аллергология и иммунология: Научное издание* 2007; 8 (4): 357-66.
6. Сепиашвили Р.И., Бережная Н.М. «Тучные клетки и гистамин». *Аллергология и иммунология*, 4 (3): 29–38, 2003.
7. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (3): 621-31.
8. Amu S, Saunders SP, Kronenberg M, et al. Regulatory B cells prevent and reverse allergic airway inflammation via FoxP3-positive T regulatory cells in a murine model. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (5): 1114-24.
9. Annunziato F, Romagnani C, Romagnani S. The 3 major types of innate and adaptive cell-mediated effector immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):626-35.
10. Barnig C, Cernadas M, Dutile S, et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med* 2013; 5 (174): 174ra26.
11. Berezhnaya N, Sepiashvili R. Microenvironment and immunorehabilitation in various pathologies. *Int J on immunorehabilitation* 2009; 11 (2): 173-6.
12. Bice JB, Leechawengwongs E, Montanaro A. Biologic targeted therapy in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 112 (2): 108-15.
13. Bouaziz JD, Calbo S, Maho-Vaillant M, et al. IL-10 produced by activated human B cells regulates CD4(+) T-cell activation in vitro. *Eur J Immunol* 2010; 40 (10): 2686-91.
14. Burton OT, Logsdon SL, Zhou JS, et al. Oral immunotherapy induces IgG antibodies that act through FcγRIIb to suppress IgE-mediated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 134 (6): 1310-7.
15. Charriot J, Gamez AS, Humbert M, et al. Targeted therapies in severe asthma: the discovery of new molecules. *Rev Mal Respir*. 2013; 30 (8): 613-26.
16. Cho MK, Park MK, Kang SA, et al. Allergenicity of two Anisakis simplex allergens evaluated in vivo using an experimental mouse model. *Exp Parasitol* 2014; 146:71-7.
17. Deniz G, van de Veen W, Akdis M. Natural killer cells in patients with allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (3): 527-35.
18. Fukao S, Haniuda K, Nojima T, et al. gp49B-mediated negative regulation of antibody production by memory and marginal zone B cells. *J Immunol* 2014; 193 (2): 635-44.
19. Gauvreau GM, O'Byrne PM, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med* 2014; 370 (22): 2102-10.
20. Geng XR, Yang G, Li M, Song JP, et al. Insulin-like growth factor-2 enhances functions of antigen (Ag)-specific regulatory B cells. *J Biol Chem* 2014; 289 (25): 17941-50.
21. Gustafson CE, Higbee D, Yeckes AR, et al. Limited expression of APRIL and its receptors prior to intestinal IgA plasma cell development during human infancy. *Mucosal Immunol* 2014; 7(3): 467-77.
22. Ito T, Liu YJ, Arima K. Cellular and molecular mechanisms of TSLP function in human allergic disorders—TSLP programs the “Th2 code” in dendritic cells. *Allergol Int* 2012; 61 (1): 35-43.
23. Jin G, Hamaguchi Y, Matsushita T, et al. B-cell linker protein expression contributes to controlling allergic and autoimmune diseases by mediating IL-10 production in regulatory B cells. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131 (6): 1674-82.
24. Kerekov N, Michova A, Muhtarova M, et al. Suppression of allergen-specific B lymphocytes by chimeric protein-engineered antibodies. *Immunobiology* 2014; 219 (1): 45-52.



25. Kim BS, Wojno ED, Artis D. Innate lymphoid cells and allergic inflammation. *Curr Opin Immunol* 2013; 25 (6): 738-44.
26. Leyva-Castillo JM, Hener P, Jiang H, Li M. TSLP produced by keratinocytes promotes allergen sensitization through skin and thereby triggers atopic march in mice. *J Invest Dermatol* 2013; 133 (1): 154-63.
27. Liu J, Ballaney M, Al-alem U, et al. Combined inhaled diesel exhaust particles and allergen exposure alter methylation of T helper genes and IgE production in vivo. *Toxicol Sci* 2008; 102 (1): 76-81.
28. Luger EO, Fokuhl V, Wegmann M, et al. Induction of long-lived allergen-specific plasma cells by mucosal allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (4): 819-26.
29. Lund FE, Randall TD. Effector and regulatory B cells: modulators of CD4+ T cell immunity. *Nat Rev Immunol* 2010; 10 (4): 236-47.
30. Lundell AC, Johansen S, Adlerberth I, et al. High proportion of CD5+ B cells in infants predicts development of allergic disease. *J Immunol* 2014; 193 (2): 510-8.
31. Lundy SK, Klinker MW, Fox DA. Killer B lymphocytes and their fas ligand positive exosomes as inducers of immune tolerance. *Front Immunol*. 2015 Mar 20;6:122.
32. C. Mauri, A. Bosma. Immune regulatory function of B cells *Annu. Rev. Immunol* 2012 30: 221-41.
33. Melum GR, Farkas L, Scheel C, et al. A thymic stromal lymphopoietin-responsive dendritic cell subset mediates allergic responses in the upper airway mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Sep;134(3):613-621.e7.
34. Mjösberg J, Eidsmo L. Update on innate lymphoid cells in atopic and non-atopic inflammation in the airways and skin. *Clin Exp Allergy* 2014; 44 (8): 1033-43.
35. Nakajima S, Igyártó BZ, Honda T, et al. Langerhans cells are critical in epicutaneous sensitization with protein antigen via thymic stromal lymphopoietin receptor signaling. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129 (4): 1048-55.
36. Natarajan P, Singh A, McNamara JT, et al. Regulatory B cells from hilar lymph nodes of tolerant mice in a murine model of allergic airway disease are CD5+, express TGF- $\beta$ , and co-localize with CD4+Foxp3+ T cells. *Mucosal Immunol*. 2012; 5 (6):691-701.
37. Noh J, Choi WS, Noh G, Lee JH. Presence of Foxp3-expressing CD19(+)/CD5(+) B Cells in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells: Human CD19(+)/CD5(+) Foxp3(+) Regulatory B Cell (Breg). *Immune Netw* 2010; 10 (6): 247-9.
38. Ochiai S, Roediger B, Abtin A, et al. CD326(lo)CD103(lo)CD11b(lo) dermal dendritic cells are activated by thymic stromal lymphopoietin during contact sensitization in mice. *J Immunol* 2014; 193 (5): 2504-11.
39. Palm NW, Rosenstein RK, Medzhitov R. Allergic host defences. *Nature*. 2012; 484(7395):465-72.
40. Palomares O, Martín-Fontecha M, Lauener R, et al. Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: roles of IL-10 and TGF- $\beta$  2014; 15 (8): 511-20.
41. Pascual M, Roa S, García-Sánchez A, et al. Genome-wide expression profiling of B lymphocytes reveals IL4R increase in allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134 (4): 972-5.
42. Peebles RS Jr. A new horizon in asthma: inhibiting ILC function. *Sci Transl Med* 2013 27; 5 (174): 174fs7.
43. Philpott H, Nandurkar S, Thien F, et al. Eosinophilic esophagitis: A clinicopathological review. *Pharmacol Ther*. 2014. pii: S0163-7258(14)00163-6. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.09.001.
44. Roan F, Bell BD, Stoklasek TA, et al. The multiple facets of thymic stromal lymphopoietin (TSLP) during allergic inflammation and beyond. *J Leukoc Biol* 2012; 91 (6): 877-86.
45. Sano Y, Masuda K, Tamagawa-Mineoka R, et al. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in the horny layer of patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol*. 2013; 171 (3): 330-7.
46. Sattler S, Ling GS, Xu D, et al. IL-10-producing regulatory B cells induced by IL-33 (Breg(IL-33)) effectively attenuate mucosal inflammatory responses in the gut. *J Autoimmun*. 2014; 50: 107-22
47. Sebastian K, Borowski A, Kuepper M, Friedrich K. Signal transduction around thymic stromal lymphopoietin (TSLP) in atopic asthma. *Cell Commun Signal* 2008; 6: 5.
48. Siracusa MC, Saenz SA, Wojno ED, et al. Thymic stromal lymphopoietin-mediated extramedullary hematopoiesis promotes allergic inflammation. *Immunity* 2013; 39 (6): 1158-70.
49. Song Y, Liu C, Hui Y, et al. Maternal allergy increases susceptibility to offspring allergy in association with TH2-biased epigenetic alterations in a mouse model of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134 (6): 1339-1345.
50. Sun JB, Xiang Z, Smith KG, Holmgren J. Important role for Fc $\gamma$ RIIB on B lymphocytes for mucosal antigen-induced tolerance and Foxp3+ regulatory T cells. *J Immunol* 2013; 191 (8): 4412-22.
51. Takai T, Chen X, Xie Y, et al. TSLP expression induced via Toll-like receptor pathways in human keratinocytes. *Methods Enzymol* 2014; 535: 371-87.
52. Vadasz Z, Haj T, Kessel A, Toubi E. B-regulatory cells in autoimmunity and immune mediated inflammation. *FEBS Lett* 2013; 587 (13): 2074-8.
53. Vadasz Z, Haj T, Toubi E. The role of B regulatory cells and Semaphorin3A in atopic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2014; 163 (4): 245-51.
54. Victor JR. Influence of maternal immunization with allergens on the thymic maturation of lymphocytes with regulatory potential *S tslp l* in children: a broad field for further exploration. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 780386. doi: 10.1155/2014/780386.
55. Wang WL, Li HY, Zhang MS, et al. Thymic stromal lymphopoietin: a promising therapeutic target for allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 160 (1): 18-26.
56. Wang YH, Liu YJ. Thymic stromal lymphopoietin, OX40-ligand, and interleukin-25 in allergic responses. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 (6): 798-806.

57. Walker JA, Barlow JL, McKenzie AN. Innate lymphoid cells--how did we miss them? *Nat Rev Immunol* 2013; 13 (2): 75-87.
58. Wegmann M, Lunding L, Orinska Z, et al. Long-term bortezomib treatment reduces allergen-specific IgE but fails to ameliorate chronic asthma in mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2012; 158 (1): 43-53.
59. Winter O, Moser K, Mohr E, et al. Megakaryocytes constitute a functional component of a plasma cell niche in the bone marrow. *Blood*. 2010 Sep 16; 116(11):1867-75.
61. Xu XF, Hu QY, Liang LF, et al. Epigenetics of hyper-responsiveness to allergen challenge following intrauterine growth retardation rat. *Respir Res* 2014; 15 (1): 137.
60. Winter O, Dame C, Jundt F, Hiepe F. Pathogenic long-lived plasma cells and their survival niches in autoimmunity, malignancy, and allergy. *J Immunol* 2012; 189 (11): 5105-11.
62. Yanaba K, Kamata M, Asano Y, et al. CD19 expression in B cells regulates atopic dermatitis in a mouse model. *Am J Pathol* 2013; 182 (6): 2214-22.
63. Yang M, Sun L, Wang S, et al. Novel function of B cell-activating factor in the induction of IL-10-producing regulatory B cells. *J Immunol* 2010; 184 (7): 3321-5.

## SUMMARY

### MODERN CONCEPT OF PATHOGENESIS OF ALLERGIC DISEASES AND NEW POTENTIALITIES OF IMMUNOTHERAPY

<sup>1</sup>Berezhnaya N., <sup>2,3,4</sup> Sepiashvili R.

<sup>1</sup>*R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kiev, Ukraine;* <sup>2</sup>*Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;* <sup>3</sup>*Institute of Immunophysiology, Moscow, Russia;* <sup>4</sup>*National Institute of Allergology, Asthma and Clinical Immunology, Georgian National Academy of Sciences, Tskhaltubo, Georgia*

Despite the undoubted success of specific immunotherapy of allergic diseases (desensitization), one should confess that its effectiveness is not always satisfactory, and this explains the ongoing search for new approaches to immunotherapy. This conclusion is based on the results of basic research in immunology and allergy which provide new opportunities for therapy. The analysis of relevant work related to the study of allergic processes makes it possible to allocate two items: 1) specific hyposensitization—therapeutic approach that is primarily aimed at the final stage of the allergic reaction development; 2) development of allergic phenotype begins at early stages of B lymphocyte development while its final stage, IgE hyperproduction,

depends on multiple of pre- and accompanying factors. Unfortunately, we should say that there are many issues in the development of allergic reaction that are beyond our understanding. Nevertheless, today new mechanisms of pathogenesis are revealed and there is a real opportunity for new approaches to the treatment of this pathology. Some of such various mechanisms will be discussed below.

**Keywords:** immunotherapy, allergy, allergic diseases, B lymphocytes, thymus-derived stromal lipoprotein, NK cells, innate immunity cells.

## РЕЗЮМЕ

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОТЕРАПИИ

<sup>1</sup>Бережная Н.М., <sup>2,3,4</sup> Сепиашвили Р.И.

<sup>1</sup>*Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев, Украина;* <sup>2</sup>*Российский университет дружбы народов, Москва, Россия;* <sup>3</sup>*Институт иммунофизиологии, Москва, Россия;* <sup>4</sup>*Национальный институт аллергологии, астмы и клинической иммунологии Национальной академии наук Грузии, Цхалтубо, Грузия*

Несмотря на несомненные успехи специфической иммунотерапии аллергических заболеваний (гипосенсибилизация), объективность требует признать, что ее результативность не всегда удовлетворяет, и это объясняет непрекращающийся поиск новых подходов к иммунотерапии. Основанием для этого служат результаты фундаментальных исследований в области общей иммунологии и аллергологии, которые предоставляют новые возможности для терапии. Анализ соответствующих работ, связанных с изучением аллергических процессов, позволяет выделить два положения: 1) специфическая гипосенсибилизация - терапевтический подход, который, в основном, ориентирован на конечный этап развития аллергической реакции; 2) формирование аллергического фенотипа начинается на ранних этапах развития В-лимфоцитов и конечный этап — гиперпродукция IgE зависит от множества предшествующих и сопутствующих факторов. К сожалению, можно констатировать, что многое в развитии аллергической реакции остаётся за пределами внимания. Тем не менее, сегодня раскрываются новые механизмы патогенеза и появляется реальная возможность новых подходов к терапии этой патологии. Такие механизмы весьма разнообразны.

## ИММУННЫЕ И НЕИММУННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА (ОБЗОР)

<sup>1,2</sup>Славянская Т.А., <sup>2,3</sup>Деркач В.В., <sup>1,2</sup>Сепиашвили Р.И.

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; <sup>2</sup>Институт иммунофизиологии, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Атопический дерматит (АД) – хроническое воспалительное аллергическое заболевание кожи, связанное с изменением функции клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Как правило, АД возникает в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим болезням, имеет рецидивирующее течение и сопровождается изнурительным зудом, что, как и в случае с бронхиальной астмой [15,67], приводит к физической и психоэмоциональной дезадаптации пациента и его семьи [11,72]. В последние два десятилетия во многих странах мира отмечается увеличение частоты тяжелых, осложненных форм АД с непрерывно-рецидивирующим течением, резистентных к традиционной терапии [3-5,13,58]. Одним из факторов, утяжеляющих АД, является агрессивное распространение бактериальной, грибковой и вирусной флоры. Постоянное расчесывание кожи при АД приводит к нарушению ее защитных, барьерных свойств, что способствует присоединению вторичной инфекции. По данным литературы, инфекционные осложнения встречаются у 25-34% детей, больных АД [6,8,30,76]. Приобретая хроническое течение с частыми рецидивами, болезнь сохраняет свои клинические признаки на протяжении многих лет. Тяжелые формы АД резко снижают качество жизни больного и всей его семьи [1,3-5,19]. У 40-50% детей, страдающих АД, впоследствии развивается бронхиальная астма, поллиноз и/или аллергический ринит. Развитие АД протекает на фоне разнообразных и взаимообусловленных иммунологических, психологических, биохимических и других патологических процессов. Наиболее вероятной моделью патогенеза АД является сочетанное влияние множества наследственных и внешних факторов, которые определяют вероятность развития заболевания и тяжесть его течения.

### *Особенности эпидермального барьера кожи больных атопическим дерматитом*

Долгое время считали, что большинство патофизиологических механизмов АД связано с нарушениями иммунной системы. Однако в последнее время обосновывается представление об атопии, как о феномене, в развитии которого принимают участие как иммунные, включающие дисбаланс Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> и повышение IgE, так и многочисленные неиммунные механизмы [2,16,45,49,71]. К последним, в частности относится повышение проницаемости кожи при АД, связанное с нарушением процесса кератинизации вследствие дефекта синтеза гена филаггрина (FLG) [11,23,24,28,59].

Эпидермис служит первой линией защиты против вторжения патогенных микроорганизмов и аллергенов [42,59]. Нарушение барьерной функции кожи при АД обусловлено мутациями в гене, кодирующем FLG и находящимся в эпидермальном дифференцировочном комплексе, представляющем собой кластер генов, кодирующих спектр белков, участвующих в процессе дифференцировки эпидермиса. Этот кластер тесно связан с целым рядом кожных заболеваний, включая АД и псориаз. Мутации в гене FLG являются самыми известными причинами нарушения барьера кожи и считаются предрасполагающим фактором в развитии АД [22,36,49,50,54,70]. По данным литературы у лиц с одной мутацией в гене FLG в четыре раза больше проявляется риск, связанный с ранним началом реализации АД, а наличие двух мутаций в гене FLG увеличивает риск развития заболевания в 80 раз [7,42].

В многочисленных работах подчеркивается, что ослабление барьерной функции кожного покрова у пациентов с мутациями в гене FLG способствует повышенному проникновению аллергенов трандермальным путем, следствием чего могут являться изменения показателей аллергического воспаления в коже, в частности цитокинов, как основных регуляторов атопического процесса на местном уровне [2,10,27,30,32,34,54,65]. Обнаружено, что Th2 цитокины IL-4, IL-13 и IL-25, участвующие в аллергическом ответе, уменьшают содержание FLG в кератиноцитах *in vitro* [36]. *In vivo* значение этих результатов подтверждено наблюдением, где у мышей с повышенной экспрессией STAT6, являющейся регулятором действия IL-4 и IL-13, отмечали запрет экспрессии FLG через подавление дифференцировки кератиноцитов [46,48,61]. Разнообразные иммунные и воспалительные ответы, вероятно, модулируют экспрессию FLG и вносят вклад в дисфункцию барьера кожи. Исследования последних лет дают новый стимул к пониманию роли FLG и поиску других структурно-связанных белков в эпидермальной дифференцировке и барьерной функции кожи.

### *Иммунная регуляция эпидермального барьера при атопическом дерматите*

Установлено, что существует значимая связь между нарушениями в эпидермальном барьере и риском раннего развития АД, тяжелым и упорным течением заболевания [22,24], что вызвано взаимодействием поврежденного барьера кожи и аллергического воспаления, в котором доминирует Th<sub>2</sub>-тип иммунного



ответа. Th<sub>2</sub>-лимфоциты вырабатывают цитокины, особенно IL-4, IL-5 и IL-13, которые обнаруживаются как в пораженной, так и непораженной коже в острой фазе воспаления. В хроническую фазу АД преобладает увеличение IFN- $\gamma$  и IL-12, что характерно для Th<sub>0</sub>/Th<sub>1</sub> доминирования [51].

В последнее время значительное внимание уделяется изучению роли различных хемокинов в патогенезе АД. Хемокины, такие как MIP-4/CCL18, TARC/CCL17, ARC/CCL18, MDC/CCL22 и CCL1, играют роль в развитии острого и хронического воспаления при АД. С-С хемокины (MCP-4, RANTES и эотоксин) способствуют проникновению макрофагов, эозинофилов и Т-клеток в острую и хроническую стадию дерматита. Тимус стромальный лимфопоэтин (TSLP), экспрессируемый, прежде всего, эпителиальными клетками, включая кератиноциты, дифференцирует наивные CD4<sup>+</sup> Т-клетки в Th<sub>2</sub> лимфоциты, которые индуцируют аллергическое воспаление. TSLP-активированные кожные дендритные клетки (DC) производят проаллергические цитокины IL-4, IL-5, IL-13 и TNF- $\alpha$ . Но экспрессия противовоспалительного цитокина IL-10 и Th<sub>1</sub> цитокина IFN- $\gamma$  подавляется [51,66]. Эти особенности позволили предположить, что TSLP представляет собой медиатор, приводящий к неконтролируемому аллергическому воспалению [45,54,70].

Показана значимая роль DC в патогенезе АД. В поврежденной коже были обнаружены 2 типа DC: миелоидные (mDC) и в меньшем количестве плазмоцитоподобные DC (pDC). Клетки Лангерганса (LC) и воспалительные дендритные эпидермальные клетки (IDEC) принадлежат к группе mDC и экспрессируют в поврежденной коже высокоаффинный рецептор для IgE (Fc $\epsilon$ RI), связанный с атопией. В то время как LC присутствуют в нормальной коже, IDEC обнаружены, в основном, в воспаленной коже. LC и IDEC играют центральную роль в представлении аллергенов Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> клетками и, по всей вероятности, Т-регуляторным клеткам (Treg) [56,68].

Исследования последних лет показали значимую роль активации кератиноцитов в патогенезе АД [24,30]. Активизированные кератиноциты при АД производят различные провоспалительные цитокины и хемокины, среди которых TSLP, IL-25 и IL-33 являются основными в иницировании или увеличении Th<sub>2</sub> ответа. На сегодняшний день не существует единого мнения о том, как Th<sub>2</sub>-тип иммунного ответа, преобладающий при аллергическом воспалении кожи, и активация кератиноцитов связаны в патогенезе АД [17,51,74]. По некоторым данным это может быть связано как с мутациями генов, кодирующих белки (такие, как FLG), так и с экспрессией Th<sub>2</sub> цитокинов (IL-4 и IL-13) при острой фазе воспаления дерматита [46]. Th<sub>2</sub>-хелперы, активно вовлеченные в патогенез АД, вырабатывают также

IL-5, IL-9, IL-13 и IL-16. IL-5 играет основную роль в регуляции функциональной активности эозинофилов. IL-4 ингибирует продукцию IFN- $\gamma$  и подавляет дифференцировку лимфоцитов в Th<sub>1</sub>-клетки, направляя ее в Th<sub>2</sub>-хелперы. Кроме того, IL-4 и IL-13 способствуют переключению изотипа В-клеток на синтез IgE [51]. Участие IL-4 в механизмах регуляции синтеза IgE зависит от источника продукции самого цитокина. Доказано, что IL-4, продуцируемый Th<sub>2</sub>-хелперами, регулирует первичный иммунный ответ. Являясь специфическим фактором роста В-клеток, он увеличивает экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов и стимулирует секрецию В-лимфоцитами IgG<sub>1</sub> и IgE. IL-4, вырабатываемый тучными клетками, обеспечивает регуляцию вторичного иммунного ответа. IL-4, синтезируемый активированными кератоцитами, действует на Т- и В-лимфоциты, тучные клетки, макрофаги, клетки Лангерганса. Поддержание высокого уровня IgE, стимулированного IL-4, могут осуществлять также IL-5 и IL-6 [24,33,39,74].

Кроме того, в патогенезе АД участвуют Th<sub>9</sub>, Th<sub>17</sub> и Th<sub>22</sub> клетки [31,29,67,53]. Th<sub>17</sub> клетки являются источником IL-17, IL-21 и IL-22. Доказана роль Th<sub>17</sub> в аутоиммунных и аллергических заболеваниях [31,44,60]. У больных АД Th<sub>17</sub> клетки были обнаружены в сосочковом слое дермы, в периферической крови, количество их коррелирует с тяжестью заболевания. IL-21 и рецептор IL-21 (IL-21R) выявлены в клетках эпидермиса при острых поражениях кожи у пациентов с АД. Увеличение экспрессии IL-21 и его рецептора в клетках кожи приводит к более быстрому проникновению аллергенов из поврежденной кожи в лимфатические узлы и повышению аллергической сенсибилизации при АД [38]. Изучение Th<sub>22</sub> клеток показало, что они производят провоспалительные цитокины IL-22 и TNF- $\alpha$ . При этом уровень сывороточного IL-22 коррелирует с тяжестью заболевания [29,31].

#### *Роль антимикробных пептидов в усугублении течения заболевания*

Многочисленные исследования показали, что у пациентов с АД нарушения на уровне иммунной системы являются причиной повышенной восприимчивости к бактериальным и вирусным инфекциям, которые усугубляют течение заболевания [14, 18,30,35,43,50,75]. Чтобы избежать неконтролируемого роста микробов, организм человека вырабатывает антимикробные пептиды (АМП), такие, как  $\beta$ -дефензины (HBD-2 и HBD-3), а также кахилецидин (hCAP18/LL-37) [8,11,17,63]. HBD-2 показывает микробицидную активность против преимущественно грамм (-) микроорганизмов типа *E.coli*, *Paetuginosa* и дрожжей, однако относительно неэффективен против грамм (+) бактерий типа *S. aureus*. Напротив, HBD-3 и hCAP18/LL-37, действуя как антибиотики широкого спектра, убивают грамм (+) и грамм (-) микроорганизмы и дрожжи *C. albicans*. Кроме того, HBD-2 может

повышать врожденный иммунный ответ эпидермиса, и, обеспечивая связь с приобретенным иммунитетом, стимулировать созревание незрелых DC [55].

АМП включая такой, как кахилецидин hCAP18/LL-37, обладают прямой антимикробной активностью, с одной стороны, и вызывают множество противовоспалительных реакций (выброс цитокинов, хемотаксис, воспаление, ангиогенез и реэпителизация), с другой стороны [75]. Склонность к развитию инфекции, вызываемой золотистым стафилококком, является характерной чертой пациентов с АД, имеющих низкий уровень АМП [6]. Кроме того была обнаружена низкая антивирусная активность кахилецидина hCAP18/LL-37 и  $\beta$ -дефензина в крови пациентов с АД, что рассматривается как предполагаемый фактор риска для развития рецидивирующей герпетиформной экземы, тяжелых распространенных инфекций кожи, вызванных вирусом простого герпеса [9,11].  $\beta$ -дефензины и кахилецидин hCAP18/LL-37 индуцируют синтез IL-6, IL-10 и хемокинов в кератиноцитах [12], что вызывает мобилизацию нейтрофилов, моноцитов, Т-клеток и тучных клеток. Последние при воздействии кахилецидина hCAP18/LL-37 дегранулируют и высвобождают медиаторы, в том числе гистамин. Существует и обратная связь, когда провоспалительные цитокины воздействуют на выработку АМП [9,40,63].

Дальнейшее изучение врожденной системы защиты кожи показало, что у пациентов с АД отмечается дефицит другого АМП – дермицидина, который постоянно синтезируется потовыми железами и его количество коррелирует с инфекционными осложнениями кожи [41,48]. Самые низкие концентрации пептидов, образующихся из дермицидина, зафиксированы у больных АД, перенесших бактериальные и вирусные инфекции [11,41].

#### *Осложнения атопического дерматита и клинические проявления*

Микрофлора больных АД существенно отличается от микрофлоры здоровых людей как по количеству микробных агентов, так и по составу. Так, например, *S. albicans* встречается на коже 12% здоровых детей и у 50-77% больных АД; *S. aureus* - у 28% и 43-60% соответственно. Присоединение инфекции при АД изменяет клиническую картину заболевания, что нередко приводит к диагностическим ошибкам, утяжеляет течение дерматита, требует использования дополнительных методов терапии [26,37,46,75].

Золотистый стафилококк (ЗС) - один из преобладающих микроорганизмов, найденных у пациентов с АД. Различные факторы могут активизировать ЗС при АД: это и измененный состав липидов в коже, и повышенная готовность к адгезии в экстрацеллюлярной матрице, и уменьшенная выработка эндогенных АМП [60]. Одной из причин, способствующих рецидивирующе-

му, упорному течению АД, является колонизация на поверхности кожи ЗС, способного поддерживать воспаление и приводить к сенсибилизации организма. Как известно, этот микроорганизм относится к условно патогенной микрофлоре, однако при определенных условиях он способен не только образовывать очаги нагноения, но и поддерживать бактериальную сенсибилизацию и гиперпродукцию IgE [8]. У здоровых людей этот микроб встречается на коже только в небольшом проценте случаев, преимущественно в местах опрелостей или на слизистой оболочке входных путей носа. Среди определяемых на пораженных участках кожи микроорганизмов *S. aureus* является доминирующим и встречается у 80-95% больных АД. Плотность его на непораженной коже у больных АД может достигать  $10^7$  КОЕ/см<sup>2</sup>. Однако, несмотря на это, клинические признаки инфекционного процесса часто отсутствуют. Продуцируя ряд токсинов (энтеротоксины А, В, С, D, E, эксфолиатин и TSST1 - токсин синдрома токсического шока 1), обладающих достаточной молекулярной массой, чтобы выступать в качестве аллергенов, ЗС способен приводить к продукции специфических IgE. Выделенные от больных АД стафилококки более чем в 50% случаев продуцируют токсины, из которых в 92% - это стафилококковый энтеротоксин А (SEA), стафилококковый энтеротоксин В (SEB) и TSST1. Им присущи свойства суперантигенов, то есть способность связываться с  $\beta$ -цепью Т-клеточного рецептора и молекулой главного комплекса гистосовместимости класса II вне пептидсвязывающего участка. В результате происходит активация не одного, а целого семейства клонов Т-лимфоцитов, что приводит к повышенной продукции цитокинов [47,55].

Наличие прямой корреляционной связи между тяжестью течения заболевания и численностью колоний ЗС, выделенных с кожи больных, а также выявление специфических IgE к энтеротоксинам А и В, доказывают наличие влияния этого микроорганизма на течение АД. У 60% больных обнаруживается стабильная ассоциация стафилококков и стрептококков. Дальнейшее изучение ЗС показало, что бактериальный суперантиген, участвующий в патогенезе АД, подавляет иммуносупрессивную деятельность Treg, способствует снижению продукции IFN- $\gamma$ , а также уменьшает чувствительность к глюкокортикостероидным препаратам у пациентов с АД, инфицированных ЗС [50,75]. При добавлении в программу лечения АД, протекающего с колонизацией кожи ЗС, антибактериальных препаратов, происходит уменьшение обсемененности кожи ЗС и значительное снижение степени тяжести заболевания, что подтверждает роль бактериальной флоры в утяжелении течения АД [73].

Среди возбудителей поверхностной грибковой инфекции у пациентов с АД чаще высевают *Candida albicans*, *Trichophyton rubrum* и *Malassezia furfur* [11,30,60,72].

*Malassezia* является разновидностью дрожжей и физиологическим компонентом микробиологической флоры кожи. Типичная локализация *Malassezia* - это лицо и волосистая часть головы. Род *Malassezia* разделен на несколько разновидностей: *M. globosa*, *M. restricta*, *M. obtusa*, *M. slooffiae*, *M. sympodialis*, *M. furfur*, *M. japonica*, *M. yamatoensis*, *M. dermatitis* и *M. pachydermatis*. Грибы рода *Malassezia* обнаружены приблизительно у 56 % пациентов с АД. Грибы *Malassezia* чаще обнаруживаются на поврежденной коже пациентов с АД по сравнению с пациентами, у которых кожные покровы практически не изменены [18,26,70]. Установлено, что грибы *Malassezia* могут стимулировать аллергический ответ. В последние годы был определен их антигенный состав: Мал f1, Мал f2, Мал f4, Мал f7 и Мал f9 [75]. Антигены *Malassezia* стимулируют синтез IgE-антител и связаны с первым типом аллергической реакции. Согласно проведенным исследованиям [6], антитела против *Malassezia* были найдены у 20-100 % пациентов (40-65 % пациентов выделяли антитела против *M. furfur*). Присутствие специфического IgE в крови больных АД коррелирует с общим IgE и более тяжелым течением болезни. Интересен тот факт, что уровень специфических IgE-антител против *Malassezia* у детей с АД был более низким по сравнению с взрослыми больными [75]. По некоторым данным поврежденный барьер кожи у пациентов с АД позволяет аллергенам *Malassezia* контактировать с LC, что приводит к стимуляции последних и секреции цитокинов, в результате чего происходит активация Th<sub>2</sub> лимфоцитов, которые выделяют IL-4, стимулирующий синтез IgE плазматическими клетками. Кроме этого, *Malassezia* также активирует кератиноциты к секреции провоспалительных цитокинов - IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ , вследствие чего увеличивается синтез IL-4 и IL-6 и уменьшается количество IL-10 и IFN- $\gamma$ . Вышеизложенное подтверждает роль *Malassezia* в утяжелении течения АД и поддержании воспалительного процесса в коже [7,26].

Род грибов *Candida* состоит приблизительно из 50 разновидностей. Стоит подчеркнуть, что грибы рода *Candida* достоверно более часто выделяются у пациентов с АД, чем у здоровых людей, особенно в пределах измененной кожи и в желудочно-кишечном тракте. В 70% случаях выделяется *C. albicans*. Подобно *Malassezia*, *Candida* может утяжелять течения АД. Кроме того, колонизация грибами желудочно-кишечного тракта приводит к постоянной продукции аллергенов и к развитию хронических форм АД [11,30,48].

Согласно исследованию ряда авторов [62], маннан является главным антигеном *Candida*, который способствует синтезу IL-2, IL-4, IL-5 и IFN- $\gamma$ . В то же время было продемонстрировано, что концентрация Th<sub>1</sub> цитокинов (IL-2 и IFN- $\gamma$ ), под воздействием маннана, была значительно выше у пациентов с АД, чем у здоровых, а уровень IL-2 коррелировал с уровнем общего и специфического IgE.

Больные АД имеют также повышенную восприимчивость к вирусным инфекциям, что, по всей вероятности, связано с более низким количеством DC у пациентов с АД. Кроме того, DC у больных дерматитом отличаются высокой экспрессией рецепторов к IgE (Fc $\epsilon$ RI) и более низким количеством молекул типа CD62L и CLA (кожный лимфоцит-связанный антиген) на их поверхности. Высокое количество Fc $\epsilon$ RI рецепторов подавляет способность DC к синтезу IFN- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  [14]. Необходимо отметить, что пациенты с АД особенно склонны к герпесвирусным инфекциям, которые присутствуют у 7-10% больных [14]. Наиболее частое осложнение герпесвирусной инфекции кожи при АД – герпетическая экзема, которая также называется экзема Капоши. Клинические проявления герпетической экземы характеризуются монотипными распространенными высыпаниями, которые сопровождаются лихорадкой, дискомфортом и лимфоаденопатией. Раннее начало АД рассматривается как один из главных факторов риска для возникновения герпетической экземы [9]. Отмечено, что мутации FLG также повышают риск развития герпетической экземы [25].

Согласно одной из гипотез, повышенная восприимчивость пациентов с АД к герпесвирусным инфекциям вызвана преобладанием Th<sub>2</sub> лимфоцитов и дефицитом Th<sub>1</sub> клеток, который приводит к уменьшению производства противовирусных пептидов. Th<sub>2</sub> цитокины характеризуются слабым иммунным ответом против различных микроорганизмов, включая вирусы [14]. Согласно другой гипотезе, местная обработка глюкокортикостероидными мазями может быть фактором риска для развития инфекции, однако, это не доказано в клинических исследованиях [30].

Таким образом, при АД создаются следующие благоприятные условия для развития осложненных форм патологии:

- 1) нарушение защитной функции кожного барьера для проникновения микроорганизмов вследствие нарушения процессов кератинизации, изменения pH кожи в сторону алкалоза;
- 2) потеря антибактериальных свойств кожи, связанная с изменением уровня  $\beta$ -дефензина, кателицидина, являющихся эндогенными антимикробными пептидами;
- 3) влияние провоспалительных цитокинов, которые образуются в результате постоянного расчесывания и действуют как адгезины для *S. aureus*;
- 4) нарушения местного иммунитета (снижение уровня секреторного IgA) на поверхности кожи;
- 5) изменения структуры водно-липидного слоя, способствующие внедрению условно-патогенных и патогенных микроорганизмов и грибов;
- 6) изменение количественного и качественного состава микробной флоры вследствие нарушения ме-



ханического удаления микробов с чешуйками кожи, снижения антибактериальной активности потовых и сальных желез, нарушения метаболических процессов в клетке, снижения иммунологической реактивности организма [30].

Вышеизложенные данные свидетельствуют о важной роли микрофлоры кожи в развитии и поддержании воспаления у больных АД. Особое влияние на течение патологического процесса оказывают дрожжеподобный грибок *M. furfur* и токсигенные штаммы *S. aureus*. Участие микробов, вирусов и грибов в развитии осложнений и рецидивирующего тяжелого течения АД диктует необходимость дифференцированного подхода к комплексной терапии таких больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Деркач В.В., Славянская Т.А. Атопический дерматит у детей: особенности терапии и качество жизни. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2013; 3(8): 86-88.
2. Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н., Гудима Г.О. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите. Российский аллергологический журнал. 2015; 1:3-14.
3. Славянская Т.А., Деркач В.В. Тяжелые формы атопического дерматита у детей: как избежать осложнений? Вестник последилового медицинского образования. 2014; 4: 47-48.
4. Славянская Т.А., Деркач В.В. Современные подходы к управлению среднетяжелым и тяжелым атопическим дерматитом у детей. Журн. Аллергология и иммунология. 2015; 16 (2): 219.
5. Славянская Т.А., Деркач В.В., Сангидорж Б. Атопический дерматит у детей: комбинированная иммунотерапия осложненных форм заболевания. Российский иммунологический журнал. 2014; 8(17).3:727-29.
6. Тренева М.С., Пампура А.Н. Антимикробные пептиды в патогенезе атопического дерматита. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2011; 2: 80-84.
7. Akdis C.A, Akdis M., Bieber T. Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/ American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/ PRACTALL Consensus Report. J. Allergy Clin. Immunol. 2006; 118:152-69.
8. Avgerinou G. Atopic dermatitis: new immunologic aspects. Int. J. Dermatol. 2008; 47: 219-24.
9. Ballardini N., Johansson C., Lilja G. Enhanced expression of the antimicrobial peptide LL-37 in lesional skin of adults with atopic eczema. Br. J. Dermatol. 2009; 161: 40-47.
10. Barnes KC, Leung DY. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. J Allergy Clin Immunol. 2007; 120:150-55.
11. Bieber T. Atopic dermatitis 2.0: from the clinical phenotype to the molecular taxonomy and stratified medicine. Allergy. 2012; 67: 1475-82.
12. Bieber T., Cork M., Reitamo S. Atopic dermatitis: a candidate for disease-modifying strategy. Allergy. 2012; 67: 969-75.
13. Boguniewicz M, Leung DY. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. J Allergy Clin Immunol. 2010; 125:4-13.
14. Bokuniewicz M., Leung D., Bedford D. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. J. Allergy Clin. Immunol. 2010; 125: 4-13.
15. Braidò Fulvio, Slavyanskaya Tatiana, Sepiashvili Revaz, Baiardini Ilaria, Canonica Giorgio Walter Chapter 28: Psychological – co-morbid and co-existing. (Book. Asthma: Co-Morbidities, Co-existing Conditions and Differential Diagnosis.-Edited by Richard F. Lockey and Dennis K. Ledford.- Oxford Press). 2014; (528p.): 379-94.
16. Byung Eui Kim and Donald YM Leung. Epidermal Barrier in Atopic Dermatitis. Allergy Asthma Immunol Res. Jan 2012; 4(1): 12-16.
17. Carmi-Levy I., Homey B., Soumelis V. A modular view of cytokine networks in atopic dermatitis. Clin. Rev. Allergy Immunol. 2011; 41(3): 245-53.
18. Darabi K., Hostetler S.G., Bechtel M.A., Zirwas M. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. J. Am. Acad. Dermatol. 2009; 60(1):125-36.
19. Derkach V.V., Slavyanskaya T.A. Severe atopic dermatitis and quality of life in children during background therapy. J. Allergy Clin. Immunol. 2013; 131(2) Supplement: AB35, Ref. 129.
20. Eli Sprecher, and Donald Y.m.Leung. Atopic dermatitis: Scratching through the complexity of barrier dysfunction. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. November 2013; 132(5): 1130-31. N-5.
21. Elias P.M. Barrier repair trumps immunology in the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis. Drug Discovery Today: Dis. Mech. 2008; 5(1):33-38.
22. Elias P.M. Therapeutic implications of a barrier-based pathogenesis of atopic dermatitis. Ann. Dermatol. 2010; 22(3):245-54.
23. Elias P.M., Steinhoff M. «Outside-to-inside» (and now back to «outside») pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. J. Invest. Dermatol. 2008; 128:1067-70.
24. Elias P.M. Barrier repair trumps immunology in the pathogenesis and therapy of atopic dermatitis. Drug Discovery Today: Dis. Mech. 2008; 5(1):33-38.
25. Gao PS, Rafaels NM, Hand T, Murray T, Boguniewicz M, Hata T, et al. Filaggrin mutations that confer risk of atopic dermatitis confer greater risk for eczema herpeticum. J. Allergy Clin Immunol 2009; 124:507-13.
26. Gao Z., Perez-Perez G.I., Chen Y., Blaser M.J. Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations. J. Clin. Microbiol. 2010; 48(10):3575-81.
27. Green C., Colquitt J.L., Kirby J., Davidson P. Topical corticosteroids for atopic eczema: clinical and cost

- effectiveness of once-daily vs more frequent use. *Br. J. Dermatol.* 2005; 152(1):130–41.
28. Gruber R, Elias PM, Crumrine D, Lin TK, Brandner GM, Hachem JP, et al. Filaggrin genotype in ichthyosis vulgaris predicts abnormalities in epidermal structure and function. *Am J Pathol* 2011; 178: 2252-63.
29. Gutowska-Owsiak D, Schaupp AL, Salimi M, Taylor S, Ogg GS. Interleukin-22 downregulates filaggrin expression and affects expression of profilaggrin processing enzymes. *Br J Dermatol* 2011; 165:492-8.
30. Hata T.R., Gallo R. Antimicrobial peptides, skin infections, and atopic dermatitis. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 2008; 27:144–50.
31. Hayashida S., Uchi H., Takeuchi S., et al. Significant correlation of serum IL-22 levels with CCL17 levels in atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* 2011; 61:78–79.
32. Henderson J., Northstone K., Lee S.P. The burden of disease associated with filaggrin mutations: A population-based, longitudinal birth cohort study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121:872-77.
33. Heratizadeh A., Mittermann I., Balaji H., et al. The role of T cell reactivity towards the autoantigen alpha-NAC in atopic dermatitis alpha-NAC-specific T cell clones generated from blood and skin. *Br. J. Dermatol.* 2011; 164:316-24.
34. Howell M.D., Kim B.E., Gao P., et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124(2):7-12.
35. Huang J.T., Abrams M., Tloughan B., et al. Treatment of *Staphylococcus aureus* colonization in atopic dermatitis decreases disease severity. *Pediatrics.* 2009; 123:808–14.
36. Irvine A.D., McLea W.H., Leung D.Y.M. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365:1315-27.
37. Jerome A. Sigua, Mitchell H.D. Grayson. Evidence mounts that viruses drive atopic development. *J. Allergy Clin. Immunol.* May 2013; 1340-41.
38. Jin H., Oyoshi M.K., Le Y., Bianchi T., et al. IL-21R is essential for epicutaneous sensitization and allergic skin inflammation in humans and mice. *J. Clin. Invest.* 2009; 119:47–60.
39. Jorge Esparza-Gordillo, Heidi Schaarschmidt, mE, Liming Liang, et. al. A functional IL-6 receptor (IL6R) variant is a risk factor for persistent atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* August 2013; 371-77.
40. Kabashima K. New concept of the pathogenesis of atopic dermatitis: interplay among the barrier, allergy, and pruritus as a trinity. *J. Dermatol. Sci.* 2013; 70:3–11.
41. Kezic S., O'Regan G.M., Yau N. et al. Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity. *Allergy.* 2011; 66: 934–40.
42. Kim B.E., Leung D.Y.M. Epidermal barrier in atopic dermatitis. *Allergy, Asthma Immunol. Res.* 2012; 4(1):12-16.
43. Kong H.H., Oh J., Deming C. et al. Temporal shifts in the skin microbiome associated with disease flares and treatment in children with atopic dermatitis. *Genome Res.* 2012; 22(5): 850-59.
44. Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 cells. *Ann. Rev. Immunol.* 2009; 27:485–517.
45. Kuo I., Yoshida T., De Benedetto A., Beck L.A. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131:266-78.
46. Leung D.Y.M. New insights into atopic dermatitis: role of skin barrier and immune dysregulation. *Allergol. Int.* 2013; 62:151-61.
47. Leung D.Y.M. The role of *Staphylococcus aureus* in atopic eczema. *Acta Derm. Venereol.* 2008; 216: 21–27.
48. Leung D.Y.M., Ledford D.K. Recent insights into atopic dermatitis and implications for management of infectious complications. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(1): 4-13.
49. Maaz S. Mubiuddin, Preveen Ramamoorthy, Paul R.Reynolds, Douglas Curran-Everett, and Donald Y.M. Leung. Increased compound heterozygous filaggrin mutations in severe atopic dermatitis in the United States. *J. Allergy Clin. Immunol.:In Practice.*- September/October 2013; 1(5):534-36.
50. Machura E., Mazur B., Golemic E. et al. *Staphylococcus aureus* skin colonization in atopic dermatitis children is associated with decreased IFN-gamma production by peripheral blood CD4+ and CD8+ T cells. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008; 19:37-45.
51. Masuoka M., Shiraishi H., Ohta Sh. Periostin promotes chronic allergic inflammation in response to Th2 cytokines. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(7): 2590–600.
52. Mayte Suarez-Farinas, Nichil Dhingra, Julia Gittler, Avner Shemer, Irma Cardinale, Cristina de Guzman Strong, James g. Krueger, and Emma Guttman-Yassky .Intrinsic atopic dermatitis shows similar Th2 and higher Th17 immune activation compared with extrinsic atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* August 2013; 131: 361-70.
53. McAleer M.A., Irvine A.D. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131:280-91.
54. Morshed M., Yousefi S., Simon H.U., Simon D. Thymic stromal lymphopoietin stimulates the formation of eosinophil extracellular traps. *Allergy.* 2012; 67:1127–37.
55. Niebuhr M., Scharonow H., Gathmann M., et al. *Staphylococcal* exotoxins are strong inducers of IL-22: a potential role in atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126:1176-83.
56. Novak N., Simon D. Atopic dermatitis – from new pathophysiologic insights to individualized therapy. *Allergy* 2011; 66:830–39
57. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124:1251–1258.e23.
58. O'Regan GM, Sandilands A, McLean WH, Irvine AD. Filaggrin in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:R2–R6.

59. Oyoshi MK, Murphy GF, Geha RS. Filaggrin-deficient mice exhibit TH17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124:485–493. e1.
60. Pastuszka M., Matych M., Kaszuba A. et al. Microorganisms in the etiopathogenesis of atopic dermatitis. *Postep Derm. Alergol.* 2012; XXIX, 3: 215-21.
61. Sandilands A. et. al. Filaggrin's fuller figure: a glimpse into the genetic architecture of atopic dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 2007; 127:1282–84.
62. Savolainen J. et al. Pityrosporum and Candida specific and non-specific humoral, cellular and cytokine responses in atopic dermatitis patients. *Clin. Exp. Al.* 2001; 31(1):125-34.
63. Schaubert J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122:261-66.
64. Schneider L., Lio P., Boguniewicz M. et al. Atopic dermatitis: a practice parameter update 2012. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131:295-99.
65. Slavyanskaya T.A., Derkach V.V. Role of cytokine profile monitoring in children with atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Allergy and Clinical immunology.* Sept. 2013; 68(Issue Suppl s97): Ref. 340.
66. Slavyanskaya T.A., Sepiashvili R.I. Frustration as an important mechanism of psychosomatic disorders in bronchial asthma. *MEDIMOND International Proceedings. «Allergy. Asthma & Immunophysiology: from Genes to Clinical Management»* Ed. Revaz Sepiashvili. 2014; P. 5-8.
67. Soroosh P., Doherty T.A. Th9 and allergic disease. *Immunology.* 2009; 127: 450-58.
68. Soumelis V., Reche P.A., Kanzler H. et al. Human epithelial cells trigger dendritic cell mediated allergic inflammation by producing TSLP. *Nat. Immunol.* 2002; 3:673–80.
69. Thyssen J, Johansen J, Carlsen B, Linneberg A, Meldgaard M, Szecsi P. The filaggrin null genotypes R501X and 2282del4 seem not to be associated with psoriasis: Results from general population study and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26:782-4.
70. Tokura Y. Extrinsic and intrinsic types of atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* 2010; 58:1-7.
71. Tollefson M., Bruckner A.L. Atopic dermatitis: skin-directed management. *Pediatrics.* 2014; 134:e1735–44.
72. Wasserbauer N., Ballow M. Atopic dermatitis. *Am. J. Med.* 2009; 122:121-25.
73. Watson W., Kapur S. Atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2011; 7(1):S4.
74. Yamanaka K., Mizutani H. The role of cytokines/chemokines in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Curr. Probl. Dermatol.* 2011; 41:80-92.
75. Zhang E., Tanaka T., Tajima M. et al. Characterization of the skin fungal microbiota in patients with atopic dermatitis and in healthy subjects. *Microbiol. Immunol.* 2011; 55(9): 625-32.

## SUMMARY

### IMMUNOLOGICAL AND NON-IMMUNOLOGICAL PATHOGENETIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF COMPLICATED FORMS OF ATOPIC DERMATITIS (REVIEW)

<sup>1,2</sup>Slavyanskaya T., <sup>2,3</sup>Derkach V., <sup>1,2</sup>Sepiashvili R.

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Institute of Immunophysiology, Moscow, Russia; <sup>3</sup>Vladivostok State Medical University, Vladivostok, Russia

Difficult to control atopic dermatitis (AD) presents a therapeutic challenge and often requires combinations of topical and systemic treatment. Causes of severe AD are individual in each patient (e.g. genetic, barrier function, allergies). In this review, we will examine the highly complex interplay among skin barrier abnormality, allergy, immune dysregulation and antimicrobial peptide as a trinity in the development of AD. Studying of pathogenesis of formation of the complicated current the AD is a key problem of successful control as contamination of skin, and allergic inflammation.

**Keywords:** atopic dermatitis, filaggrin, skin barrier dysfunction, antimicrobial peptide, cytokines, complications.

## РЕЗЮМЕ

### ИММУННЫЕ И НЕИММУННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА (ОБЗОР)

<sup>1,2</sup>Славянская Т.А., <sup>2,3</sup>Деркач В.В.,

<sup>1,2</sup>Сепиашвили Р.И.

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия; <sup>2</sup>Институт иммунофизиологии, Москва, Россия; <sup>3</sup>Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Сложность контроля над атопическим дерматитом (АД) является основной проблемой его успешного лечения. Причиной развития тяжелого атопического дерматита является наследственная предрасположенность, нарушение барьерной функции кожи, аллергические реакции. Лечение этого многофакторного заболевания требует комбинированной терапии – местной (топической) и системной. В данном обзоре исследовано сложное взаимодействие между аномальным или дефектным кожным барьером, аллергией, иммунной дисрегуляцией и антимикробным пептидом как триединого фактора в развитии АД. Исследование механизма сложного течения АД является ключевой проблемой успешного контроля загрязнения кожи и аллергического воспаления.



## PREVALENCE OF ATOPIC DERMATITIS SYMPTOMS IN CHILDREN WITH DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PROBLEMS

Kandelaki E., Kavlashvili N., Kherkheulidze M., Chkhaidze I.

*Tbilisi State Medical University, Department of General Pediatrics, Georgia*

A link between atopic dermatitis (AD, eczema) and emotional and behavioral dysfunction is more or less well recognized but concern still exists [1,11]. This dysfunctioning by the core symptoms impaired attention, increased impulsivity and motor hyperactivity – has repeatedly been discussed to be associated with or induced by immunological mechanisms while other findings relate to the potential effects of nutrition on behavioral symptoms [6,15]. In this context, behavioral and developmental dysfunction has been suggested to constitute a hypersensitivity disorder implying allergic or no allergic mechanisms as response to environmental allergens or nutritional components. Recent findings suggest that a subgroup of attention and behavioral problems may be triggered by infant eczema (syn. atopic dermatitis) [1,6].

Children with mild to moderate behavioral and developmental problems frequently are under the scope of various interventional strategies and some health problems are not adequately addressed [10,12]. A biopsychosocial model of the mind-body interaction is considered in conjunction with the theory of childhood emotional and developmental processing and the impact of a diseased skin, for its effect on a child growing up with AD. AD unavoidably adds to the difficulties of parenting, so that parents and children may become locked into dysfunctional relationships with insecure attachment. This adds to the stresses of developmental and behavioral problems and may contribute to the deterioration of the child's skin condition as part of a psychosomatic negative cycle. There is a strong indication that the psychological dimensions of AD should be taken into account as part of routine management. And it is absolutely clear that children with existed developmental and behavioral problems and co morbid AD, must be in scope of attention, because of the above mentioned circle, which affects positive progress in management of developmental and behavioral problems [9].

ISAAC phase I and III studies conducted in Georgia represents decrease of the prevalence of flexural and severe eczema (5.1 to 2.4 and 0.9 to 0.3. correspondingly - 0.39 and - 0.42 percentage change per years of study – 1995-2003). Study conducted on the basis of ISSAC results analysis represents that worldwide secular trends in childhood eczema that represents considerable variations [16]. It was explained by various risk factors also likely to change differently in different countries over time as a outcome of demographic factors that result in changes in family size, hygiene, and allergens. Risk factors, such as

atopy, might be considerable in some developed countries but less in other developing countries, where changes in the bacterial environment in early life seems to be more important. It is possible that important risk factors have yet to be discovered or that several component exposures are needed to interact simultaneously in the presence of genetic predisposition. Alternatively, it is possible that what is now recognized as the phenotype of flexural eczema will eventually turn out to be a group of several diseases with opposing risk factors that are missed when data are aggregated. Possible changes in AD prevalence and increase alarm about behavioral and developmental problems in our community leads to importance of better understanding of special health related problems that can add stress to families concerned with developmental and behavioral problems of their children not only because of the bothersome physical symptoms but also because of the emotional and social effects [1,2].

The aim of the study was assessment of incidence of atopic dermatitis in children of 5-6 years with developmental and behavioral problems.

**Material and methods.** The cross sectional study was conducted. Children with developmental and behavioral problems according to medical records and aged five to six years were recruited consecutively from a preventive care register in M. Iashvili Childrens Hospital Child Developmental Center in 2010-2014 years. Recruitment was done according developmental and behavioral assessment performed on the basis of team approach by pediatrician and psychologist. Parents evaluation of development status: developmental milestones (PEDS:DM) and Pictorial Checklist (PIK -17) was used for assessment. Both tools represents high sensitivity and specificity for detection of problems with development or behavior [2]. 639 children with language delays, problems of externalization and internalization were enrolled in study. Then this 639 children were examined by pediatricians based on the presence of at least three major and three minor criteria of Hanifin and Rajka's diagnostic criteria (H&R) [4]. The qualitative part of the investigation was carried out by means of a semi structured, one-to-one interview with the parents. The interview started with a general discussion regarding the understanding of the developmental/behavioral and atopic dermatitis questions. The three questions asked when identified children with possible dermatitis before assessing them with Hanifin and Rajka's diagnostic criteria are as follows and were derived from the ISAAC protocol, which was developed for school children.

1. Does your child have or has your child had a red rash/eczema which can come and go?
2. If Yes, has this caused itching or scratching?
3. Has this red rash/eczema affected any of the following areas :Around the eyes,ears, scalp, cheeks, forehead, neck, trunk, folds of the elbows/behind the knees, wrist or ankle, outer arms/legs?

Assessment of everyday activity (Quality of Life-QL) in children with developmental problems was performed based on short questionnaire filled by parents. Recreational activity (RA), sleep, performance in child care settings (PCS) were assessed by parent and evaluated by researchers [5].

The clinics ethical committee approved the protocol for the study. Written consent was obtained prior to study start.

Inclusion criteria was detected developmental delays and behavioral problems, Atopic Dermatitis treated with emollients and topical corticosteroids. Exclusion criteria was children with pervasive developmental disorders, motor disorders and speech and language delays associated with hearing loss. Also AD treated with systemic treatment, other chronic diseases such as diabetes, acute infections, contact dermatitis, or if parents did not understand or speak Georgian fluently.

Date was analyzed by SPSS 19 statistical analysis program.

**Results and their discussion.** Description of patient cohort according sex distribution, symptoms of AD and QL is given on Table.

Children with developmental and behavioral problems were compared on category of presenting with or without symptoms of AD. The significant difference in these 3 groups was observed in two categories. The chi-square statistics was 14.0748. The P-value 0.000878. The result was significant at  $p < 0.05$ .

Children with detected developmental delay (language delay) were compared to children with behavioral problems (externalization and internalization) on two categories: presence or absence of AD symptoms. Children with language delay were more frequently developing AD symptoms than children with behavioral problems. The chi-square statistics is 7.8284. The P-value 0.005143, the result was significant at  $p < 0.05$ . The significant difference was not received in two groups of patients with language delay and behavioral problems compared on two categories: AD symptoms with and without influence on QL. The chi-square was 0.209. The P-value 0.647535. The result was significant at  $p < 0.05$ .

The study reveals significant difference in group of children with developmental and behavioral problems presented with and without symptoms of AD based on QL criteria ( $p < 0.01$ ). QL problems was significantly lower in this group ( $p < 0.05$ ) comparable to group of children with problems in language development and externalization. Parental report of AD symptoms and Hanifin and Rajka's diagnostic criteria equally, without significant difference reveals symptoms of AD in study group (Diagram).

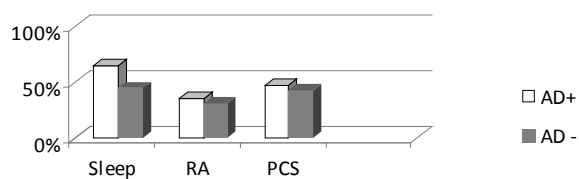


Diagram. QL problems in children with and without AD symptoms

QL criteria assessment represents differences across children with AD and without it. The Fisher exact test for  $2 \times 2$  contingency was used because of small sample. QL problems were assessed independently across 2 groups of children with and without AD. Sleep problems represented

Table. Baseline characteristics of children with developmental and behavioral problems presented with symptoms of atopic dermatitis and without them

Patient status( N-639)		Language delay (PEDS:DM)	Problem with externalization (pik-17)	Problems with internalization (pik-17)
Number, n (%)		327 (51.2%)	124 (19.4%)	188 (29.4%)
Gender, n(%)	Boys	198 (60.6%)	87 (70.25)	56 (29.8%)
	Girls	129 (39.4%)	37 (29.8%)	132 (79.2%)
No AD symptoms, n(%)		202 (61.8%)	67 (54.0%)	139 (74%)
AD symptoms, n (%)	Parental report	125 (38.2%)	57 (46.0%)	49 (26%)
	H&R Criteria	102 (31.2%)	51 (41.1%)	53 (28.2%)
QL problems, n(%)	With AD	78 (62.4%)	45 (78.9%)	22 (44.9%)
	Without AD	56 (27.8%)	12 (32.4%)	45 (32.4%)

significant difference comparable in two groups with AD and without AD to recreational activities (RA). Fisher test does not represent significant difference on  $p < 0.01$  (0.587663) between two groups in two categories RA and PCS.

Comparison according gender of children with and without AD symptoms and with developmental and behavioral problems reveals chi-square statistic 65.0234. The P-value  $< 0.00001$ . The result was significant at  $p < 0.05$ . Comparison according gender in children with AD and their QL represents no significance at  $p < 0.05$  (P value 0.173882, chi square statistics 1.8492).

Children with and without AD were comparable by QL problems. This independently can be observed in any of behavioral and developmental problems. The hypothesis we test was that children with developmental and behavioral problems and AD are facing more QL challenges. The chi-square statistics in this case was 35.7441, with P-value  $< 0.00001$ . The result was significant at  $p < 0.05$ .

Prevalence of Atopic Dermatitis in children with developmental and behavioral problems according our data was 36%. It represents that every third child of 5-6 year with developmental or behavioral problem is facing problems with Atopic Dermatitis. Data from ISAAC study reveals that AD (eczema) prevalence in Georgian population is much lower.<sup>16</sup> Children with a chronic health condition have long been considered at excess risk for psychosocial morbidity. But psychosocial morbidity is less linked and studied in connection with other disease, especially AD. As mentioned before, AD is the most prevalent chronic disease in young children [14,16]. The cumulative incidence of AD in the world within the first 2 years of life is about 20%. In contrast, behavioral problems is rarely diagnosed before the age of 4 years and generally, incidence peaks at school age. The current epidemiologic evidence does not allow drawing any conclusions about which of the both disorders, i.e. AD or developmental and behavioral problems, develops first and subsequently, impacts the onset of the other. The natural history of AD and developmental and behavioral problems, however, rather suggests that AD precedes developmental and behavioral problems [3,4,8].

Theoretically, it may also be speculated that treatment of AD may pharmacologically induce developmental and behavioral problems and symptoms. One small study in 2-16-year-old children with severe asthma treated with higher (2 mg/kg) vs lower (1 mg/kg) doses of oral prednisolone found non statistically significant increased rates of hyperactivity in the high-dose group [6]. The underlying pathophysiological mechanisms of this finding are unclear. The majority of children with AD in our study, however, were not treated with systemic, but exclusively with topical corticosteroids preventing from risks for systemic adverse drug reactions [6,8,13].

The question why different disorders co-occur in an individual is amongst the most difficult questions in etiological research due to the high heterogeneity underlying multifactorial conditions such as AD or developmental and behavioral problems. Co morbidity may be explained by complex theoretical models that have been reviewed elsewhere. The identification of etiology-based subtypes of complex phenotypes may facilitate improved prevention and treatment and provide the basis for individualized medicine. We hypothesize that there may be a specific sub phenotype characterized by the co morbid association between AD, sleep disruption and developmental and behavioral problems. We furthermore consider that the subgroup of patients with developmental and behavioral problems responsive to nutrition may reflect our proposed phenotype. The further study on same group will be interesting in order to detect possible connection with nutritional habits and type of nutrition in early ages.

Potential studies aiming to sort out these converging observations require diverse balancing approaches. First, the chronological and developmental aspects of the phenotypic expression of developmental and behavioral problems and symptoms as eczema, allergic sensitization, sleep disruption and food hypersensitivity need to be characterized by clinical studies. Secondary, genetics, as well as metabolic characteristics may provide insight into shared etiological reasons. Third, interventional studies may clarify whether treatment of one condition may provide therapeutic or preventive effects on the other. To conclude, there is cumulating evidence for a relevant functional interplay between immunological and developmental and behavioral problems and symptom. Behavioral disorders and somatic disorders cross the borders of our current disease classifications, which rely on some unclear grounds and clear-cut concepts and may require interdisciplinary therapeutic and research approaches. Some systematic reviews indicates that almost 10% of the risk of ADHD (attention deficiencies and hyperactivity disorder) may be attributable to AD [9]. These new insights to the relationship between somatic and developmental and behavioral disorders raise further questions on the potential effect of early preventive measures [3,9]. And this measures must be carefully assessment of child's development and behavior in early ages, pediatricians readiness to deal with D&B problems and somatic diseases. Close interdisciplinary collaboration between pediatricians, psychologists and developmental specialists is crucially important.

According our study: 1. Significant amount of children with developmental and behavioral problems and symptoms are developing AD. 2. Children with language delay were more frequently developing AD symptoms than children with behavioral problems. 3. There was not significant difference in children with language delay and behavioral problems in terms of impact on QL. In both cases everyday activities,

sleep and recreational activities were affected and there more affected than in children with developmental and behavioral problems and symptoms with AD comparable to children without AD, especially sleep. 4. Data represents that boys are more likely to develop AD than girls, this information is in correlation with known facts about dermatitis. Both boys and girls were similarly affected by QL problems in case of AD and developmental and behavioral problems and symptoms.

Chronic diseases and development and behavior of children in further dilemma for researchers. Our study gives us further impulse for more deep insight in factors affecting children with delays and behavioral problems and prospective studies on group with developmental and behavioral problems and symptoms and AD.

## REFERENCES

1. Biederman J., Faraone S.V. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Lancet* 2005; 366: 237–248.
2. Brothers K.B., Glascoe F.P., Robertshaw N.S. PEDS: Developmental Milestones-An Accurate Brief Tool For Surveillance And Screening. *Clin Pediatr (Phila)* 2008; 47(3):271-9.
3. Chamlin S.L., Frieden I.J., Williams M.L., Chren M-M. Effects of Atopic Dermatitis on Young American Children and Their Families. *Pediatrics* 2004; 114(3): 607-6011.
4. Eichenfield L.F., Tom W.L., Chamlin S.L., Feldman S.R., Hanifin J.M. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70(2): 338-51.
5. Finlay A.Y. Quality of life measurement in dermatology: a practical guide. *Br J Dermatol* 1997; 136: 305–314.
6. Kayani S., Shannon D.C. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 2002; 122:624–628.
7. Kim D.H., Im Y.J. Resilience as a protective factor for the behavioral problems in school-aged children with atopic dermatitis. *Journal of Child Health Care* 2014; 18(1): 47–56.
8. Lewis-Jones M.S., Finlay A.Y. The Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI): initial validation and practical use. *Br J Dermatol* 1995; 132(6): 942–949.
9. Reuveni H., Chapnick G., Tal A., Tarasiuk A. Sleep Fragmentation in Children With Atopic Dermatitis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1999; 153(3): 249-253.
10. Romanos M., Buske-Kirschbaum A., Fo R. Ister-Holst M., Gerlach S. Itches and scratches – is there a link between eczema, ADHD, sleep disruption and food hypersensitivity? *Allergy* 2011; 66: 1407–1409.
11. Sadeh A., Gruber R., Raviv A. Sleep, Neurobehavioral Functioning, And Behavior Problems In School-Age Children. *Child Development.* 2002; 72(3): 405–417.
12. Santer M., Burgess H., Yardley L., Ersserv S., Lewis-

Jones S., Muller I., Hugh C., Little P. Experiences of carers managing childhood eczema and their views on its treatment: a qualitative study. *British Journal of General Practice* 2012; 261-267.

13. Schmitt J., Buske-Kirschbaum A., Roessner V. Is atopic disease a risk factor for attention-deficit/hyperactivity disorder? A systematic review. *Allergy* 2010; 65: 1506–1524.

14. Schmitt J., Schmitt N.M., Kirch W., Meurer M. Outpatient care and medical treatment of children and adults with atopic eczema. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7:345–351.

15. von Kobyletzki L.B., Janson S., Hasselgren M., Bornehag C.-G., Svensson A. Evaluation of a Parental Questionnaire to Identify Atopic Dermatitis in Infants and Preschool Children. *Journal of Allergy* 2012; Article ID 945617.

16. Williams H.C., Stewart A, von Mutius E. et al. and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase one and three study groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(4): 947–954.

## SUMMARY

### PREVALENCE OF ATOPIC DERMATITIS SYMPTOMS IN CHILDREN WITH DEVELOPMENTAL AND BEHAVIORAL PROBLEMS

**Kandelaki E., Kavlashvili N., Kherkheulidze M., Chkhaidze I.**

*Tbilisi State Medical University, Department of General Pediatrics, Georgia*

A link between atopic dermatitis (AD,eczema) and emotional and behavioral dysfunction is more or less well recognized but concern still exists. Children with a chronic health condition have long been considered at excess risk for psychosocial morbidity. But psychosocial morbidity is less linked and studied in connection with other disease, especially AD. As mentioned before, AD is the most prevalent chronic disease in young children .

The aim of the study was assessment of incidence of atopic dermatitis in children of 5-6 years with developmental and behavioral problems.

The cross sectional study was conducted. Children with developmental and behavioral problems according to medical records and aged five to six years were recruited consecutively from a preventive care register in M. Iashvili Childrens Hospital Child Developmental Center in 2010-2014 years. Recruitment was done according developmental and behavioral assessment performed on the basis of team approach by pediatrician and psychologist. Parents evaluation of development status: developmental milestones (PEDS:DM) and Pictorial Checklist ( PIK -17) was used for assessment. 639 children with language delays, problems of externalization and internalization were enrolled in study.



Children were examined by pediatricians based on the presence of at least three major and three minor criteria of Hanifin and Rajka's diagnostic criteria (H&R) and by semi structured, one-to-one interview with the parents.

According our study: 1. Significant amount of children with developmental and behavioral problems and symptoms are developing AD (36%). 2. Children with language delay were more frequently developing AD symptoms than children with behavioral problems. 3. There was not significant difference in children with language delay and behavioral problems in terms of impact on QL. In both cases everyday activities, sleep and recreational activities were affected and there more affected than in children with developmental and behavioral problems and symptoms with AD comparable to children without

AD, especially sleep. 4. Data represents that boys are more likely to develop AD than girls, this information is in correlation with known facts about dermatitis. Both boys and girls were similarly affected by QL problems in case of AD and developmental and behavioral problems and symptoms.

Chronic diseases and development and behavior of children in further dilemma for researchers. Our study gives us further impulse for more deep insight in factors affecting children with delays and behavioral problems and prospective studies in group with developmental and behavioral problems and symptoms and AD.

**Keywords:** atopic dermatitis, child development, behaviour.

## РЕЗЮМЕ

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СИМПТОМОВ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ С ОТСТАВАНИЕМ В РАЗВИТИИ И ПОВЕДЕНЧЕСКИМИ ПРОБЛЕМАМИ

Канделаки Е.Т., Кавлашвили Н.И., Херхеулидзе М.Н., Чхаидзе И.Г.

*Тбилисский государственный медицинский университет, кафедра общей педиатрии, Грузия*

Проведено кросс-секционное исследование, в котором участвовали пациенты регистра, составленного Центром детского развития клиники им. М. Иашвили. Критерием включения в исследование являлись наличие нарушений развития и поведения в сочетании с дерматитом, леченным эмолиантами и местными кортикостероидами. Критерием исключения из исследования являлось подозрение на pervasive нарушения.

Полученные данные указывают, что:

- среди обследованных детей распространенность дерматита составила 30%;
- у детей с нарушением речи чаще выявлялись признаки атопического дерматита, чем у детей с поведенческими проблемами;

- с точки зрения влияния на качество жизни, различий у детей с поведенческими проблемами и нарушением развития не выявлено;

- что касается пола: мальчики более предрасположены к заболеванию атопическим дерматитом, чем девочки;
- качество жизни при атопическом дерматите в сочетании с проблемами поведения и нарушением развития страдает одинаково как у мальчиков, так и девочек.

Авторами делается вывод: у детей с соматическими нарушениями связь между отставанием в развитии и поведенческими проблемами недостаточно изучена, что диктует необходимость выявления индикаторов, указывающих на риски развития этих заболеваний.



## INCIDENCE OF ALLERGIC RHINITIS AND RESPIRATORY INFECTIONS IN FIRST GRADE SCHOOL CHILDREN IN GEORGIA

Kherkheulidze M., Chkhaidze I., Adamia N., Kavlashvili N., Kandelaki E.

Tbilisi State Medical University, Georgia

The increasing prevalence of allergic diseases such as asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis has become a significant public health issue all over the world [9,20]. Allergic rhinitis has been shown to affect 3% to 19% of subjects in various epidemiologic studies of different populations. Eighty percent of those with allergic rhinitis experience symptoms by the age of 20 years, and 40% have symptoms by the age of 6 years [2,3]. The results of the long-lasting international study on asthma and allergic disease in children (ISAAC) conducted in school-age children in 155 research centers in 56 countries showed that prevalence of rhinitis symptoms varied between 0.8% and 14.9% in 6-7 year olds and between 1.4% and 39.7% in 13-14 year olds and different countries show significant differences related to the prevalence of allergic disorders [9,19]. ISAAC studies conducted in Georgia show statistically significant increase of the prevalence of rhinitis (15.7% vs. 13.3%, prevalence ratio 1.18) and rhinoconjunctivitis (6.3% vs. 4.7%, prevalence ratio 1.34) during last 7 years [8]. Studies revealed that allergic rhinitis is a substantial burden on both adult and pediatric patients, not only because of the bothersome physical symptoms but also because of the emotional and social effects [12,13]. During the last years, the evaluation of the Quality of Life (QL) has been considered as an important subject in clinical investigation. People with allergic rhinitis rate their overall health significantly lower, than individuals without nasal allergies. Compared with the general population, more people with AR complain of difficulty getting to sleep, waking up during the night, lack of a good night's sleep, or a combination of these, as a result of their nasal symptoms. More than half of individuals with AR describe their symptoms as impacting daily life a lot or to a moderate degree [14].

The aim of the study was assessment of incidence of allergic rhinitis and respiratory infections and evaluation of quality of life of first grade school age children with allergic rhinitis.

**Material and methods.** The cross sectional study was conducted using specially developed parent questionnaire and mini rhino conjunctivitis quality of life questionnaire (MiniRQLQ) [11]. The model of selection was stratified cluster method (general population - all first grade school children of Georgia, selected population 1500 first grade children from each region of Georgia). Selected population were divided into strata's based on following criteria: 1.regions; 2. settlement type; 3. school sizes; The selection of clusters (schools) from the strata was based on simple randomization. The selection of parents from selected schools was done also by simple randomization method. On the first phase of the investigation 1530 parent of 6-8 years children were interviewed the special questionnaire that includes demographic issues, family and perinatal history, clinical symptoms, environmental factors, incidence of allergic disorder and allergic rhinitis as well as incidence of ARI that was diagnosed by primary care doctor. On the second phase MiniRQLQ was used in 174 cases where allergic rhinitis was already diagnosed by pediatrician or family doctor (and in cases with case definition of allergic rhinitis. Case definition for allergic rhinitis was the positive answer to selected question- "In the past 12 months, have your child have a problem with sneezing, or a runny, or a blocked nose when the child DID NOT have a cold or the flu) [1,8,20]. The MiniRQLQ questionnaire was filled by parents together with their children. Totally 1499 first phase questionnaires and 174MiniRQLQ were analyzed by SPSS 19 program.

**Results and their discussion.** From 1499 children 288 (19.2%) were 6 years old, 546 (36.4%) 7 years and 665 (44.4%) 8 years old. 799 (53.3%) were girls and 700 (46.7%) boys. The 810 (54%) live in urban, 524 (35%) in rural area and 165 (11%) in high mountains. The study revealed that 2.3% of children have respiratory infections 7-8 times per year, 19.9% 3-5 times, 53.4% 1-2 times and 24.2% became ill very rarely. The incidence of respiratory infections in rural and urban area is show on Diagram 1.

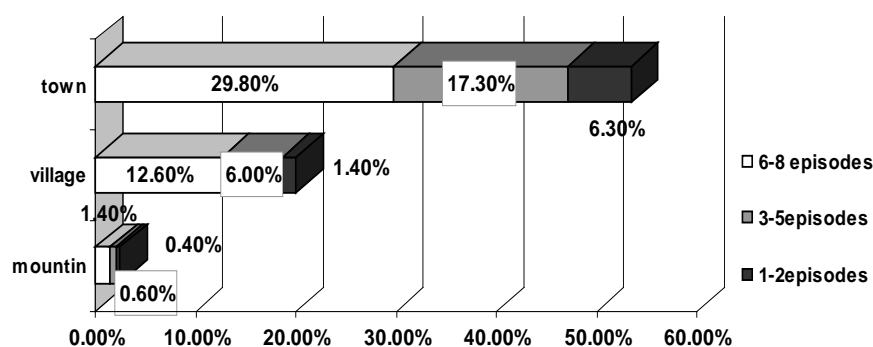


Diagram 1. The incidence of respiratory infections

The study shows statistically significant difference between the frequency of respiratory infection in rural and urban area ( $p < 0,001$ ). The lowest incidence is in high mountains. There was no significant difference in morbidity according to family income, size and education. Morbidity is statistically significantly higher in boys and in children who attend kindergarten and primary school in comparison with non-organized children ( $p < 0,002$ ). Our study as many other studies revealed that most parents associate the asthma exacerbation with respiratory infections [7,15,19].

The frequency of chronic diseases reported by parents is 274 (18.3%), from those 201 (73.3%) are allergic disorders (asthma, rhinitis, atopic dermatitis), that is 13.4% of total respondents. The incidence of allergic rhinitis was 11.6%, that is less than is shown on phase II ISAAC study current rhinitis (15.7%) [8]. Incidence of allergic rhinitis was higher in urban area, but the difference was not significant. The study shows that incidence of allergic rhinitis was higher in west regions comparing to east, but the difference was not significant.

Distribution of clinical symptoms of allergic rhinitis is presented on Diagram 2.

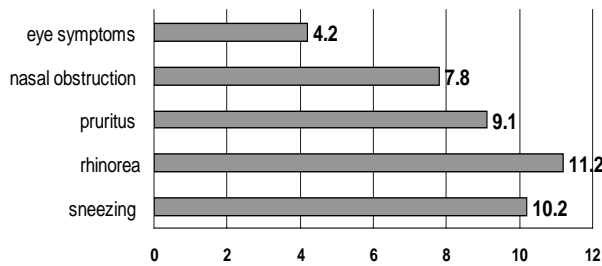


Diagram 2. Distribution of Allergic rhinitis clinical symptoms

The diagram shows that most frequent symptom was rhinorrhea 168 (11.2%), recurrent sneezing episodes during last year was seen in 153 (10.2%), nasal pruritus was reported in 137 (9.1%), nasal obstruction in 117 (7.8). The eye symptoms (itching, lacrimation, conjunctivitis) were reported in 62 (4.2%). The symptoms of allergic rhinitis is significantly higher in urban population than in rural area ( $P < 0.02$ ), as well as in boys ( $P < 0.05$ ) as it is shown in other studies [5,12].

From all records with allergic rhinitis symptoms ( $n=174$ ) 64.9% ( $n=113$ ) of respondents indicated seasonal allergy with exacerbation during spring, less frequently during autumn, with the peak in May-June and September-October. We do not find any impact of respiratory infection on exacerbation of allergic rhinitis symptoms in contrast to some authors who show that in allergic patients the symptoms during ARI are more prominent and severe [7]. The 109 (62.6%) of respondents answer that symptoms affected their quality of life, especially on recreational

activities and sleep. The impact on quality of life is shown on Diagram 3.

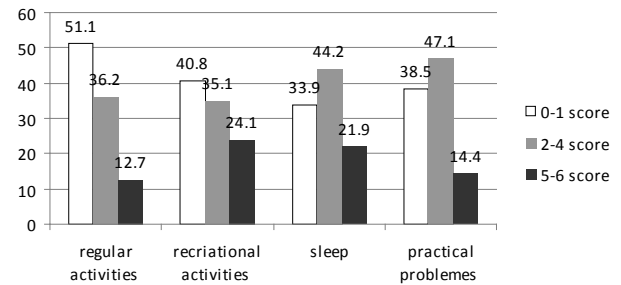


Diagram 3. Impact of Allergic rhinitis on quality of life

As shown on the diagram more than half of the children have problems with sleep and recreational activities, less frequently problems occur in daily regular activities. Even the most frequent symptom was rhinorrhea and sneezing, the symptom that mostly affects quality of life was nasal obstruction. Our study shows significant correlation between nasal obstruction and quality of life, in respondents who give score 4 and more to nasal obstruction in quality of life questionnaire showed high scores in part of activities and sleep (scores 5-6 that mean very troubled to extremely troubled). Assessment of some other symptoms associated with allergic rhinitis by quality of life questionnaire is presented on Diagram 4.

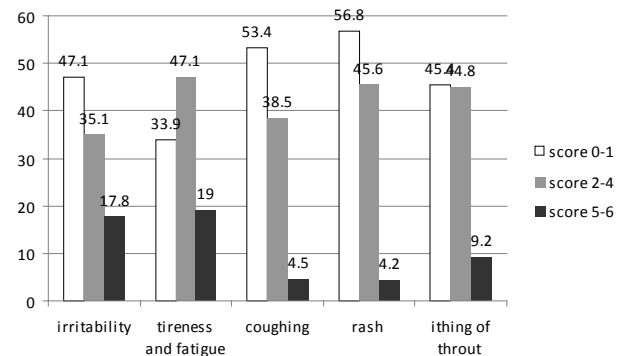


Diagram 4. Some symptoms associated with allergic rhinitis

There were correlation between nasal obstruction and irritability. The study shows that allergic rhinitis frequently causes fatigue and tiredness. Existence of other symptoms such as runny nose and sneezing, even with high scoring in quality life questionnaire have less impact on daily activities and sleep.

The study shows that in cases where allergic rhinitis was already diagnosed by pediatricians or primary level physician 91 (52.9%) treatment was prescribed according international guidelines (ARIA) 2010 [1]. 76.9% of patients received II generation antihistamines, 45.1% antileukotrienes, 42.8% intranasal steroids, 23% received decongestants. In group with symptoms but non-diagnosed allergic rhinitis using of II generation antihistamines and

steroids was rare while frequently was used I generation antihistamines 52 (62.6%) and decongestants 57 (68.5%). Based on the questionnaire children's receiving first generation antihistamines 37 (71,1%) reported high scores (5-6) of fatigue and tiredness.

High prevalence of ARI in preschool and school children and identification of certain important risk factors is a matter of concern. Our study revealed that incidence of respiratory infections was higher in cases of family smoking, family atopic history and in cases of smoke outlet in kitchen, but the difference was not significant in contrast to study of Suguna E. et al, which reveal correlation between the age (5-9 years), family history of allergic disorders, presence of smoke outlet in kitchen and ARI [17]. Our study does not show statistical difference in morbidity according to family income, family size and education as it was shown in other studies [12,17]. Our study as many other studies showed that morbidity is statistically significantly higher in boys and in organized children.

According to ISAAC phase I study the prevalence of allergic rhinitis is varying from 1.4% to 39.7% in schoolchildren of different population of the world [10]. Our study revealed that incidence of allergic rhinitis is slightly less than it was reported by The ISAAC II phase study but it can be explained with lower age group (6-8 versus 10-12) [8]. According to Study conducted By M. Gotua et. al. [8] school children experienced symptoms of allergic rhinitis more frequently in winter and early spring. Particularly, the peak of symptoms of rhinitis was observed from January to March, based on our study also the peak incidence of allergic rhinitis is reported during the spring. Many studies as our study show that incidence of allergic rhinitis is higher in urban than rural area and in boys [9,13,20].

People with allergic rhinitis rate their overall health significantly lower than individuals without nasal allergies. Compared with the general population, more people with AR complain of difficulty getting to sleep, waking up during the night, lack of a good night's sleep, or a combination of these, as a result of their nasal symptoms. More than half of individuals with AR describe their symptoms as impacting daily life a lot or to a moderate degree. A lot of studies show that in case of allergic rhinitis Children's quality of life is severely compromised by frequent night awakenings, easy fatigue, defects of language and irritability, which can have a negative influence on learning abilities [10,16]. Some studies have shown that children with allergic rhinitis present significant problems of concentration that can reduce their scholastic performance [16,17]. Our study as many other studies show the impact of allergic rhinitis on quality of life. Parents and children reported problems with sleep and recreational activities, less frequently problems occur in daily regular activities. Symptom that mostly affects quality of life is nasal obstruction. There was correlation between nasal obstruction and

irritability. The study shows that allergic rhinitis frequently causes fatigue and tiredness. Existence of other symptoms such as runny nose and sneezing, even with high scoring in quality life questionnaire have less impact on daily activities and sleep. Our study as many other studies shows that in cases with already diagnosed allergic rhinitis the symptom scoring was significantly higher than in cases with only symptoms, the same results were shown in some other studies [4,14,16].

Incidence of allergic rhinitis in first grade school population is high and it is comparable to indices of developed countries. Allergic rhinitis affects quality of life of children especially outdoor activities and sleep. ARI does not show an impact on severity of allergic rhinitis symptoms.

## REFERENCE

1. ARIA - Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma 2010 Revision. The Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010; 9(8).
2. Bauchau V., Durham S.R. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. Eur. Respir J. 2004; 24(5):758-64.
3. Blaiss M.S. Allergic rhinoconjunctivitis: burden of disease. Allergy Asthma Proc. 2007;28:393-397.
4. Bousquet P.J., Combescure C. et al. Visual analog scales can assess the severity of rhinitis graded according to ARIA guidelines. Allergy 2007; 62: 367-372.
5. Chiang W.C., Chen Y.M., Tan H.K. et al. Allergic rhinitis and non-allergic rhinitis in children in the tropics: prevalence and risk associations. Pediatr. Pulmonol. 2012; 47(10): 1026-33.
6. del Giudice M. et al. Allergic rhinitis and quality of life in children. Int Jour of immunopathology and pharmacology 2001; 24(4): 25-28.
7. Fireman P. Virus-provoked rhinitis and asthma in allergic patient. J Clinical and Experimental Allergy Reviews 2003; 3(1): 33-37.
8. Gotua M., Abramidze T. et al Allergic rhinitis ISAAC PHASE II in Georgia , management and prevention. Journal of Health Sciences Management and Public Health [http://www.medportal.ge/journal/2004/5\\_2/6.pdf](http://www.medportal.ge/journal/2004/5_2/6.pdf)
9. ISAAC Steering Committee - Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Eur. Respir 1998;12:315-35.
10. Juniper E.F., Thompson A.K., Ferrie P.J., Roberts J.N. Development and validation of the mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. Clin. Exp Allergy 2000; 30(1): 132-40.
11. Karevold G., Kvestad E., Nafstad P., Kvaerner K.J. Respiratory infections in schoolchildren: co-morbidity and risk factors. Arch Dis Child. 2006; 91(5): 391-5.
12. Kurt E., Metintas S., Basyigit I., Bulut I., Coskun E., Dabak S. et al. Prevalence and risk factors of allergies in Turkey: results of a multicentric cross-sectional study

in children. *Pediatric Allergy & Immunology* 2007; 18: 566–574.

13. Lee H., Kim G.S. Geographical and Sociodemographic Risk Factors for Allergic Diseases in Korean Children. *J. Asian Nursing Research*. 2011; 5:1.

14. Meltzer E.O., Gross G.N., Katial R., Storms W.W. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations. *J Fam Pract*. 2012; 61(2 Suppl):5-10.

15. Murray C.S., Simpson A. et al. Allergens, Viruses, and Asthma Exacerbations. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2004; 1: 99-104.

16. Spector S.L., Nicklas R.A. et al Symptom severity assessment of allergic rhinitis. *J. Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003; 91(2):105-14.

17. Suguna E., Ganesh K.S., Gautam R. Prevalence and Risk Factors of Acute Respiratory Infection among School Children in Coastal South India *Glob Infect Dis*. 2014; 6(3): 95–98.

18. Weinmayr G, Forastiere F. et al. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitisation to perennial and seasonal. D.P. Strachan and the ISAAC Phase Two Study Group *Eur Respir J* 2008; 32: 1250–1261.

19. Zar H., Ehrlich H.J., Workman R.I., Weinberg E.G. The changing prevalence of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in African adolescents from 1995 to 2002. *Pediatric Allergy and Immunology* 2007; 18: 560–565.

20. Zeynep T., Ahmet A., Ahmet E., Nermin G. - Prevalence of allergic rhinitis and risk factors in 6- to 7-year-old children in Istanbul, Turkey *The Turkish Journal of Pediatrics* 2014; 56: 31-40.

## SUMMARY

### INCIDENCE OF ALLERGIC RHINITIS AND RESPIRATORY INFECTIONS IN FIRST GRADE SCHOOL CHILDREN IN GEORGIA

**Kherkheulidze M., Chkhaidze I., Adamia N., Kavlashvili N., Kandelaki E.**

*Tbilisi State Medical University, Georgia*

The aim of the study was assessment of incidence of allergic rhinitis and respiratory infections and evaluation of quality of life of first grade school age children with allergic rhinitis.

The cross sectional study in randomly selected regions and schools was conducted using specially developed parent questionnaire and mini rhino conjunctivitis quality of life questionnaire (MiniRQLQ). On the first was used special questionnaire, and on the second phase MiniRQLQ was used in cases with allergic rhinitis. Total of 1530 parent of 6-8 years children were interviewed, 1499 first phase questionnaires and 174 MiniRQLQ were analyzed by SPSS 19 program.

From 1499 children 799 (53.3%) were girls and 700 (46.7%) - boys. The 810 (54%) live in urban, 524 (35%) in rural area and 165 (11%) in high mountains. The study revealed that 2.3% of children have respiratory infections 7-8 times per year, 19.9% 3-5 times, 53.4% 1-2 times and 24.2% became ill very rarely. There was statistically significant difference between the frequency of respiratory infection in rural and urban area ( $p < 0.001$ ). The frequency of chronic diseases reported by parents is 18.3% ( $n=274$ ), from those 201 (73.3%) are allergic disorders (asthma, rhinitis, atopic dermatitis), that is 13.4% of total respondents. The incidence of allergic rhinitis was 11.6%, most frequent symptom was rhinorrhea 168 (11.2%), recurrent sneezing episodes during last year was seen in 153 (10.2%), nasal pruritus was reported in 137 (9.1%), nasal obstruction in 117 (7.8%). The eye symptoms were reported in 62 (4.2%). The symptoms of allergic rhinitis is significantly higher in urban population than in rural area ( $P < 0.02$ ), as well as in boys ( $P < 0.05$ ). The 109 (62.6%) of respondents answer that symptoms and mostly nasal obstruction affected their quality of life, especially on recreational activities and sleep. In 91 (52.9%) patients with already diagnosed allergic rhinitis treatment was prescribed according international guidelines. In group with symptoms but non-diagnosed allergic rhinitis frequently was used I generation antihistamines 52 (62.6%) and decongestants 57 (68.5%).

Incidence of allergic rhinitis in first grade school population is high and it is comparable to indices of developed countries. Allergic rhinitis affects quality of life of children especially outdoor activities and sleep. ARI does not show an impact on severity of allergic rhinitis symptoms.

**Keywords:** allergic rhinitis, respiratory infections, children.

## РЕЗЮМЕ

### РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА И РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ СРЕДИ ПЕРВОКЛАССНИКОВ В ГРУЗИИ

**Херхеулидзе М.Н., Чхаидзе И.Г., Адамия Н.А., Кавлашвили Н.И., Канделаки Е.Т.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, Грузия*

Целью исследования явилось изучение распространенности аллергического ринита и респираторных инфекций среди первоклассников и определение влияния указанных заболеваний на качество жизни детей.

Проведено кросс-секционное исследование в регионах и школах, выбранных стратификационным кластерным методом, с использованием специально разработанной анкеты и мини-вопросника риноконъюнктивита о качестве жизни (MiniRQLQ). В результате иссле-



дования выявлена статистически значимая разница между частотой респираторных инфекций в сельских и городских районах ( $p < 0,001$ ). Частота хронических заболеваний составила 274 (18,3%) случая, из них 201 (73,3%) - аллергические патологии (астма, ринит, atopический дерматит), что составило 13,4% от общего числа опрошенных ( $n=1499$ ). Заболеваемость аллергическим ринитом составила 11,6%, показатели аллергического ринита значительно выше у городского населения ( $p < 0,02$ ), в основном, у мальчиков ( $p < 0,05$ ). Лечение пациентов с диагностированным

аллергическим ринитом в 91 (52,9%) случае соответствует международным стандартам. У детей с симптомами, но без диагноза аллергического ринита часто использовали антигистаминные препараты I поколения – в 52 (62,6%) случаях и деконгестанты – в 57 (68,5%). Показатель заболеваемости аллергическим ринитом в популяции учеников первого класса школы является высоким и соответствует таковым в развитых странах. Аллергический ринит отрицательно влияет на качество жизни детей, особенно на активный отдых и сон.

---

## PSYCHO-EMOTIONAL CHARACTERISTICS OF THE ADOLESCENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Adamia N., Jorjoliani L., Manjavidze N., Ubiria I., Saginadze L.

*Tbilisi State Medical University; I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Pediatrics, Georgia*

Allergic rhinitis is a widespread allergic disease, about 35-40% of world population. It is characterized with increasing frequency, particularly in children's population [1-3].

According to the existing evidences, allergic rhinitis is not limited to physical impact of the set of symptoms, in case of medium and high severity the disease results in fall of the life quality [4,5]. Prominent symptoms result in: sleep disorder, fatigue, irritation, frustration, changes of motivation and behavior, impaired concentration [4,5]. As such, sleep disorders reliably impact psychical health, increase risks of depression, anxiety and psychical diseases [6,7].

Psychosocial factors impact the atopical disorders while the atopical disorders change psychical health [8,9]. Results of systematic review and meta-analysis revealed correlation between psychosocial factors and future atopical disorders, as well as between atopical disorders and potential changes of psychical health [10]. Meta-analysis of healthy population and subgroups of the patients with atopical disorders showed etiological and prognostic role of psychosocial factors. Population studies showed presence of greater number of depression, anxiety, sleep disorder and other psychosocial problems in the patients with allergic rhinitis, compared with the population without allergic pathologies [11,12].

Recurrence of allergic rhinitis, necessity of long-lasting therapy results in delay of emotional development, decelerates development of active forms of behavior, contributes to formation of such personal qualities as emotional lability, hysteric nature, egocentrism, bashfulness, loss of actual

communication skills, loss of confidence. Aggravation of the disease results in anxiety, sense of marginality, further aggravated by the feeling of difference from the peers. Environment of excessive care results in formation of artificial infantilism. Suppressed, inadequate aggression, problems of ability of constructive resolution of interpersonal relations, infantile behavior, demanding nature appear in adolescents [11,13].

Thus, allergic rhinitis has serious results, with respect of significant limitation of physical, psychological and social aspects of life. In many cases psychological aspects prevent the patients from accurately following the doctor's prescriptions and advise. Therefore, to improve clinical management of allergic rhinitis, the psycho-behavioral sphere is a significant component of studies.

Goal of the work - study of psycho-emotional profile in adolescents with allergic rhinitis of different severity.

**Materials and methods.** Research was conducted at the Institute of Pediatrics and private school "Olimpi". Single-stage research was conducted in compliance with the ethical norms (patient's awareness, respect to person, fairness and usefulness). The patients unable to complete the research were excluded from the study. Eligibility criteria included: age, confirmed diagnosis, presented symptoms. Exclusion criteria: patients with atopical dermatitis or the other accompanying disease, acute infections in the past weeks or presence of negative events, causing depression or anxiety.



Study included 86 children (41% girls and 45% boys) of age from 11 to 13 years with allergic rhinitis of different severity and 30 healthy children. In 34.2% of the studied patients persistent allergic rhinitis was identified, in 65.8% of patients intermittent allergic rhinitis was diagnosed. Diagnoses were further refined according to ARIA criteria (14). In 35% of the studied population light course of allergic rhinitis was diagnosed, in 32.5% the disease was of medium severity and in 32.5% of cases severe allergic rhinitis was diagnosed.

For the purpose of study of the patients' psychological profile Esenek Personality Questionnaire (EPQ) intended for assessment of characterological and individual psychological features in children and adolescents (10-15 years) was used. Questionnaire included 57 questions. 24 Questions were intended for identification of extravert-introvert nature, 24 – for diagnostics of neuroticism; 12 questions provided the false scale. Answers were evaluated with points system – 1 point per one question.

Scale for assessment of extravert – introvert nature: significant introversion: 1-7 points; average: 8-11 points; mould: 12-18 points, significant extraversion – 19-24 points.

Scale of assessment of neuroticism – emotional stability: high – up to 10; average – 11-14. Emotional instability: high – 15-18; very high – 19-24; false scale was assessed with 4-5 points. It is some kind of indicator for assessment of the respondent's behavior.

Psycho-emotional sphere of the adolescents with allergic rhinitis was assessed also by Psychopathologic Symptom Checklist (Symptom Checklist-90-Revised-SCL-90-R) (16). Clinical scale of self-assessment of psychical condition is widely applied in ambulatory and hospital practice (15), at this point the Checklist includes 90 items ranked by 5-point scale (from 0 to 4), with 0 corresponding to the position of "absence" and 4 – to "maximal prominence".

Interpretation of the answers is provided by 9 key scales: somatization, obsessive-compulsive, interpersonal sensitivity, depression, anxiety, anger-hostility, phobic anxiety, paranoid ideation, psychoticism.

At the final stage of research the mathematical-statistical data processing was provided by means of SPSS/v12 software package.

**Results and their discussion.** Results of assessment of introversion-extroversion degree by G. Esenek techniques are provided in Table 1.

According to the research results, susceptibility to significant and mild introversion was identified in severe and average AR cases. Such patients are often locked into their inner world. These children are reserved, communicate with the parents and close friends only. They make decisions with due care, love order, control their emotions, are pessimistic and rarely aggressive.

Significant extroversion was indicated in 26.7% of children with light AR and mild in 60% of them and this shows need of active communication and expansion of the communication circle in this population. They act under the impact of the moment; they are impulsive, optimistic, friendly, active and effective. At the same time they are passionate, with the trend to aggression.

Results of neuroticism study by G. Esenek techniques are provided in Table 2. Neuroticism is associated with the lability of nervous system, characterizes emotional condition or emotional lability (emotional stability or instability). According to the research, in the control group (30 healthy children) predisposition to moderate introversion was detected in 10% of subjects, predisposition to moderate extraversion – in 18.2% of subjects. And study of neuroticism showed high level of emotional stability in 70.85 of subjects.

Table 1. Degree of Introversion-Extroversion by AR Severity

Disease severity	Introversion		Extroversion	
	Significant	Mild	Significant	Mild
Light	-	13.3%	60%	26.7%
Average	14.3%	42.9%	35.7%	7.1%
Severe	21.4%	50%	28.6%	-

Table 2. Neuroticism Degree by AR Severity

Disease severity	Emotional stability		Emotional instability	
	High	Average	Average	High
Light	20%	66.7%	13.3%	-
Average	7.1%	28.6%	50%	14.3%
Severe	-	14.3%	28.6%	57.1%

Table 3. Results of Symptom Checklist

Value	Mean (SD)			
	Patient	Control	T Value	P
Somatization	1.56 (0.53)	1.37 (0.48)	8.29	.00*
Obsessive-compulsive	1.52 (0.59)	1.50 (0.59)	0.87	.39
Interpersonal sensitivity	1.56 (0.64)	1.65 (0.61)	3.19	.00*
Depression	1.71 (0.68)	1.62 (0.54)	3.16	.00*
Anxiety	1.63 (0.66)	1.46 (0.55)	5.89	.00*
Anger-hostility	1.44 (0.54)	1.39 (0.43)	1.91	.06
Phobic anxiety	1.24 (0.41)	1.23 (0.41)	0.82	.42
Paranoid ideation	1.45 (0.58)	1.43 (0.57)	0.77	.44
Psychoticism	1.46 (0.51)	1.29 (0.42)	7.59	.00*

\* -  $P < 0.1$

Most of light AR cases were characterized with average and high emotional stability showing that situational purposefulness in the ordinary and stress situations is maintained. We may conclude that in the families of these children the psychological climate is not strained, adaptation processes are satisfactory and the children strive to leadership and communication.

Results of Symptom Checklist-90-Revised – SCL-90R are provided in Table 3.

Assessment of psychological profiles of the AR patients clearly showed reliably high levels of somatization, interpersonal sensitivity, anxiety, depression and psychoticism, compared with the healthy population. Assessment by gender showed statistically reliable psycho-emotional disorders in males, compared with the females: somatization ( $P=0.01$ ), obsessive-compulsive ( $P=0.02$ ), interpersonal sensitivity ( $P=0.02$ ), depression ( $P=0.00$ ), phobic anxiety ( $P=0.01$ ), paranoid ideation ( $P=0.01$ ). At the same time, the comparative analysis has not revealed any differences between psycho-emotional disorders between the patients with persistent and intermittent allergic rhinitis.

**Conclusion:** according to the research results, allergic rhinitis is characterized with emotional instability, anxiety, as manifested by unsatisfactory adaptation, instable nature, depression, low resistance to the stress situations. Adolescents with allergic rhinitis revealed interpersonal sensitivity, hostility, impulsive nature, change of interests. It is notable that the patients with high indices on neuroticism scale, in undesirable stress situations are susceptible to neurosis.

On the basis of obtained results, anxiety, depression, alexithymia, neurasthenic attitude to the diseases and manifested somatization of psychopathologic disorders in patients could be regarded as psychological predictors of improper control of allergic rhinitis. All these requires educative and

targeted psychological support of the patient's family members, physician, children's psychologist, and teachers.

Thus, based on the conducted researches, we regard that individual assessment of psychological profile of patients with allergic rhinitis would be reasonable, for the purpose of management optimization.

## REFERENCES

1. Бурминский Д.С. Сравнительное исследование особенностей социально-психического функционирования больных депрессией в условиях стационара и поликлиники. Аффективные и шизоаффективные расстройства. Материалы Российской конференции. М.: 2003. 25.
2. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma update (ARIA 2012).
3. Blaiss MS. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. Allergy Asthma Proc. 2007;29:1-6.
4. Camelo-Nunes IC, Solé D. Allergic rhinitis: indicators of quality of life. J Bras Pneumol. 2010; 36:124-33.
5. Celik G., Mungan D., Abadoglu O., Pinar N. M., Mısırlıgil Z. Direct cost assessments in subjects with seasonal allergic rhinitis living in Ankara, Turkey. Allergy Asthma Proc, 2004; 25: 107–113.
6. Chida Y, Hamer M, Steptoe A. A bidirectional relationship between psychosocial factors and atopic disorders: a systematic review and meta-analysis. Psychosom Med. 008;70:102-16.
7. Franke G.H. SCL-90-R. Die Symptomcheckliste von Derogatis. Deutsche Version. Gettingen: Testzentrale, 2002. 329 p.
8. Her MI, Montefort S, Bjorkston B, Lai C, Strachan D, Weiland S et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. Lancet 2006; 368:733–743.
9. Li F, Zhou Y, Li S, Jiang F, Jin X, Yan C, Tian Y, Zhang Y, Tong S, Shen X. Prevalence and risk factors of childhood

- allergic diseases in eight metropolitan cities in China: a multicenter study. BMC Public Health. 2011;11:437.
10. Lv X, Xi L, Han D, Zhang L. Evaluation of the psychological status in seasonal allergic rhinitis patients. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 2010;72:84-90.
  11. Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. Allergy Asthma Proc. 2007;28:3-9.
  12. Postolache TT, Komarrow H, Tonelli LH. Allergy: a risk factor for suicide? Curr Treat Options Neurol. 2008;10:363-76.
  13. Slattery MJ, Essex MJ. Specificity in the association of anxiety, depression, and atopic disorders in a community sample of adolescents. J Psychiatr Res. 2011;45:788-95.
  14. Szklo-Coxe M, Young T, Peppard PE, Finn LA, Benca RM. Prospective associations of insomnia markers and symptoms with depression. Am J Epidemiol. 2010;171:709-20.
  15. Timonen M, Jokelainen J, Hakko H, Silvennoinen-Kassinen S, Meyer-Rochow VB, Herva A, Räsänen P. Atopy and depression: results from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. Mol Psychiatry. 2003;8:738-44.
  16. Wu WC, Chang HY, Kuo KN, Chen CY, Tu YC, Yang YH. Psychosocial problems in children with allergic diseases: a population study in Taiwan. Child Care Health Dev. 2011;37:662-70.

## SUMMARY

### PSYCHO-EMOTIONAL CHARACTERISTICS OF THE ADOLESCENTS WITH ALLERGIC RHINITIS

Adamia N., Jorjoliani L., Manjavidze N., Ubiria I., Saginadze L.

*Tbilisi State Medical University; I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of Pediatrics, Georgia*

Allergic rhinitis is a widespread allergic disease, with 35-40% prevalence in the world population. It is characterized with increasing frequency, particularly in children's population.

Goal of the work - study of psycho-emotional profile in adolescents with allergic rhinitis of different severity.

Single-stage research was conducted, in compliance with the ethical norms. Study included 86 children (41% girls and 45% boys) of age from 11 to 13 years with allergic rhinitis of different severity and 30 healthy children.

For the purpose of study of the patients' psychological profile Esenek Personality Questionnaire (EPQ) intended for assessment of characterological and individual psychological features in children and adolescents (10-15 years) was used. Psycho-emotional sphere of the adolescents with allergic rhinitis was assessed also by Psychopathologic Symptom Checklist (Symptom Checklist-90-Revised-SCL-90-R). Clinical scale of self-assessment of psychical condi-

tion is widely applied in ambulatory and hospital practice. At the final stage of research the mathematical-statistical data processing was provided by means of SPSS/v12 software package.

According to the research results, susceptibility to significant and mild introversion was identified in severe and average AR cases. Such patients are often locked into their inner world. These children are reserved, communicate with the parents and close friends only. They make decisions with due care, love order, control their emotions, are pessimistic and rarely aggressive. Results of neuroticism study by G. Esenek techniques are provided in Table. Neuroticism is associated with the lability of nervous system, characterizes emotional condition or emotional lability (emotional stability or instability).

According to the research results, allergic rhinitis is characterized with emotional instability, anxiety, as manifested by unsatisfactory adaptation, instable nature, depression, low resistance to the stress situations. Based on the conducted researches, we regard that individual assessment of psychological profile of patients with allergic rhinitis would be reasonable, for the purpose of management optimization.

**Keywords:** adolescents, allergic rhinitis, psychological profile.

## РЕЗЮМЕ

### ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДРОСТКОВ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМ РИНИТОМ

Адамия Н.А., Жоржолиани Л.Д., Манджавидзе Н.Ш., Убириа И.С., Сагинадзе Л.К.

*Тбилисский государственный медицинский университет; Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, департамент педиатрии, Грузия*

Целью исследования явилось определение психоэмоционального профиля подростков с аллергическим ринитом различной тяжести.

Одноэтапное исследование проведено в соответствии с биоэтическими нормами. Исследование включало 86 детей (41 девочка и 45 мальчиков) в возрасте от 11 до 13 лет с аллергическим ринитом различной тяжести; контрольную группу составили 30 здоровых детей.

Для исследования психологического профиля пациентов использовался вопросник Айзенка (Esenek Personality Questionnaire - EPQ). Психоэмоциональная сфера подростков с аллергическим ринитом оценивалась также при помощи вопросника психопатологической симптоматики (Symptom Checklist-90-Revised-SCL-90-R).

По результатам исследования склонность к значительной и умеренной интровертности отмечена в случаях аллергического ринита средней и высокой степени тяжести. Нейротизм связан с лабильностью нервной системы и характеризует эмоциональное состояние. При аллергическом рините отмечается беспокойство, неудовлетворительная адаптация, нестабильный ха-

рактер, депрессия, низкая выносливость в стрессовых ситуациях.

Результаты исследования больных аллергическим ринитом, с целью оптимизации лечения, диктуют необходимость индивидуальной оценки их психологического профиля.

---

## CASE REPORT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME RESPONDING TO OMALIZUMAB

<sup>1,2</sup>Magen E., <sup>3</sup>Chikovani T.

<sup>1</sup>*Ben Gurion University of Negev, Barzilai Medical Center, Allergy and Clinical Immunology Unit, Medicine B Department, Ashkelon;* <sup>2</sup>*Leumit Health Services, Israel;*

<sup>3</sup>*Tbilisi State Medical University, Microbiology and Immunology Department, Georgia*

Irritable bowel syndrome (IBS) is the most commonly diagnosed gastrointestinal condition manifested by chronic abdominal pain and altered bowel habits in the absence of any organic cause [10,20]. While 10% - 20% of the population has IBS, only  $\approx$  25% of patients with IBS seek professional health care [7]. Due to IBS multifactorial etiology, there is no single therapeutic option available with a satisfactory efficacy; therefore, patients frequently express a high level of frustration with their current therapies [1].

We present a case of the patient with IBS with concomitant antihistamine resistant chronic spontaneous urticaria (CSU), who was administered Omalizumab (a recombinant DNA-derived humanized IgG<sub>1</sub> monoclonal antibody which specifically binds to free human immunoglobulin E (IgE) in the blood) and experienced significant improvement in overall IBS symptoms.

**Material and methods.** *Case Description.* A 42-year-old woman with a 25-week history of recurrent, severe urticaria associated with angioedema episodes (earlobes, eyelids, lips), was referred to our outpatient allergy clinic by gastroenterologist.

The patient reported that she has always had an “irritated stomach.” As an adolescent, she frequently missed school due to abdominal pain and diarrhea. At age 19, she was given the diagnosis of irritable bowel syndrome (IBS), based on her symptoms and normal barium enema and upper gastrointestinal series. Since then she had a lifelong history of lower abdominal pain, bloating, gas, and a variable pattern of defecation with diarrhea and constipation at times.

Her symptoms always exacerbated during stressful times, and slightly improved when she was on vacations. In spite of these symptoms, her weight remained stable. During these years, she has been treated with a variety of diets and medications, including natural remedies and herbal treatments, without any benefit, so the only medication she takes last year is occasional acetaminophen. All her diagnostic imaging, including upper and lower gastrointestinal tract endoscopy, abdominal and pelvic CT were done six months ago and all were normal. The reports of his recent colonoscopy were reviewed by her gastroenterologist and revealed no pathology.

The patient was otherwise healthy and did not have a family history of allergic disorders or of angioedema. She does not drink alcohol or use tobacco products.

Physical examination was unremarkable, as were chest X-ray examination and blood tests, including complete blood counts, erythrocyte sedimentation rate, antinuclear antibodies, rheumatoid factor, complement (C3, C4, C1 inhibitor concentration and CH50). Thyroid autoantibodies were negative, and thyroid function was normal (TSH 1.38 mU/L, fT4 12.7 pg/mL, fT3 3.1 pg/mL). Celiac serologies and hepatitis series were negative on two separate occasions. Helicobacter pylori (HP) infection assessed using <sup>13</sup>C-urea breath test (<sup>13</sup>C-UBT) was also negative. Stool studies (fecal leukocytes, routine culture, ova and parasites test) were normal. The patient fulfilled Rome III criteria and was consequently given the diagnosis of IBS with diarrhea (IBS-D), maybe overlapped with functional dyspepsia (FD).



Total serum IgE level was measured using a commercial assay (Abbott Laboratory's Total IgE IMx System, USA) and was 67 IU/ml. Skin prick tests with a large series of food allergens (ALK-Abelló, Denmark) were negative. Physical types of urticaria were excluded using test for dermographism, cold provocation and threshold test using ice cube, heat provocation and threshold test using warm water, pressure test using pressure 0.2-1.5 kg/cm<sup>2</sup> for 10 and 20 min.

Autologous serum skin test (ASST) was performed by injecting 0.05 ml of the patient's own serum intradermally into the left flexor forearm 5 centimeters below the antecubital crease and a saline control into the right forearm. A reading of the wheal was taken after 30 minutes. A wheal and flare of more than 1.5 mm diameter than that of the control was considered positive. Autologous serum induced a marked wheal-and-flare reaction (mean diameter 15 mm), whereas saline did not induce any reaction. Skin biopsy was not performed.

Since antihistamine Telfast (Fexofenadine, Aventis Pharma, Germany) 180 mg qd yielded no improvement, the medication dose was increased gradually up to 180 mg four times a day. No significant reduction in urticaria severity was observed with fourfold Fexofenadine up dosing, thus antihistamine resistant chronic spontaneous/idiopathic urticaria (CIU) was diagnosed and XOLAIR® 150 mg (Omalizumab, Novartis pharma, Switzerland) was administered subcutaneously every 4 weeks. Omalizumab has been shown to be very effective in the treatment for antihistamine resistant CSU, both in case series as well as in double-blind placebo-controlled studies, for that reason it is recommended by the 2013 EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guidelines as a drug of choice after failure of fourfold dosage of modern second generation antihistamines [22].

The response to Omalizumab was impressive, showing complete response after the first injection within two weeks, which allowed discontinuation of antihistamine treatment. The patient was additionally seen four weeks after the first Omalizumab injection, and she reported significant improvement of her abdominal pain, bloating, gas, and diarrhea. At this and subsequent visits the patients was asked to report her symptom improvement using a tiered scale between 0% and 100%. This scale was divided into four ranges (0-25%, 25-50%, 50-75%, 75-100%) to assess patient-reported improvement in overall IBS symptoms (i.e., abdominal pain, diarrhea, gas/bloating/distention, flatulence) following administration of omalizumab. The patient reported a 25-50% improvement in overall symptoms at 4 weeks, and a 50-75% improvement in overall symptoms at weeks 12 and 20. When the patient completed a 5-months course of Omalizumab, she returned to the pretreatment IBS-D symptoms during one month after discontinuation of the medication. Two months later, the patient received two subsequent monthly Omalizumab

injections (off label) with the similar beneficial effect on IBS-D symptoms.

**Results and their discussion.** To the best of our knowledge, this is the first report describing a case of IBS responded to Omalizumab therapy.

The patients with IBS often relate their symptoms to food and modify their diet, while only some of them suffer from food hypersensitivity and improve on a food-elimination diet [14]. Our patient underwent comprehensive allergological workup and IgE-mediated food allergy was excluded. Previous food elimination diets, included those based on specific immunoglobulin G (IgG) antibodies against 96 food antigens, failed to improve her IBS symptoms. The patient was referred to allergology consultation due to concomitant severe CSU. Following failure of high dose H<sub>1</sub>-antihistamines for CSU, Omalizumab was administered off-label, with rapid and complete resolution of CSU symptoms and no need for further medications (other than Omalizumab). Notably, along with a remarkable beneficial effect of Omalizumab on CSU, significant improvement was observed in IBS symptomatology. The mechanisms whereby Omalizumab improves IBS symptoms are currently uncertain. Omalizumab decreases free IgE levels and down-regulates receptor (FcεR1) expression on mast cells and basophils within 12-16 weeks after initiation of therapy [3,8]. It can also stimulate immunomodulation through effects on pathogenic IgE antibodies [16], or a decrease in IgE synthesis by targeting membrane IgE-positive B cells [5]. IgE production occurs predominantly at mucosal surfaces [11]. Activating mucosal mast cells, IgE may regulate both the mucosal barrier and the relative composition of the luminal microbiota [13]. Close link between nerves and MCs in the gut wall provides the microanatomic basis for functional interactions between them, supporting the hypothesis that a MCs-nerve axis influences gut functions in IBS [18]. The most important MCs mediator is histamine and its pathophysiological relevance has been shown in IBS [21].

Patients with IBS-D have significantly higher colonic mucosal CD3+, CD4+, and CD8+ T cells, monocytes and mast cells (MCs) counts than healthy controls, and IBS-D symptoms may originate from low-grade inflammation in the colonic mucosa [1,6]. Moreover, in IBS elevated MCs counts are a key feature of the low-grade inflammatory infiltrate in the mucosa and are associated with fatigue and depression [17]. In IBS-D the jejunal mucosa shows disrupted apical junctional complex integrity associated with mast cell activation, which provides evidence for the organic nature of IBS-D [9,15]. Furthermore, colonic MCs Infiltration and mediator release in proximity to mucosal innervation may contribute to abdominal pain perception in IBS patients [2]. Activation of MCs leads to the raised levels of the gut hormones substance P and vasoactive intestinal peptide (VIP) in IBS-D causing diarrhea [19]. Since



histamine is a major mast cell mediator of immunoneural signaling in the gut through activation of H1, H2, H3 and H4 receptors, these receptors are therefore promising drug targets to treat to treat inflammatory and functional gut disorders [4]. IBS therapy is far from satisfactory. Although in the previous prospective randomized study, H<sub>1</sub> antagonist Ketotifen significantly decreased abdominal pain and other IBS symptoms and improved quality of life [12], we did not observed a similar effect in our patient, treated with high doses of Fenofenadine.

The case presented herein provides further research for suggesting a link between the development of IBS symptoms and use of Omalizumab, and furthermore indicates the need for further studies examining a potential association between Omalizumab and IBS or even other functional gastrointestinal disorders. If our observation will be confirmed in prospective randomized studies, Omalizumab may turn out to be a useful pharmacological tool for this common disorder.

## REFERENCES

1. Ahn JY, Lee KH, Choi CH, Kim JW, Lee HW, Kim JW, Kim MK, Kwon GY, Han S, Kim SE, Kim SM, Chang SK. Colonic mucosal immune activity in irritable bowel syndrome: comparison with healthy controls and patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2014;59(5):1001-11.
2. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, Cremon C, Cottrell GS, Santini D, Pasquinelli G, Morselli-Labate AM, Grady EF, Bunnett NW, Collins SM, Corinaldesi R. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2004;126(3):693-702.
3. Beck LA, Marcotte GV, MacGlashan D, Togias A, Saini S. Omalizumab induced reductions in mast cell Fc epsilon RI expression and function. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):527-30.
4. Breunig E, Michel K, Zeller F, Seidl S, Weyhern CW, Schemann M. Histamine excites neurones in the human submucous plexus through activation of H1, H2, H3 and H4 receptors. *J Physiol*. 2007;583(Pt 2):731-42.
5. Chan MA, Gigliotti NM, Dotson AL, Rosenwasser LJ. Omalizumab may decrease IgE synthesis by targeting membrane IgE+ human B cells. *Clin Transl Allergy*. 2013;3(1):29.
6. Cremon C, Gargano L, Morselli-Labate AM, Santini D, Cogliandro RF, De Giorgio R, Stanghellini V, Corinaldesi R, Barbara G. Mucosal immune activation in irritable bowel syndrome: gender-dependence and association with digestive symptoms. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):392-400.
7. Drossman DA, Camilleri M, Mayer EA, Whitehead WE. AGA technical review on irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123(6):2108-31.
8. Eckman JA1, Sterba PM, Kelly D, Alexander V, Liu MC, Bochner BS, MacGlashan DW Jr, Saini SS. Effects of omalizumab on basophil and mast cell responses using an intranasal cat allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(4):889-895.e7.
9. Guilarte M, Santos J, de Torres I, Alonso C, Vicario M, Ramos L, Martínez C, Casellas F, Saperas E, Malagelada JR. Diarrhoea-predominant IBS patients show mast cell activation and hyperplasia in the jejunum. *Gut*. 2007;56(2):203-9.
10. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(5):643-50.
11. Jarrett EE. Immunoregulation of IgE responses: the role of the gut in perspective. *Ann Allergy*. 1984;53(6 Pt 2):550-6.
12. Klooker TK, Braak B, Koopman KE, Welting O, Wouters MM, van der Heide S, Schemann M, Bischoff SC, van den Wijngaard RM, Boeckxstaens GE. The mast cell stabiliser ketotifen decreases visceral hypersensitivity and improves intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. 2010;59(9):1213-21.
13. Kurashima Y, Goto Y, Kiyono H. Mucosal innate immune cells regulate both gut homeostasis and intestinal inflammation. *Eur J Immunol*. 2013;43(12):3108-15.
14. Ligeard SC, Lydersen S, Farup PG. IgG and IgG4 antibodies in subjects with irritable bowel syndrome: a case control study in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:166.
15. Martínez C, Lobo B, Pigrau M, Ramos L, González-Castro AM, Alonso C, Guilarte M, Guilá M, de Torres I, Azpiroz F, Santos J, Vicario M. Diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: an organic disorder with structural abnormalities in the jejunal epithelial barrier. *Gut*. 2013;62(8):1160-8.
16. Metz M, Maurer M. Omalizumab in chronic urticaria. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12(4):406-11.
17. Piche T, Saint-Paul MC, Dainese R, Marine-Barjoan E, Iannelli A, Montoya ML, Peyron JF, Czerucka D, Cherikh F, Filippi J, Tran A, Hébuterne X. Mast cells and cellularity of the colonic mucosa correlated with fatigue and depression in irritable bowel syndrome. *Gut*. 2008;57(4):468-73.
18. Schemann M, Camilleri M. Functions and imaging of mast cell and neural axis of the gut. *Gastroenterology*. 2013;144(4):698-704.
19. Sohn W, Lee OY, Lee SP, Lee KN, Jun DW, Lee HL, Yoon BC, Choi HS, Sim J, Jang KS. Mast cell number, substance P and vasoactive intestinal peptide in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Scand J Gastroenterol*. 2014;49(1):43-51.
20. Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton LJ 3rd. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1991;101(4):927-34.
21. Xie H, He SH. Roles of histamine and its receptors in allergic and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2005;11(19):2851-7.
22. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/

EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy* 2014;69(7):868-87.

## SUMMARY

### CASE REPORT OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME RESPONDING TO OMALIZUMAB

<sup>1,2</sup>Magen E., <sup>3</sup>Chikovani T.

<sup>1</sup>Ben Gurion University of Negev, Barzilai Medical Center, Allergy and Clinical Immunology Unit, Medicine B Department, Ashkelon; <sup>2</sup>Leumit Health Services, Israel; <sup>3</sup>Tbilisi State Medical University, Microbiology and Immunology Department, Georgia

Irritable bowel syndrome (IBS) is the most commonly diagnosed gastrointestinal condition manifested by chronic abdominal pain and altered bowel habits in the absence of any organic cause. While 10% - 20% of the population has IBS, only  $\approx 25\%$  of patients with IBS seek professional health care. Due to IBS multifactorial etiology, there is no single therapeutic option available with a satisfactory efficacy; therefore, patients frequently express a high level of frustration with their current therapies.

We present a case of the 42 year-old woman with IBS, who was administered Omalizumab (a recombinant DNA-derived humanized IgG<sub>1</sub> monoclonal antibody which specifically binds to free human immunoglobulin E (IgE) in the blood) due to concomitant antihistamine resistant chronic spontaneous urticaria and experienced significant improvement in overall IBS symptoms.

If our observation will be confirmed in prospective randomized studies, Omalizumab may turn out to be a useful pharmacological tool for this common disorder.

**Keywords:** Irritable bowel syndrome, antihistamine resistant chronic spontaneous urticaria.

## РЕЗЮМЕ

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ, ОТВЕЧАЮЩИЙ НА ОМАЛИЗУМАБ

<sup>1,2</sup>Маген Э., <sup>3</sup>Чиковани Т.

<sup>1</sup>Университет им. Давида Бен-Гуриона, Медицинский центр Барзилай, отделение аллергологии и клинической иммунологии, департамент медицины Б, Ашкелон, Неgev; <sup>2</sup>Леумит – услуги здоровья, Израиль; <sup>3</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, департамент микробиологии и иммунологии, Тбилиси, Грузия

Синдром раздраженной толстой кишки (СРТК) в большинстве случаев проявляется болью в животе и нарушением функции кишечника без каких-либо органических причин. Больные с СРТК составляют 10-20% всей популяции. Из них только  $\approx 25\%$  обращаются за профессиональной медицинской помощью. Ввиду многофакторной этиологии заболевания, не существует единого стандартного терапевтического подхода для получения соответствующего эффективного результата; поэтому пациенты часто прерывают лечение.

Авторами описывается случай 42-летней женщины с СРТК, которой вводили омализумаб (гуманизированные IgG<sub>1</sub> моноклональные антитела, полученные на основе рекомбинантной ДНК, которые в крови специфически связываются со свободным человеческим иммуноглобулином Е) по поводу сопутствующей антигистаминрезистентной хронической уртикарии для снятия общих симптомов СРТК.

В случае подтверждения в ходе рандомизированных исследований результатов наблюдений, омализумаб возможно рекомендовать в качестве полезного фармакологического средства при общих нарушениях, связанных с СРТК.

## LIPID PROFILE AND CYTOKINES INTERACTIONS DURING SUCCESSFUL AGING

Pantsulaia I., Iobadze M., Kikodze N., Pantsulaia N., Chikovani T.

*Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology, Georgia*

Aging is accompanied by a loss of homeostasis, which leads to increase of susceptibility and vulnerability to cancers, cardiovascular, neurodegenerative and autoimmune diseases. Although the underlying causes that link human aging to increased risk of pathology is not fully understood, it is clear that alterations in immune functions play a critical role [7,12,18]. Various studies of age-related immune dysfunction, or “immunosenescence,” have been published [7,11], but the immune system is a complex interactive structure composed of many different cell types and cell sub-populations that are not altered to the equal degree and do not contribute uniformly to immunological aging. Immunosenescence represent the dysregulation of a system that is constantly trying to adapt and maintain homeostasis after different inputs and outputs that are still crudely defined [18]. Moreover, the researchers suggested that even in the absence of acute infection ageing associated with chronic low-grade inflammation and the underlying cause of this process may be an immunosenescence as well as shifts production of cytokines levels [12,18]. E. Gardner and D. Murasko [8] reviewed over 60 studies and reported that the age-associated changes in cytokine production are inconsistent. Previous investigations have shown that levels of several cytokines especially IL-6 and TNF- $\alpha$  increase with age. However, other study failed to detect any significant difference in the production of IL-1 and IL-6 between young, middle-aged, and older healthy participants. Ferrucci et al. found that the levels of IL-6 and C-reactive protein (CRP) increased significantly with age, while IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  were similar across age groups.

On the other hand, low-grade inflammation has a substantial role in the pathogenesis of coronary artery disease (CAD) in older adults than younger adults. During many decades researchers have been shown that the risk of developing coronary vascular disease (CVD) inversely correlated with plasma levels of high-density lipoprotein (HDL). Recent studies suggest that HDL concentration not only predict an individuals' CVD risk, but may have immunomodulatory functions [4,15,16]. In particular, high-density lipoproteins (HDLs) have been shown to modulate the innate immune response by decreasing the production of inflammatory mediators, as well regulating adaptive immunity either by inhibiting antigen presentation or by altering the cholesterol content. Although most studies on the immunomodulatory properties of HDL were carried out in relation to atherosclerosis [1], accumulating evidence shows that HDL levels are decreased in many chronic inflammatory diseases, including rheumatoid arthritis and lupus [2]. However, how cholesterol fractions and cytokines levels are changed in elderly population and whether cholesterol levels are related contribute to cytokines alterations is currently unknown.

Based on above mentioned the main aim of our study was evaluation of potential relationship between lipid profile and pro-and anti-inflammatory cytokine levels in an apparently healthy population. Additionally, the effect of age and anthropometric parameters on this association as well as lipid profiles and cytokines variations were determined.

**Material and methods.** Healthy male and female volunteers (about 220 individuals) were selected on the basis of clinical records and laboratory examinations. Individuals with various health problems were excluded. None of the blood donors suffered from neoplastic or autoimmune diseases; furthermore, none were receiving any medications that could influence the immune function. A total of 108 men and 112 women, ranging in age from 20 to 90 years, were examined. All subjects gave written informed consent. The volunteers were in good health, normolipemic and satisfied the inclusion criteria of the protocol for immune investigations of human elderly subjects. None of the participating subjects were taking medication or suffered from diseases that may affect lipoproteins metabolism or HDL levels.

The study was carried out in accordance to Helsinki declaration and ethics code. Voluntary participation of each subject was confirmed by his/her signature. All study procedures were endorsed and approved by Tbilisi State Medical University Board for Bioethics.

### Measurements

*Anthropometrics:* Body height, weight, blood pressure were recorded by using standard medical scales and manometers, the accuracies amounting to 0.1 cm, 0.1 kg, 0.01, respectively.

Blood samples were withdrawn from the antecubital vein in the morning at fasting state into heparinized tubes and centrifuged. The collected plasma was stored frozen at  $-80^{\circ}\text{C}$  until assayed.

*Lipid profile:* Fasting triacylglycerids (TG), low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL) fraction was evaluated using commercial assay kits (Alpha Diagnostics, Poland). The total cholesterol was computed using Friedewald's equation. The interassay coefficient of variation (CV) was less than 3.8% for LDL and less than 5.0% for HDL. For TG, the lower detection limit was 4.0 mg/dL, the intraassay CV was 3.1%, and the interassay CV was 1.8%.

*Cytokine:* Pro- and anti-inflammatory cytokine levels (IL-6, IL-4, 10, 17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) concentrations were measured using ELISA kits from R&D systems (R&D systems, Minneapolis, USA) according to the manufacturer's instructions.

Statistical analyses were performed using SPSS version 16.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The skewed variables were logarithmically transformed for statistical analysis. For descriptive purposes, mean values were presented using untransformed values. Results are expressed as mean±standard error (M±SD). Student's *t*-test for independent data was used to assess the between-group differences for normally distributed variables and the Mann-Whitney's *U*-test for variables deviating from normal distribution. BMI data for sedentary groups were subjected to two-way ANOVA. The level of  $p \leq 0.05$  was considered significant.

**Results and their discussion.** Table 1 summarizes the clinical and metabolic information of all participants included in this study. In the entire population the mean levels of biochemical parameters were found within the normal range according to the NCEP (2001) criteria. The distribution of all interleukin titers in the elderly individuals was non-Gaussian, but normalized after logarithmic transformation. The results of our study revealed that all studied cytokines and lipid fractions did not fluctuate by gender, whereas LDL mean value differ significantly between men and women (Table 1).

Table 1. Descriptive analysis of studied anthropometric parameters, lipid fractions and cytokines levels in healthy population (Mean±SD, minimum and maximum)

Parameters	Mean±SD (Min- Max)			P
	Total	Men	Women	
Age	56.28±15.87 (20.00-88.00)	53.24±17.78 (21.00-83.00)	57.44±14.95 (20.00-88.00)	NS
Height	1.67±0.07 (1.52-1.87)	1.75±0.07 (1.62-1.87)	1.65±0.05 (1.52-1.80)	<0.05
Weight	73.80±16.65 (48-140.00)	79.83±15.67 (60.00-140.00)	72.13±16.65 (48-127.00)	NS
BMI	26.40±5.78 (18.29-48.39)	25.97±4.58 (19.57-43.21)	26.53±6.10 (18.29-48.39)	NS
SBP	134.24±27.61 (80.00-200.00)	125.38±17.20 (100.00-180.00)	136.48±29.56 (80.00-200.00)	NS
DBP	82.88±15.41 (40.00-120.00)	79.61±9.89 (60.00-110.00)	83.85±16.65 (40.00-120.00)	NS
IL-6	8.61±4.469 (2.03-20.13)	7.48±3.08 (3.38-16.01)	8.94±4.72 (2.03-20.13)	NS
IL-4	3.27±2.00 (1.58-12.46)	3.41±2.52 (1.61-12.40)	3.26±1.86 (1.58-11.82)	NS
IL-17	20.85±17.45 (0.18-92.36)	19.71±18.67 (0.25-76.11)	21.41±17.31 (0.25-92.36)	NS
TNF alfa	8.11±8.57 (1.01-73.15)	7.05±3.71 (2.27-19.15)	8.56±9.63 (1.01-73.15)	NS
INF gamma	11.07±18.35 (0.52-232.00)	8.98±3.89 (3.15-18.01)	11.82±20.80 (0.519-232.00)	NS
IL-10	6.20±11.02 (0.29-101.98)	5.53±5.07 (0.45-17.29)	6.45±12.26 (0.29-101.98)	NS
TNF/IL-10	1.79±1.08 (0.32-7.07)	2.12±1.68 (0.42-7.07)	1.71±0.88 (0.32-5.29)	NS
HDL	80.82±36.95 (7.59-167.39)	91.57±53.95 (24.33-166.44)	78.72±34.23 (7.59-167.39)	NS
LDL	93.35±52.45 (11.65-272.88)	112.15±77.06 (40.77-241.39)	88.99±47.26 (11.65-272.88)	<0.05
TG	98.73±38.06 (33.90-243.55)	98.95±29.69 (58.27-153.73)	97.77±39.21 (33.90-243.55)	NS
TotFri	192.58±71.23 (72.09-369.02)	223.51±98.60 (86.35-369.02)	185.76±64.87 (72.09-335.40)	NS

abbreviations: BMI – body mass index, SBP – systolic blood pressure; DBP – Diastolic blood pressure, IL – interleukin, TNF – tumor necrosis factor, IFN – interferon, HDL – high density lipoprotein, LDL low density lipoprotein, TG – triglycerides, Tot Fri – total cholesterol calculated by Friedman formula

We found that age are not main predictor for HDL and TG levels' variations, while the LDL concentrations significantly increased through aging ( $r=0.48$ ,  $p<0.05$ ). Statistical analysis revealed that IL-4, IL-6, IFN-gamma circulating levels do not differ between elderly and younger individuals (Table 2). As regards IL-17, it was augmented in older people (Table 2, Fig. 1), vice versa IL-10 mean value was reduced significantly in aged persons ( $r=-0.38$ ,  $p=0.01$ ). It is interestingly, that besides the age, LDL levels were correlated with TNF-alfa ( $r=0.31$ ,  $p=0.03$ ) and IL-10 ( $r=-0.35$ ,  $p<0.01$ , Table 3),

while triglyceride were only linked to IL-10 levels ( $r=-0.27$ ;  $p<0.01$ ). It has to be note that the correlations did not alter after adjustment of age (data not shown).

At the final step, we assess the relationship among pro- and anti-inflammatory cytokine in older and younger individuals separately. The outcomes was very interesting, in particular, the correlation coefficients between IL-17 and IL-10 was more or less same degree in older ( $r=0.309$ ,  $p<0.05$ . Table 3) and younger individuals ( $r=-0.315$ ,  $p<0.05$ , Table 3), but opposite direction.

Table 2. Correlations among cytokines, anthropometric parameters and lipid profiles in apparently healthy population. Marked correlations are significant at  $p<0.050$

Parameters	IL-6	IL-4	IL-17	TNF-alfa	IFN-gamma	IL-10	TNF/IL-10
AGE	0.046 $p=0.610$	0.073 $p=0.348$	0.235 $p=0.003$	-0.001 $p=0.985$	0.115 $p=0.143$	-0.288 $p=0.001$	0.035 $p=0.708$
HEIGHT	-0.091 $p=0.347$	-0.074 $p=0.360$	-0.093 $p=0.270$	-0.152 $p=0.062$	-0.234 $p=0.004$	-0.032 $p=0.723$	0.030 $p=0.755$
WEIGHT	-0.014 $p=0.882$	-0.114 $p=0.161$	0.185 $p=0.028$	-0.082 $p=0.316$	0.040 $p=0.622$	0.026 $p=0.769$	-0.058 $p=0.539$
BMI	0.013 $p=0.890$	-0.093 $p=0.253$	0.223 $p=0.008$	-0.016 $p=0.845$	0.133 $p=0.104$	0.040 $p=0.655$	-0.065 $p=0.494$
SBP	-0.049 $p=0.682$	-0.147 $p=0.127$	0.170 $p=0.093$	-0.026 $p=0.784$	0.001 $p=0.994$	-0.131 $p=0.174$	0.015 $p=0.883$
DBP	0.024 $p=0.839$	-0.100 $p=0.303$	0.109 $p=0.281$	-0.143 $p=0.137$	-0.082 $p=0.397$	-0.200 $p=0.037$	-0.009 $p=0.926$
HDL	0.040 $p=0.808$	0.159 $p=0.231$	-0.076 $p=0.584$	-0.187 $p=0.154$	0.089 $p=0.509$	-0.077 $p=0.563$	-0.222 $p=0.103$
LDL	-0.158 $p=0.341$	0.016 $p=0.900$	0.197 $p=0.149$	0.310 $p=0.049$	-0.027 $p=0.840$	-0.352 $p=0.007$	0.292 $p=0.031$
TG	-0.149 $p=0.369$	-0.181 $p=0.168$	-0.172 $p=0.208$	0.077 $p=0.561$	-0.054 $p=0.689$	-0.265 $p=0.044$	0.103 $p=0.453$
TotFri	-0.131 $p=0.431$	0.038 $p=0.771$	0.075 $p=0.584$	0.096 $p=0.469$	0.021 $p=0.873$	-0.329 $p=0.012$	0.111 $p=0.419$

Table 3. Correlations between cytokines levels younger and elderly group (young  $<60$  above diagonal, elderly  $\geq 60$  below diagonal). Marked correlations are significant at  $p<0.05$

Parameters	IL-6	IL-4	IL-17	TNFalfa	IFNgamma	IL-10
IL-6		0.452 $p=.000$	0.243 $p=0.057$	-0.003 $p=0.979$	0.154 $p=0.234$	-0.246 $p=0.111$
IL-4	0.403 $p=0.002$		0.367 $p=0.001$	0.226 $p=.040$	0.540 $p=0.000$	0.202 $p=0.115$
IL-17	0.072 $p=0.603$	0.231 $p=.055$		-0.0639 $p=.574$	0.2381 $p=0.033$	-0.315 $p=.014$
TNFalfa	0.142 $p=0.296$	0.336 $p=0.003$	0.219 $p=0.068$		0.547 $p=0.000$	0.431 $p=0.000$
IFNgamma	0.252 $p=0.063$	0.460 $p=0.000$	0.528 $p=.000$	0.512 $p=0.000$		0.403 $p=0.001$
IL-10	0.186 $p=0.221$	0.386 $p=0.001$	0.309 $p=0.015$	0.517 $p=.0000$	0.511 $p=0.000$	



Many reviews and studies have suggested a relationship between aging, autoimmunity and atherosclerosis [3,13,16]. Several studies confirmed that T cells participate in the atherosclerotic process and suggested that an imbalance of T cell subtypes is an important factor that determines either pro- or anti-inflammatory outcome [13,19]. Moreover, the lipid enrichment seems to be involved in T cell activation and expansion, as this phenotype was resolved by subcutaneous injections of lipid-free apoA-I into mice having cholesterol-laden immune cells. These results demonstrated that low plasma concentrations of HDL apoA-I reduced inflammation at concentrations well below those usually associated with mass cholesterol transfer [9,20]. However, whether the changes in lipid fractions contribute to T cell immunosenescence is currently unknown. To our knowledge, there is no study that can investigate the relationship between cholesterol content and cytokines levels in normolipemic elderly subjects.

In the present study, we demonstrated the strong associations between LDL, triglycerides and pro and anti-inflammatory cytokines (IL-10, TNF- $\alpha$ , Table 2) and shed some light on the mechanisms that drive immune dysfunction in elderly sub-

jects. Our results are partially agreed with Moraitis et al. [14], who reveal that the subcutaneous injections of recombinant human IL-10 precipitously decreases HDL-C and decrease LDL-C more than 50% ( $P < .0001$ ). At the same time triglycerides was increased by approximately 2-fold ( $P < 0.005$ ). All values returned to baseline after discontinuing IL-10 therapy. Based our and Moraitis results, IL-10 may be potent modulator of lipoprotein levels and a potential new biomarker for ageing of immune and cardiovascular systems [14].

It is known that a shift from Type 1 to Type 2 cytokine production occurs with age [8,10]; however, we could not detect such a shift for all cytokines. We observed that only IL-10, IL-17 varies according age (decline/increase respectively, Fig.), whereas TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-6, IFN- $\gamma$  do not correlated with age. However, Paik et al [17] have been shown that women of 60-79 years old have higher TNF- $\alpha$ , IL-6 and waist circumference compared to women of 30-59 years old. Moreover, Paik et al. [17] suggested that adipose infiltration by macrophages, which in turn locally produce TNF- $\alpha$  and IL-6, may be a major cause of adipose-associated low-grade inflammation in obese individuals.

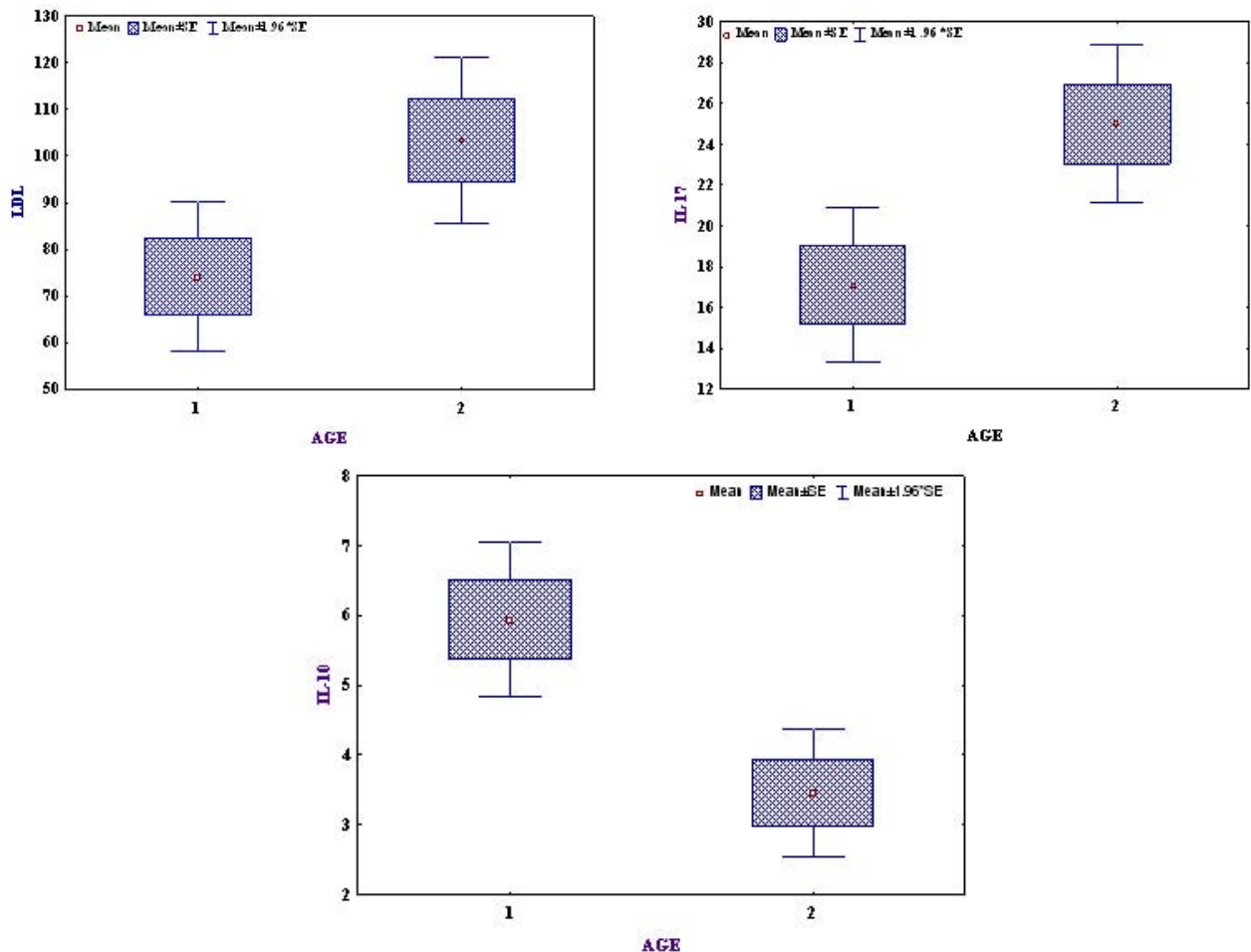


Fig. Differences of LDL, IL-17, IL-10 mean values between 1 - younger (<60) and 2 - older healthy individuals ( $\geq 60$ ),  $p < 0.05$

In conclusion, our study has potential limitations: 1. we did not evaluate the hormonal aspects of the population; 2. we do not investigate the T cell subpopulations functional activity in vivo, 3. The number of studied elderly and younger persons was not large, but all of them have very low cardiovascular risk, normal biochemical parameters in a situation called successful aging. Yet, to our knowledge, no previous report sought to investigate the relationship between pro- and anti-inflammatory cytokines and classic risk factors for atherosclerosis in the context of ageing and body composition of Georgian Population.

Thus, we can conclude that TG and LDL, as well as TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-17, might be used as biomarkers to evaluation of deterioration the immune and cardiovascular dysfunction onset in successful aging.

## REFERENCES

1. Badimon L, Vilahur G. LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: inflammatory resolution versus thrombotic chaos. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1254:18-32.
2. Borba EF, Carvalho JF, Bonfá E. Mechanisms of dyslipoproteinemias in systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2006;13(2-4):203-8.
3. Bottino DA, Lopes FG, de Oliveira FJ, Mecnas Ade S, Clapauch R, Bouskela E. Relationship between biomarkers of inflammation, oxidative stress and endothelial/microcirculatory function in successful aging versus healthy youth: a transversal study. *BMC Geriatr*. 2015; 15:41.
4. Carpintero R, Gruaz L, Brandt KJ, Scanu A, Faille D, Combes V, Grau GE, Burger D. HDL interfere with the binding of T cell microparticles to human monocytes to inhibit pro-inflammatory cytokine production. *PLoS One*. 2010;5(7):e11869.
5. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
6. Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM, Ershler WB, Bandinelli S, Patel KV, Sun K, Woodman RC, Andrews NC, Cotter RJ, Ganz T, Nemeth E, Longo DL. Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood* 2010;115(18):3810-6.
7. Fulop T, Larbi A, Kotb R, Pawelec G. Immunology of aging and cancer development. *Interdiscip Top Gerontol*. 2013;38:38-48.
8. Gardner EM, Murasko DM. Age-related changes in Type 1 and Type 2 cytokine in humans. *Biogerontol*. 2002;3:271-290.
9. Khalil A, Berrougui H, Pawelec G, Fulop T. Impairment of the ABCA1 and SR-BI-mediated cholesterol efflux pathways and HDL anti-inflammatory activity in Alzheimer's disease. *Mech Ageing Dev*. 2012; 133(1):20-9.
10. Kim OY, Chae JS, Paik JK, Seo HS, Jang Y, Cavaillon JM, Lee JH. Effects of aging and menopause on serum interleukin-6 levels and peripheral blood mononuclear cell cytokine production in healthy nonobese women. *Age (Dordr)* 2012;34(2):415-25.
11. Larbi A, Fortin C, Dupuis G, Berrougui H, Khalil A, Fulop T. Immunomodulatory role of high-density lipoproteins: impact on immunosenescence. *Age (Dordr)*. 2014;36(5):9712.
12. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217.
13. Mirhafez SR, Zarifian A, Ebrahimi M, Ali RF, Avan A, Tajfard M, Mohebbati M, Eslami S, Rahsepar AA, Rahimi HR, Mehrad-Majd H, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M. Relationship between serum cytokine and growth factor concentrations and coronary artery disease. *Clin Biochem*. 2015 Feb 21.
14. Moraitis AG, Freeman LA, Shamburek RD, Wesley R, Wilson W, Grant CM, Price S, Demosky S, et al. Elevated interleukin-10: a new cause of dyslipidemia leading to severe HDL deficiency. *J Clin Lipidol*. 2015; 9(1):81-90.
15. Murphy AJ, Westerterp M, Yvan-Charvet L, Tall AR. Anti-atherogenic mechanisms of high density lipoprotein: effects on myeloid cells. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821(3):513-21.
16. Norata GD, Catapano AL. HDL and adaptive immunity: a tale of lipid rafts. *Atherosclerosis*. 2012; 225(1):34-5.
17. Paik JK, Chae JS, Kang R, Kwon N, Lee SH, Lee JH. Effect of age on atherogenicity of LDL and inflammatory markers in healthy women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013; 23(10):967-72.
18. Pawelec G. Hallmarks of human "immunosenescence": adaptation or dysregulation? *Immun Ageing*. 2012; 9(1):15.
19. Stenholm S, Metter EJ, Roth GS, Ingram DK, Mattison JA, Taub DD, Ferrucci L. Relationship between plasma ghrelin, insulin, leptin, interleukin 6, adiponectin, testosterone and longevity in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Aging Clin Exp Res*. 2011; 23(2):153-8.
20. Wang SH, Yuan SG, Peng DQ, Zhao SP. HDL and ApoA-I inhibit antigen presentation-mediated T cell activation by disrupting lipid rafts in antigen presenting cells. *Atherosclerosis*. 2012; 225(1):105-14.

## SUMMARY

### LIPID PROFILE AND CYTOKINES INTERACTIONS DURING SUCCESSFUL AGING

**Pantsulaia I., Iobadze M., Kikodze N., Pantsulaia N., Chikovani T.**

*Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology, Georgia*

Aging is accompanied by a loss of homeostasis, which leads to increase of susceptibility and vulnerability to cancers, car-

diovascular, neurodegenerative and autoimmune diseases. Numerous studies have been suggested that even in the absence of acute infection ageing associated with chronic low-grade inflammation and the underlying cause of this process may be an immunosenescence as well as shifts production of cytokines levels. However, the results on age-related alterations of these cytokine levels are inconsistent.

The main aim of our study was to evaluate how the pro- and anti-inflammatory cytokines and lipoproteins fraction varies through aging as well as how these changes related each other in an apparently healthy population.

For this purposes, 220 healthy volunteers were selected on the basis of clinical records and laboratory examinations. Individuals with various health problems were excluded. Fasting triglycerids (TG), low and high density lipoproteins (LDL and HDL) and cytokines (IL-6, IL4, 10, 17, IFN, TNF) levels were measured using commercial assay kits. The statistical analysis was performed using SPSS (Chicago, IL, USA).

The results revealed that all studied cytokines levels did not fluctuate by gender. LDL means value differ significantly between men and women. Age are not main predictor for HDL, TG, IL4, IL6, IFN circulating levels, however, the production of LDL, IL17 and IL10 showed significant deviations through aging: especially, LDL and IL17 were augmented, while IL-10 were reduced. It is interestingly, that besides the age, LDL levels were correlated with TNF-alfa and IL10, while triglyceride were only associated with IL10 levels. It has to be note that the correlations did not changes after adjustment of age.

The result of our study shown that lipoproteins (LDL, TG) and cytokines (TNF, IL10, IL17) levels are linked and can be used as a prognostic markers of cardiovascular diseases development.

**Keywords:** pro- and anti-inflammatory cytokines, lipoproteins.

## РЕЗЮМЕ

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЦИТОКИНОВ И ФРАКЦИИ ХОЛЕСТЕРИНА ПРИ СТАРЕНИИ

Панцулаиа И.Д., Иобадзе М.С., Кикодзе Н.О., Панцулаиа Н.Д., Чиковани Т.И.

*Тбилисский государственный медицинский университет, институт медицинской биотехнологии, Грузия*

Старение сопровождается нарушением гомеостаза, что приводит к увеличению восприимчивости и приверженности к раковым, сердечно-сосудистым, нейродегенеративным и аутоиммунным заболеваниям. Многочисленные исследования показали, что даже при отсутствии острых инфекций, старение ассоциируется с низкоуровневым хроническим воспалением, причиной которого может быть как иммунологическое старение, так и изменение продукции цитокинов. Хотя сведения о возрастных изменениях цитокинового профиля противоречивы.

Целью данного исследования явилась оценка изменений про- и противовоспалительных цитокинов и фракций липопротеинов и выявление взаимосвязи между ними у практически здоровой возрастной популяции. С учетом клинических и лабораторных данных отобрано 220 здоровых добровольцев. Исследование содержания в плазме триглицеридов (TG), липопротеинов низкой и высокой плотности (LDL и HDL) и цитокинов (IL-6, IL-4, IL-10, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) проведено с использованием коммерческих наборов. Статистический анализ

проводился посредством компьютерной программы SPSS версия 16.0 (Chicago, IL, USA).

Выявлено, что уровень всех исследуемых цитокинов не зависит от пола индивида. Величина LDL значительно отличается у мужчин и женщин. Возраст не является главным прогностическим фактором для HDL, TG, IL-6, IL-4, IFN- $\gamma$ . Однако показатели LDL и уровней продукции IL-10, IL-17 выявили значительную девиацию относительно возраста: величина LDL и IL-17 была выше, тогда как уровень IL-10 был снижен. Интерес представляет тот факт, что в сравнении с возрастом обнаружена корреляция между уровнями LDL, TNF- $\alpha$  и IL-10, тогда как значение TG коррелировало только с уровнем IL-10. Следует отметить, что корреляция с возрастом не менялась.

Показатели липопротеинов (LDL, TG) и уровня цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-17) взаимосвязаны. Исследуемые параметры могут быть использованы в качестве прогностических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний.

## CORRELATION BETWEEN THE LIPID PROFILE AND THE IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS IN THE ELDERLY

Lasareishvili B., Pantsulaia I., Iobadze M., Kukuladze N., Kikodze N., Chikovani T.

*Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia*

The failure of overall metabolism and proper functioning of the immune system associated with aging contributes to loss of tolerance to self tissues and leads to low-grade of chronic inflammation status. Alterations related to aging may raise frequency of various diseases such as infections, cancer, autoimmune and chronic inflammatory pathologies [1]. In elderly adults the atherosclerosis get intensified that may result in severe complications like acute coronary syndrome, ischemic disease of heart and brain and atherosclerotic infarctions [5,6]. This process is based on disturbances in lipid metabolism and development of pro-inflammatory condition [6-8,10,11]. Despite the evidence of relationship between lipid metabolism disorders, immunosenescence and age-associated morbidity, the mechanism that triggers and maintains progression of atherogenesis still remains unclear [6]. Therefore, it is of extreme importance to investigate the above inter-relations and to clarify triggering mechanisms in order to develop the management strategy.

Comprehensive information from scientific publications referring to correlations between various lipid fractions and counts of T-cell subpopulations is limited. Moreover, some data are even controversial. Besides, most findings reviewing lipid and immune system inter-relations are obtained through *ex vivo* experiments or on animal models, while observational human studies are limited [3,8,17]. Therefore, it seems crucial to investigate correlative relationships between blood lipid fractions and different sub-populations of immune cells in various age groups.

The objective of the study was to explore correlation between the concentration of different lipids (high- and low-density lipids, triglycerides, total cholesterol) in peripheral blood, percentages of T-lymphocyte subpopulations (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, T4/T8, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>), and some anthropometric characteristics (height, weight, body mass index, systolic and diastolic blood pressure) specified by age groups and sex.

**Material and methods.** The study involved 250 volunteers. Individual information on age, sex, education, occupation (profession), income, smoking and alcohol habits, physical activity, diet, mass index, reproductive history in females, infections and chronic illness was obtained from the database of Tbilisi State Medical University, Institute of Medical Biotechnology and Immunology. Members of risk groups (with acute respiratory diseases or patients receiving steroid hormone therapies) were excluded.

The study was carried out in accordance to Helsinki declaration and ethics code. Voluntary participation of each subject was confirmed by his/her signature. All study procedures were endorsed and approved by Medical University Board for Bioethics.

Blood samples were taken in the morning, in a fasting state from cubital veins; collected in EDTA-containing sterile vials and processed within 1 hr period after blood withdrawal.

*Quantitative assessment of lymphocytes.* For quantitative analysis of CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> the peripheral blood lymphocytes were immediately stained using monoclonal antibodies - anti-CD3, -CD4, -CD8 and -CD25 (Milteny Biotec, Germany). The Fluorochrom-labeled antibodies were added to 100 micro liter of blood and incubated at 20°C for 20 minutes. The vials were centrifuged at 400g for 5 minutes. The cells were rinsed twice in 3 ml of FBS buffer. Fluorochrome-conjugated immunoglobulin served as a negative control. After phenotyping the CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cells, additional membrane permeability was set and anti-FoxP3 antibodies embedded. The cells were harvested in 2% formalin. The specimens were analyzed by flow cytometer (BD FACSCalibur flow cytometer, USA).

*Lipid fractioning.* Low- and high density lipoproteins, triglycerides and total cholesterol serum level were identified in the peripheral blood by use of specific kits (Biolabo Reagents, France).

Statistical processing of data was carried out using Statistica 8.0, Statsoft, USA. Simple descriptive analysis was applied and potential covariations of the variables (age, sex, anthropometrics, lipid and T-lymphocyte sub-population parameters) were studied.

**Results and their discussion.** Step 1: The sex-dependence of anthropometric parameters, lipid fractions and T-lymphocyte sub-populations were studied (Table 1).

The study revealed no differences between genders of studied parameters. On the next step, peripheral blood lipid fractions and T-lymphocyte sub-populations were defined in two age groups: under-60 and above-60 years (Table 2, Fig. 1-3). Between those groups, statistically significant dif-



ferences in levels of low-density lipids, total cholesterol and T-regulatory cells (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high+med</sup> Foxp3<sup>+</sup>) were found (Tables 1-3, Fig. 1-3). The above -60 age group had statistically significant higher levels of low-density lipids and total cholesterol compared to the under-60 age group. However, the

T-regulatory lymphocyte counts were considerably higher in younger group. The percentages of other sub-populations of T-lymphocytes (CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) in peripheral blood, as well as T4/T8 index, were found to be similar in both age groups (Table 2).

Table 1. Descriptive characteristics of studied traits in Georgian Population

Parameters	Total		Men		Women	
	Mean±SD.	Min - Max	Mean±SD.	Min - Max	Mean±SD	Min - Max
Age	56.284±15.870	20.000-88.000	53.243±17.783	21.000 - 83.000	57.444±14.957	20.000 - 88.000
height	1.672±0.069	1.520-1.870	1.751±0.068	1.620 - 1.870	1.649±0.051	1.520 - 1.800
weight	73.802±16.648	48.00-140.000	79.829±15.674	60.000 - 140.000	72.132±16.647	48.00 - 127.000
BMI	26.399±5.783	17.211-8.392	25.973±4.585	19.568 - 43.210	26.527±6.102	17.211 - 48.392
SBP	134.237±27.609	80.000-200.000	125.385±17.200	100.000 - 180.000	136.484±29.557	80.000 - 200.000
DBP	82.881±15.406	40.000-120.000	79.615±9.892	60.000 - 110.000	83.846±16.651	40.000 - 120.000
HDL	80.817±36.953	7.595-167.393	91.566±53.955	24.328-166.444	78.725±34.238	7.595-167.393
LDL	93.346±52.451	11.649-272.876	112.153±77.065	40.772-241.394	88.994±47.263	11.649-272.876
TG	98.726±38.060	33.897-243.548	98.950±29.688	58.268-153.729	97.768±39.207	33.897-243.548
TotFri	192.583±71.217	72.092-369.020	223.508±98.600	86.346-369.020	185.758±64.872	72.092-335.396
CD4 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	4.832±4.879	0.200-21.990	4.627±3.453	1.150-14.610	4.810±5.126	0.200-21.990
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>	25.740±9.579	7.200-63.480	23.895±11.150	9.450-52.960	26.025±9.163	7.200-63.480
CD3 <sup>+</sup> cd4 <sup>+</sup>	37.799±10.375	11.750-66.888	35.535±10.578	14.010-58.750	38.486±10.332	11.750-66.888
T4/T8ratio	1.740±1.009	0.490-9.290	1.968±1.090	0.490-6.270	1.686±0.996	0.491-9.290
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high</sup>	1.275±1.732	0.109-11.880	1.623±1.812	0.374 - 7.350	1.223±1.737	0.109 - 11.880
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>dim</sup>	3.853±3.439	0.208-19.490	4.456±2.953	0.120-12.030	3.761±3.593	0.208-19.490
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high+dim</sup>	5.128±4.756	0.310-23.380	6.079±4.557	0.310 - 19.380	4.984±4.864	0.405 - 23.380
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high</sup> Foxp3	0.208±1.485	0.110-15.880	0.196±0.146	0.110 - 0.450	0.244±1.719	0.345 - 15.880
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>high+dim</sup> Foxp3	0.924±1.944	0.210-17.990	1.152±1.617	0.530 - 7.780	0.859±2.073	0.210 - 17.990

Table 2. The differences of studied variable between young ( $\leq 60$  years) and older ( $> 60$  years) groups)

	Mean±Std.Dev	Mean±Std.Dev	p
HDL	72.704±33.403	85.166±38.818	0.227
<b>LDL</b>	<b>74.208±36.616</b>	<b>103.372±57.270</b>	<b>0.003</b>
TG	90.861±48.231	103.064±32.211	0.248
<b>TotFri</b>	<b>165.084±63.850</b>	<b>207.022±72.081</b>	<b>0.032</b>
CD4CD8	5.012±5.065	4.846±4.758	0.855
CD3CD8	26.017±8.319	25.760±1.006	0.870
CD3CD4	38.915±9.927	36.554±10.957	0.188
T4/T8	1.744±0.820	1.720±1.209	0.890
CD4CD25high	1.247±1.313	1.053±1.444	0.434
CD4CD25high+med	4.337±3.263	3.304±3.505	0.090
CD4CD25highFoxp3	0.377±2.114	0.040±0.060	0.236
<b>CD4CD25high+medFoxp3</b>	<b>1.328±2.647</b>	<b>0.518±0.639</b>	<b>0.028</b>

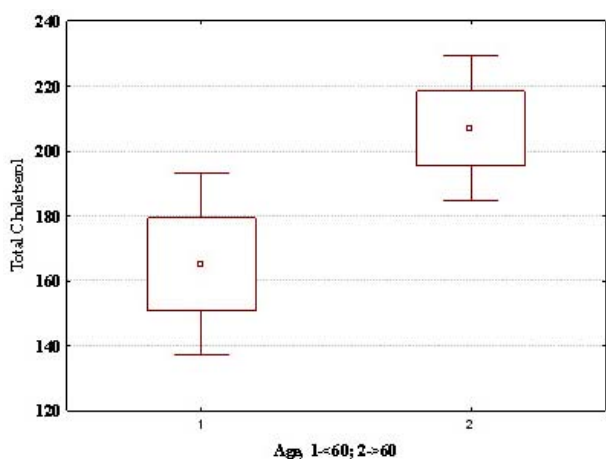


Fig. 1. The mean values of LDL in younger ( $\leq 60$ ) and older ( $\geq 60$ ) individuals (T-test,  $p < 0.05$ )

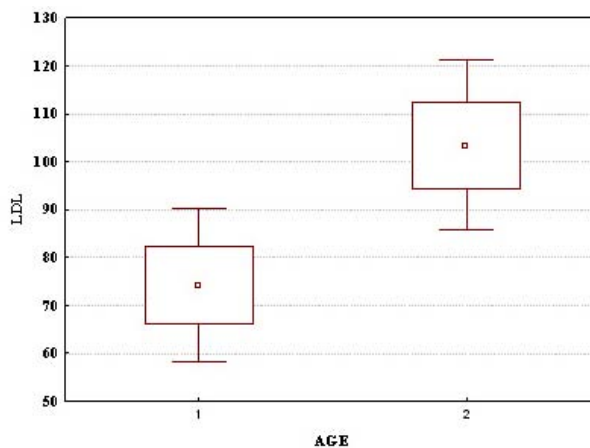


Fig. 2. The mean values of LDL in younger ( $\leq 60$ ) and older ( $\geq 60$ ) individuals (T-test,  $p < 0.01$ )

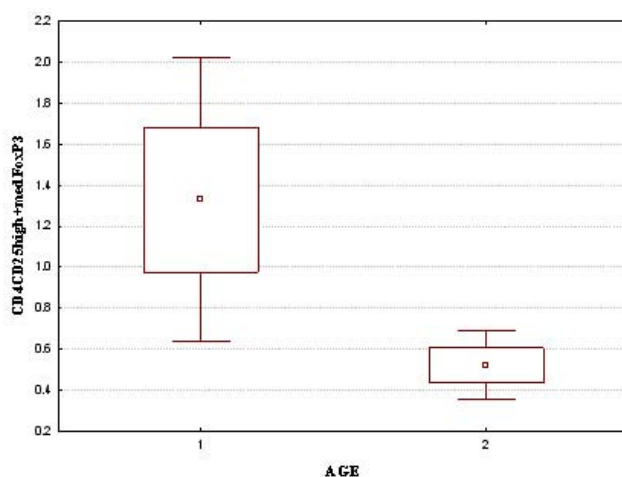


Fig. 3. The mean values of CD4CD25<sup>High+med</sup>FoxP3 in younger ( $\leq 60$ ) and older ( $\geq 60$ ) individuals (T-test,  $p < 0.050$ )

Next to the age-specific description of those parameters, correlations between the lipid fractions and age, percentages of T-lymphocyte sub-populations, and anthropometric parameters were studied in the entire population (Table 3). Statistically significant correlation was found between low-density lipids, tryglicerides and total cholesterol levels in peripheral blood – on one hand, and percentages

of T-regulatory cells (CD4CD25<sup>High</sup>Foxp3) and double-positive phenotype T-lymphocytes (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>), on the other hand. The issue is that correlation between the lipid fractions and double-positive T-lymphocytes (CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>) is positive, whereas the correlation between the quantitative parameters of lipid fractions and T-regulatory cells (CD4CD25<sup>High</sup>Foxp3) is negative.

Table 3. Correlations between the studied traits in entire population. Marked correlations are significant at  $p < 0.050$

	HDL	LDL	TG	TotFri
age	0.242	<b>0.262</b>	0.212	<b>0.303</b>
	p=0.064	<b>p=0.043</b>	p=0.104	<b>p=0.019</b>
height	0.1234	-0.0331	0.2632	0.0727
	p=0.365	p=0.807	p=0.048	p=0.591
weight	-0.0384	-0.0954	0.0337	-0.0829
	p=0.779	p=0.480	p=0.803	p=0.540
BMI	-0.0811	-0.0849	-0.0518	-0.1079
	p=0.552	p=0.530	p=0.702	p=0.424
SBP	-0.1095	0.0860	0.0233	-0.0115
	p=0.435	p=0.536	p=0.867	p=0.935
DBP	-0.0754	0.0796	0.0344	0.0117
	p=0.591	p=0.567	p=0.805	p=0.933
CD4CD8	-0.0072	<b>0.4658</b>	<b>0.5115</b>	<b>0.3586</b>
	p=0.972	<b>p=0.012</b>	<b>p=0.005</b>	<b>p=0.049</b>
CD3CD8	-0.0875	-0.0716	-0.0346	-0.1925
	p=0.563	p=0.633	p=0.817	p=0.195
CD3CD4	-0.3279	-0.0053	-0.2298	-0.1777
	p=0.036	p=0.973	p=0.143	p=0.260
T4/T8ratio	-0.0392	-0.0363	-0.1468	-0.0134
	p=0.808	p=0.819	p=0.354	p=0.933
CD4CD25High	-0.0207	-0.1595	-0.1268	-0.1341
	p=0.882	p=0.245	p=0.356	p=0.329
CD4Cd25high+med	-0.0525	-0.1799	-0.0615	-0.1677
	p=0.706	p=0.189	p=0.656	p=0.221
CD4CD25HighFoxp3	-0.0548	<b>-0.3032</b>	<b>-0.2658</b>	<b>-0.3098</b>
	p=0.718	<b>p=0.038</b>	<b>p=0.041</b>	<b>p=0.034</b>
CD4CD25High+medFoxP3	0.1534	-0.0992	-0.0724	-0.1739
	p=0.309	p=0.507	p=0.629	p=0.242

No correlations between anthropometric parameters and analysed levels of blood lipid metabolites were found.

The body lipid metabolism takes substantial impact on the immune system functioning. Immuno-regulatory effect of lipids is stipulated by their compound influence over the cell membrane fluidity status [3,19]. It is well known that the most of all immunology processes develop through cell membrane contacts, via forming the lipid rafts and immune synapses, result in the antigen presentation and recognition, co-stimulatory and adhesive receptor connection, interaction between immune mediator-to-receptor commination, and transduction the intra-cellular signals. Thus, changes in cholesterol and the other lipid compounds within the immune cell membranes are regulated by blood plasma lipoproteins. Lipids are also involved into production of lipid peroxides and eicosanoids, formation of intra-cellular signalling mechanisms and regulation of gene expression [3,13,19].

The data from the studies regarding to interrelations between the body lipids and immune parameters are well compre-

hensive. There were directly-proportional relations established between low-density lipoproteins, total cholesterol levels, and proportions of T-lymphocyte sub-populations (total T-lymphocyte count, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> cells), their proliferation potential, blood levels of pro-inflammatory mediators (IL-6, IL8, TNF- $\alpha$ ) and the phagocytic activity [2,3,7,17,19]. Blood LDL levels directly correlate with the increase in Th1 and Th17 cytokine levels that facilitates their polarization and proliferation [5,9-11].

In atherogenesis the balance between auto-inflammatory and regulatory/suppressing mechanisms is extremely important. Animal model experiments revealed atheroprotection from T-regulatory cells (T-reg); atherogenic effect of Th1, Th17 and pro-inflammatory (M1) macrophages [5,6,8,11,12]. In prolonged elevation of low-density lipids (LDL) and their oxidated forms (ox-LDL) T-reg cell counts within peripheral blood and atherosclerotic plaques decreases, due to enhancing in their Fas-induced apoptosis under hyperlipidemia conditions [5,10,11,13], as well as reduction in membrane selectin ligand expression, participated in the cell migration to inflammation site. Alongside

decreasing in total and local counts of T-reg cells, their suppressory effect and immuno-suppressory cytokines (IL-10, TGF- $\beta$ ) secretion drop down as well [2,5,13]. Moreover, animal model experiments discovered development of hyperlipidemia and atherosclerosis when T-reg cells were selectively destroyed [8].

Therefore, it can be said T-reg cells possess not only atheroprotective properties, they also participate in modulation of circulating lipid levels through regulating the lipoprotein catabolism. Most probably, atheroprotective properties of T-reg cells would be due to inhibition of pro-inflammatory cytokine production (directly or indirectly), since pro-inflammatory cytokines evoke development of hyperlipidemia.

Atheroprotective properties of T-reg cells occur also via contact and secretory inhibition of CD36 and SRA receptor expression in macrophages, thus preventing LDL consumption and their stimulation [11]. Meanwhile, they hamper differentiation of non-polarized CD4<sup>+</sup> T-lymphocytes into Th1 and Th17 sub-populations [5,6,10,11].

Although CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> T-cells were discovered over 20 years ago, the investigation and proper data have been strictly limited yet. It is well known that the deal of them in peripheral blood of healthy adult individuals is about 1-2% of total pool of lymphocytes. The levels significantly increases with aging and such an increase is statistically reliable. Their substantial elevation is well established in various diseases – viral infections (EBV, HCV, HIV etc.), malignancies, chronic immuno-inflammatory conditions and autoimmune diseases. It is also not worthy that the inflammation intensity positively correlates with double-positive T-lymphocyte counts. Subsequently, those cells may become valuable targets for immunotherapy, and their detection may prove itself as the marker of immunosenescence having a prognostic value [4,9,14-16,18].

The results obtained are in good accordance with published data. Lipid levels and T-reg cell counts are significantly deviant in healthy Georgian population aged above-60. Meanwhile, the low-density lipid and total cholesterol levels positively correlated with CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, but negatively associated with CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cells. In above 60 age group the elevated low-density lipid and total cholesterol levels negatively correlated with CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> cell percentages.

Age-associated changes in hormone profile and metabolism may stipulate correlations revealed between lipid metabolites and T-regulatory cells. Lipid metabolism failure induces development of immune dysfunction (a regulatory mechanism disorder) and a low-grade chronic inflammation. Meanwhile, low-grade inflammation by itself contributes to further disorder of lipid metabolism, as well as qualitative and quantitative abnormalities in immune cell

sub-population counts followed by formation of a vicious circle, each component deteriorate and complicate the pathology through induction of immunosenescence and atherosclerotic foci development inside the vital organs.

Thus, setting control on low-density lipoprotein and cholesterol levels is important point for normal functioning of immune cells. Normal down-regulating elevated lipid levels may help to avoid metabolic inflammations and auto-immune exacerbations. Furthermore, it is important to control and manage the counts and functioning of T-reg cells and double-positive phenotype T-lymphocytes, that may prevent development of hyperlipidemia and persisting low-grade smoldering inflammation, leading to generalized autoimmune and atherosclerotic disorders. Subsequently, those cells may become valuable targets for immunotherapy, and their detection itself may serve as a marker of immunosenescence and having a prognostic value.

The Study was supported by Georgian National Science Foundation (project N 227).

## REFERENCES

1. ბ. ლასარეიშვილი, ი. ფანცულაია, თ. ჩიქოვანი ასაკი და იმუნური სისტემა. კლინიკური და ექსპერიმენტული მედიცინა 2014; 3: 66-81.
2. Доценко Э., Юпатов Г., Новиков Д., Чиркин А. Холестерин сыворотки крови и состояние иммунитета. ЖМЭИ 2002; 6: 99-105.
3. De Pablo A., Alvares De Cienfuegos G., Modulatory effects of dietary lipids on immune system functions, Immunology and Cell Biology 2000; 78: 31–39.
4. Ghia P., Prato G, Stella S, Scielzo C, Geuna M, Caligaris-Cappio F., Age-dependent accumulation of monoclonal CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> double positive T lymphocytes in the peripheral blood of the elderly. Br J Haematol. 2007; 139(5):780-90.
5. Jacob G., Mechanisms of Disease: the evolving role of regulatory T cells in atherosclerosis, cardiovascular medicine 2008; 5(9): 531-540.
6. Hansson GK, Hermansson A. The immune system in atherosclerosis, nature immunology 2011; 12(3): 204-212.
7. Hermansson A., Ketelhuth D., Strodthof D., Inhibition of T cell response to native low-density lipoprotein reduces atherosclerosis, J. Exp. Med. 2010; 207(5): 1081-1093.
8. Klingenberg R., Gerdes N., Badeau R. M. et al. Depletion of FOXP3 + regulatory T cells promotes hypercholesterolemia and atherosclerosis, The Journal of Clinical Investigation 2013; 123(3): 1323-1334.
9. Laux Isett, Khoshnan A., Tindell Ch. et al. Response Differences between Human CD4 and CD8 T-Cells during CD28 costimulation: implications for immune cell-based therapies and studies related to the expansion of double-positive T-cells during aging, Clinical Immunology 2000; 96(3): 187–197.



10. Li Q., Wang Y., Chen K et al. The role of oxidized low-density lipoprotein in breaking peripheral Th17/Treg balance in patients with acute coronary syndrome, *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 394(3):836-42.
11. Li Q., Wang Y., Li H., Shen G. et al. Ox-LDL Influences Peripheral Th17/Treg Balance by Modulating Treg Apoptosis and Th17 Proliferation in Atherosclerotic Cerebral Infarction, *Cell Physiol Biochem.* 2014; 33(6):1849-62.
12. Lin J, Li M., Wang Z et al. The role of CD4+CD25+ regulatory T cells in macrophage-derived foam-cell formation. *Journal of Lipid Research* 2010; 51: 1208-1217.
13. Maganto-García E., Tarrío M. L., Grabié N. et al. Dynamic Changes in Regulatory T Cells Are Linked to Levels of Diet-Induced Hypercholesterolemia. *Circulation.* 2011; 124(2):185-9.
14. Morrot A. The Development of unconventional extrathymic activated CD4+CD8+ T cells in Chagas Disease. *ISRN Infectious Diseases* 2013; 1-11.
15. Nascimbeni Michelina, Eui-Cheol Shin, Luis Chiriboga, David E. Kleiner, Barbara Rehermann, Peripheral CD4+CD8+ T cells are differentiated effector memory cells with antiviral functions. *BLOOD* 2004; 104(2): 478-486.
16. Parel Y., Chizzolini C. CD4+CD8+ double positive (DP) T cells in health and disease. *Autoimmunity Reviews* 2004; 3(3): 215–220/
17. Frostegard J., Wu R., Giscombe R., Induction of T-Cell Activation by Oxidized Low Density Lipoprotein. *Arteriosclerosis and Thrombosis* 1992; 12(4):L461-467/
18. Quandt D. Peripheral CD4+CD8+ double positive T cells with a distinct helper cytokine profile are increased in Rheumatoid Arthritis 2014; 25:9(3).
19. Yaqoob P. Lipids and the immune response: from molecular mechanisms to clinical applications. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2003; 6(2):133-50.

## SUMMARY

### CORRELATION BETWEEN THE LIPID PROFILE AND THE IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS IN THE ELDERLY

**Lasareishvili B., Pantsulaia I., Iobadze M., Kukuladze N., Kikodze N., Chikovani T.**

*Institute of Medical Biotechnology, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia*

Some changes in lipid metabolism and immune status occurring at aging are accompanied with development of inflammatory metabolic disorders and age-associated pathologies. It is well-known that permanent stimulation of immune responses may lead to hyperlipidemia that, in its turn, may evoke immune disturbances and affect the auto-inflammation processes.

It seems important to explore a mutual relationship between lipid metabolites and immunology markers in order to better

manage the age-associated diseases. In Georgian population the study on associations between the lipid metabolism and the immunological parameters might be especially interesting due the specific geo-climate environment and dietary peculiarities of the country.

Study involved 250 healthy volunteers at the age of 18-80 years that were tested on the lymphocyte sub-populations (CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD8+, CD4+CD25+FoxP3+) in peripheral blood, as well as on the levels of lipids (Low- and High density lipoproteins, triglycerides and total cholesterol levels).

The study revealed statistically significant differences between the under-60 and above-60 age groups by the level of lipids (low density lipoproteins and total cholesterol) and of CD4+CD25+FoxP3+ cell counts in the healthy population of Georgia. Meanwhile, the lipid fractions (low density lipoproteins, triglycerides and total cholesterol) showed statistically reliable positive correlation with CD4+CD8+ cell but negative correlation with CD4+CD25+FoxP3+ cell counts.

**Keywords:** lipid metabolism, lymphocyte sub-populations.

## РЕЗЮМЕ

### КОРРЕЛЯЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ВЗРОСЛЫХ ИНДИВИДОВ

**Ласареишвили Б.Г., Пантсулаиа И.Дж., Иобадзе М.С., Кукуладзе Н.М., Кикодзе Н.О., Чиковани Т.И.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, Институт медицинской биотехнологии, Грузия*

Возрастные изменения липидного метаболизма и иммунного статуса сопровождаются развитием воспалительных метаболических процессов и различных патологий. Известно, что постоянная стимуляция иммунного ответа может привести к гиперлипидемии, провоцирующей разного рода нарушения в иммунной системе и влияющая на ауто-воспалительные процессы.

Следовательно, представляется весьма значимым исследование взаимосвязи метаболизма липидов и иммунологических маркеров с целью усовершенствования лечения и мониторинга заболеваний, связанных с возрастом. Благодаря гео-климатическим условиям Грузии, особенностям питания, грузинская популяция представляет особый интерес для изучения связи между липидным метаболизмом и иммунологическими параметрами.

Исследовано 250 здоровых волонтеров в возрасте 18-80 лет. В периферической крови тестировали субпопуляции лимфоцитов (CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD8+,

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>) и уровни липидов (липопротеины высокой и низкой плотности, триглицериды и общий холестерин).

Выявлено статистически достоверное различие в уровнях липидов (липопротеинов низкой плотности и общего холестерина), а также в количестве

CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> клеток в группах исследуемых здоровых доноров грузинской популяции до и старше 60 лет. Показана статистически достоверная позитивная корреляция липидных фракций (липопротеины низкой плотности, триглицериды и общий холестерин) с количеством CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> клеток и негативная - с CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> клетками.

---

## ALLERGIC DISEASES AND ASTHMA IN ADOLESCENTS

Adamia N., Jorjoliani L., Khachapuridze D., Katamadze N., Chkuaseli N.

*Tbilisi State Medical University, I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of General Pediatrics;  
M. Iashvili Pediatric Clinic, Tbilisi, Georgia*

Allergic diseases comprise the global problem of public healthcare. Among the population of industrial countries, in the second half of 20<sup>th</sup> century permanent growth of frequency of allergic diseases commenced. By the beginning of 21<sup>st</sup> century growth further accelerated. According to the data of world organizations prevalence of allergic diseases becomes disastrous, not only in the developed, but also in the developing countries [9,14,17].

Prevalence of allergic diseases exceeds 35-40% all over the world. Allergies in the children's population comprise extremely serious problem. For last two decades its prevalence has increased dramatically. For this reason 21<sup>st</sup> century is regarded as the century of allergic epidemiology [9,15,17].

In children, asthma is accompanied with the other allergic diseases. Though there are only limited data about period of development of the diseases accompanying asthma and their correlation with the hyperresponsiveness of bronchi and markers of inflammation of airways. Heterogenic nature of asthma in children, supposedly reflected in various background pathogenic mechanisms, complicates determination of clinical significance of phenotypes, able to guide us in optimal prevention and management of the diseases. Combination of asthma symptoms and accompanying allergic diseases, like atopic dermatitis (eczema) or food allergy is often interpolated as increased risk of occurrence of asthma in early age and marker of longstanding asthma symptoms [5,10,11,17].

Two significant though not necessary characteristics of asthma in children include non-specific hyperresponsiveness of bronchi and increased nitrogen oxide in the exhaled air. Allergic sensitization, failure of the lung functions and non-specific hyperresponsiveness of bronchi are strongly

correlated with most phenotypes of wheezing in children, though information about correlation between asthma and accompanying allergic diseases information is very limited. Compared with the girls, the boys are more susceptible to the infections of lower airways with wheezing and asthma in childhood, with drastic changes in puberty period. Though the role of gender in asthma phenotype, its impact on non-specific hyperresponsiveness of bronchi and inflammation of lower airways in childhood and puberty age requires further detailed study [3,5,10,18].

Therefore, goal of our research was to find out, whether asthma phenotyping, based on presence of accompanying allergic diseases is significant for asthma classification or not. In this research, our first objective was to find out, whether asthma in children, together with the accompanying allergic diseases, associated with non-specific hyperresponsiveness of bronchi and inflammation of airways and the second objective was assessment of gender impact on this correlation. To find out social burden of asthma in childhood, we were interested to reveal population-based prevalence in children.

**Material and methods.** Research was conducted on the basis of questioning of random and representative cohorts of Tbilisi adolescents' population, by cross-section method of epidemiological research. Research goals and objectives were stated. Screening questionnaire and special extended map-questionnaire was developed for epidemiological study of allergic diseases. Diagnostic criterion for allergy was analyzed and representative cohort was selected. Research was conducted in 2010-2014 period. Studied population included 1450 children and adolescents from 2 to 17 years age representing Tbilisi general population (of them, 850 girls and 600 boys).

Table 1. General IgE in Blood Serum of Patients with Allergic Diseases (ELISA) (IU/ml)

Nosology	n	M	SD	Min-Max
Allergic rhinitis	50	712,00	537,24	24,00-1080,00
Allergic rhinitis + bronchial asthma	65	732,12	632,22	38,00-1180,00
Allergic rhinitis + bronchial asthma + atopic dermatitis	49	632,16	532,24	22,00-1023,00

Table 2. external breathing function for simultaneous presence of allergic rhinitis and bronchial asthma

Parameters	Obtained data	F	P	Parameters
	Allergic rhinitis	Ratio of allergic rhinitis and bronchial asthma		
VC	81,30	72,69	10,236	0,002
FEV1	82,04	73,00	8,056	0,006
FEV1/CV	96,26	95,63	0,0051	0,822
PEF	81,08	57,25	77,029	0,000
FLOW 75%	82,46	59,22	54,244	0,000
FLOW 50%	87,70	57,75	49,091	0,000
FLOW 25%	93,98	64,91	16,151	0,000
WTT	109,30	128,84	6,866	0,011

1450 subjects of the population of children and adolescents participated in the case-control study. 950 children and adolescents were subjected to study of lung function. Survey included questionnaires completed by parent, as well as the records (registration files) about symptoms of respiration diseases completed by the child's physician after examination.

Four-year observation stage included case-control studies in children with recurrent bronchial obstruction (1012 children) and children without obstruction (control group – 438 children), case-control were identified by the experienced qualified pediatric doctors, with at least one episode of wheezing confirmed by the physician.

Identification of the factors of causal significance was provided on the basis of comparison of the anamnesis data, data of general serum and specific IgE level by immune-enzyme method and in vivo allergic diagnostics (prick-tests).

Obtained data were statistically processed by means of SPSS/v16 software.

**Results and discussion.** Thus the disease determinants were based on the survey data, registration records and doctors' schemes – for four-year period, detailed descriptions of children of different ages (from 2 to 8 and from 9 to 17 years) and interviews at the structured institutions (kindergartens and schools). As a result of research the following findings were made: asthma was confirmed where at least two of the listed was present: diagnosis of asthma made by doctor, asthma symptoms and consumption of drugs against asthma.

Allergic rhinitis was confirmed, where more than one of the listed symptoms was present and children should not

have caught cold, rhinorrhea, nasal obstruction or snore, combined or IgE (Table 1) with some inhalation allergen. Atopic dermatitis was confirmed if the subject had atopic dermatitis at a time of interview or clinical study. Markers of asthma severity were based on number of asthma episodes and number of symptoms, or regular consumption of corticosteroids, number of missed days at school and answer of subjects to the question: for the past year what was the degree of discomfort attributable to asthma ("very high" – "absolutely not"). Allergic sensitization was assessed based on the skin prick-test and test of specific immunoglobulin E in serum and was deemed positive where the average diameter of blebs in skin prick tests was 3 mm larger than negative control and IgE - 0,35kU/l. Lung function was assessed by means of respirometers, by evaluating maximal forced expiration data and flow-volume curves.

Bronchial hyperresponsiveness was assessed by methacholine bronchial test with inhalation of double methacholine doses. Cumulative methacholine dose caused 20% decrease of FEV1. Fractional exhaled nitrogen oxide was measured once, by means of the respiration equipment. Before study the subjects had no symptoms and signs of airway infections for at least four weeks and they should have received the relevant medicines.

Allergic rhinitis was regarded as the most common accompanying disease. Subjects with non-specific hyperresponsiveness of bronchi and asthma before age of 12, were classified only as being in remission and having accompanying allergic disease and subjects without obstruction and asthma were classified as absence of asthma and were designated as independent group. Population was divided into "active" (indicate presence of symptoms or are subjected to treatment) and "ever" (diagnosis was made

before involvement into the study) groups. Main finding is identification of correlation between airways inflammation and phenotype accompanying asthma in children of age from 2 to 16. Research showed that of 860 children (398 males and 462 females) of age from 2 to 8, 62 children had asthma (17 females and 45 males) with at least accompanying disease. Of 590 children (311 males and 279 females) of age from 9 to 17, 81 children had asthma (26 females and 55 males) with at least accompanying allergic disease. The most common asthma phenotype was only asthma, in 32.8%, further asthma and allergic rhinitis (27.9%), asthma with allergic rhinitis and atopic dermatitis (13%), asthma with atopic dermatitis (4.9%). Asthma phenotypes did not differ significantly, with respect of asthma severity and need of anti-inflammation medication. Gender was notably correlated with only one phenotype of asthma; boys are more susceptible to asthma and allergic rhinitis, compared with the girls (9.5% boys and 4.9% girls)  $p=0.001$ .

Lung function is significantly correlated with hyperresponsiveness of bronchi (Table 2) associated with asthma phenotype with the lowest FEV<sub>2</sub> data – in case of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. In this case the majority were male subjects of population. Inflammation of airways was much more frequent in the subjects of population with the allergic rhinitis or atopic dermatitis, together with asthma, compared with the control group ( $p<0.001$ ).

Our research showed that asthma in childhood and adolescence is accompanied with allergic rhinitis or atopic dermatitis (approximately 14.9%). In puberty, asthma phenotypes with allergic rhinitis was mostly associated with non-specific hyperresponsiveness of bronchi and airways inflammation ( $p>0.05$ ). In the combinations of allergic diseases the association of the phenotypes with gender was mostly found in males ( $p=0.001$ ).

## REFERENCES

1. Alvarado M.I., Jimenez L., de La Torre F. et al. Profiling as a severe food allergen in allergic patient overexposed to grass pollen. *J Allergy* 2014; 69(12): 1610-1618.
2. Barnes P.J., Casale T.B., Dahi, R., Pavord L.D., Wechsler M.E. The Asthma Control Questionnaire as a clinical trial endpoint: past experience and recommendation for future use. *J. Allergy* 2014; 69(9): 1119-1140.
3. Bertelsen R.J., Carlsen K.C., Carlsen K.H. Rhinitis in children co-morbidities and phenotypes. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010; 21(4Pt.1): 612-22.
4. Brozek J.L., Boousquet J. et al "ARIA" 2010 revision. *J Allergy* 2010; 126: 466-76.
5. Bullardini N., Kull I., Lind T. et al. Development and comorbidity of eczema, asthma and rhinitis to age 12 data from the BAMSE birth cohort. *Allergy* 2012; 67: 537-44.
6. Confino-Cohen R., Brufman I., Vitamin D, asthma prevalence and asthma exacerbations: a large adult population-based study. *J. Allergy* 2014; 69(12): 1673-1680.

7. Guan W.J. et al. Small airway dysfunction in asymptomatic bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J. Allergy* 2014; 12(58).
8. Hatzler L., Panetta V. et al. Parental hay fever reinforces IgE to pollen as pre-clinical biomarker of hay fever in childhood. *J PAI* 2014; 25(4): 366-373.
9. Howland V., Riiser A., Mowinckel P. et al. The significance of early recurrent wheeze for asthma outcomes in late childhood. *Eur. Respir. J.* 2013; 41: 838-45.
10. Kurukulaaratchy R.J., Raza A., Scoti M. et al. Characterisation of asthma that develops during adolescence, findings from the Wighi Birth Cohort. *Respir. Med.* 2012; 106: 329-37.
11. Kurukulaaratchy R.J., Karmaus W., Raza A. et al. The influence of gender and atopy on the natural history of rhinitis in the first 18 years of life. *Clin.exp. Allergy* 2011; 41: 851-9.
12. La Grutta S., Landi M., Braido F. et al. Rhinasthma-Adolescents: a new quality of life food for patients with respiratory allergy. *J. PAI* 2014; 25(5): 450-455.
13. Obaseki D., Potts J., Joos G. et al. The Relation of airway obstruction to asthma, chronic rhinosinusitis and age: results from a population survey of adults. *I. Allergy* 2014; 69(9): 1205-1214.
14. Pinart M., Benet M., Annesi-Maesano I. et al. Comorbidity of eczema, rhinitis and asthma in IgE-sensitized and non-IgE sensitized children in MeDALL a population-based cohort study. *Lancet Respir. Med.* 2014; 2: 131-40.
15. Riiser A., Hovland V., Carlsen K.H. et al. Does bronchial hyperresponsiveness in childhood predict active asthma in adolescence. *J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 493-500.
16. Schlapbach C., Simon D. Update on skin allergy. *J Allergy* 2014; 69(12): 1571-1581.
17. Vegard H., Amund R., Petter M. et al. Asthma with allergic comorbidities in adolescence is associated with bronchial responsiveness and airways inflammation. *Pediatric allergy and immunology* 2014; 4(25): 351-358.
18. Xu F., Zou Z., Yan S. et al. Fractional exhaled nitric oxide in relation to asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis in Chinese children. *J Asthma* 2011; 48: 1001-6.

## SUMMARY

### ALLERGIC DISEASES AND ASTHMA IN ADOLESCENTS

**Adamia N., Jorjoliani L., Khachapuridze D., Katamadze N., Chkuaseli N.**

*Tbilisi State Medical University, I. Javakhishvili Tbilisi State University, Department of General Pediatrics; M. Iashvili Pediatric Clinic, Tbilisi, Georgia*

The goal of our research was to find out, whether asthma phenotyping, based on presence of accompanying allergic diseases is significant for asthma classification or not.



Research was conducted on the basis of questioning of random and representative cohorts of Tbilisi children's population, by cross-section method of epidemiological research. Special extended screening questionnaire was developed for epidemiological study of allergic diseases. Diagnostic criterion for allergy was analyzed and representative cohort was selected. Research was conducted in 2010-2014 period. Studied population included 1450 children from 2 to 17 years age representing Tbilisi general population (of them, 850 girls and 600 boys).

As a result of research the following findings were made: asthma was confirmed where at least two of the listed was present: diagnosis of asthma made by doctor, asthma symptoms and consumption of drugs against asthma.

Allergic rhinitis was confirmed, where more than one of the listed symptoms was present and children should not have caught cold, rhinorrhea, nasal obstruction or snore, combined or IgE with some inhalation allergen. Atopic dermatitis was confirmed if the subject had atopic dermatitis at a time of interview or clinical study. Markers of asthma severity were based on number of asthma episodes and number of symptoms, or regular consumption of corticosteroids, number of missed days at school and answer of subjects to the question: for the past year what was the degree of discomfort attributable to asthma ("very high" – "absolutely not"). Allergic sensitization was assessed based on the skin prick-test and test of specific immunoglobulin E in serum and was deemed positive where the average diameter of blebs in skin prick tests was 3 mm larger than negative control and IgE-0,35kU/l. Lung function was assessed by means of respirometers, by evaluating maximal forced expiration data and flow-volume curves.

Allergic rhinitis was regarded as the most common accompanying disease. Subjects with non-specific hyperresponsiveness of bronchi and asthma before age of 12, were classified only as being in remission and having accompanying allergic disease and subjects without obstruction and asthma were classified as absence of asthma and were designated as independent group. Population was divided into "active" (indicate presence of symptoms or are subjected to treatment) and "ever" (diagnosis was made before involvement into the study) groups. Main finding is identification of correlation between airways inflammation and phenotype accompanying asthma in children of age from 2 to 16. Research showed that of 860 children (398 males and 462 females) of age from 2 to 8, 62 children had asthma (17 females and 45 males) with at least accompanying disease. Of 590 children (311 males and 279 females) of age from 9 to 17, 81 children had asthma (26 females and 55 males) with at least accompanying allergic disease. The most common asthma phenotype was only asthma, in 32.8%, further asthma and allergic rhinitis (27.9%), asthma with allergic rhinitis and atopic dermatitis (13%), asthma with atopic dermatitis (4.9%). Asthma phenotypes did not

differ significantly, with respect of asthma severity and need of anti-inflammation medication. Gender was notably correlated with only one phenotype of asthma; boys are more susceptible to asthma and allergic rhinitis, compared with the girls (9.5% boys and 4.9% girls)  $p=0.001$ .

Lung function is significantly correlated with hyperresponsiveness of bronchi associated with asthma phenotype with the lowest FEV<sub>2</sub> data – in case of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis.

Our research showed that asthma in adults is accompanied with allergic rhinitis or atopic dermatitis (approximately 14.9%). In puberty, asthma phenotypes with allergic rhinitis was mostly associated with non-specific hyperresponsiveness of bronchi and airways inflammation ( $p>0.05$ ). In the combinations of allergic diseases the association of the phenotypes with gender was mostly found in males ( $p=0.001$ ).

**Keywords:** adolescent, asthma, allergy.

## РЕЗЮМЕ

### АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ И АСТМА В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

Адамиа Н.А., Жоржоллиани Л.Д., Хачапуридзе Д.Р., Катамадзе Н.Г., Чкуасели Н.Н.

*Тбилисский государственный медицинский университет; Тбилисский государственный университет им. И. Джавахишвили, департамент педиатрии, Грузия*

Целью исследования явилось изучение течения астмы на фоне сопутствующих аллергических заболеваний и ее фенотипирование.

Проведено анкетирование случайного и репрезентативного контингента детской популяции г. Тбилиси кросс-секционным методом эпидемиологического исследования. Разработана специальная расширенная скрининг-анкета эпидемиологического исследования аллергических заболеваний. Выделен диагностический критерий аллергии у детей и отобран репрезентативный контингент для исследования. Исследование проводилось в 2010-2014 гг. Исследуемый контингент состоял из 1450 детей в возрасте от 2 до 17 лет (850 девочек и 600 мальчиков).

Аллергическая сенсibilизация оценивалась на основании прик-теста кожи и анализа специфического IgE в сыворотке. Фенотипы астмы по тяжести заболевания почти не отличались, необходимости в применении противовоспалительных препаратов не возникало. Астмой и аллергическим ринитом мальчики страдают больше, чем девочки (9,5% мальчиков и 4,9% - девочек),  $p=0,001$ .

Функция легких определяется гиперчувствительностью, которая связана с фенотипом астмы. Самые низкие FEV2% фиксировались при астме в сочетании с аллергическим ринитом и атопическим дерматитом.

Исследования выявили, что у детей и подростков астма сопровождается аллергическим ринитом и/или

атопическим дерматитом (14,9%); в подростковом возрасте фенотипы астмы сопровождаются аллергическим ринитом, наиболее тесно связаны с неспецифической гиперчувствительностью бронхов и воспалением дыхательных путей ( $p < 0,05$ ). При сочетании аллергических заболеваний, ассоциация с фенотипами связана с полом, в основном, у мальчиков ( $p = 0,001$ ).

---

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ IPL-ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СОСУДИСТЫХ ФОРМ РОЗАЦЕА

<sup>1</sup>Святенко Т.В., <sup>2</sup>Старостина О.А.

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»;

<sup>2</sup>Медицинский центр ЧП «Леномед», Днепропетровск, Украина

Известно, что в патогенезе розацеа ведущую роль играют сосудистые нарушения, сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта, дисфункции эндокринной системы, психосоматические и иммунные нарушения, а также генетический фактор [1]. Патогенетически розацеа рассматривают как ангионевроз сосудов лица с преобладанием венозной недостаточности [10]. Замедление кровотока и венозный застой в области оттока *Venae facialis sive angularis*, свойственные розацеа, объясняют характерное для заболевания поражение центральной части лица. Длительно существующий отек в сочетании с венозным застоном и тканевой гипоксией обуславливает гиперплазию соединительной ткани и сальных желез в этих топографических регионах, что приводит к формированию фиматозных изменений [1,7]. Известно, что заболевание чаще встречается у женщин со светлой кожей, северо-европейского происхождения во второй или третьей декаде жизни. Основным патофизиологическим механизмом считают неспецифическое воспаление с последующим расширением и гиперреактивностью капилляров вокруг фолликулов. Это и является основной причиной возникновения телеангиэктазий [2,3]. Для эритематозной стадии наиболее характерными морфологическими особенностями являются значительные изменения именно сосудистого аппарата, эпителиальных фолликулов волос и волокнистых субстанций. Различными авторами были детально изучены сосудистые изменения диаметра сосудов (артериол, венул), явления и выраженность стаза. В литературе описана повышенная проницаемость сосудистой стенки с развитием многочисленных кровоизлияний [2,3]. Исследования указывают на наличие длительных вазомоторных нарушений, полнокровия сосудов, плазморею, периваскулярный

отек [4]. Аномальное состояние сосудистого русла при розацеа поддерживается чрезмерной продукцией рецепторов к фактору роста сосудистого эндотелия (VEGF) в эндотелиальных клетках микрососудов и мононуклеарных клеток воспалительного инфильтрата [9]. VEGF активно экспрессируется лимфоцитами, плазматическими клетками и макрофагами. При иммуногистохимическом исследовании наличие рецепторов к этому фактору определялось значительно чаще, чем экспрессия самого фактора [5]. В дерме пораженных участков кожи экспрессия VEGF была более высокой по сравнению с интактными (88,9% и 55,6%, соответственно) [8].

Медикаментозное лечение сосудистых форм розацеа зачастую является малоэффективным, что влияет на комплаенс пациентов при последующих обращениях и существенно снижает качество жизни пациентов [6]. Лечение ассоциированных с розацеа телеангиэктазий успешно проводится с помощью лазеротерапии [5]. Пациенты с любой формой заболевания должны быть предупреждены о необходимости ежедневной защиты от солнца и других провоцирующих обострение факторов [1]. Косметологические процедуры также используются в комплексной терапии и профилактике сосудистых форм розацеа. Несмотря на большое разнообразие антикуперозных уходовых программ, лимфодренажных массажей, косметических и лекарственных средств с сосудодукрепляющим действием, все они, наряду с соблюдением рекомендаций в отношении образа жизни, могут рассматриваться лишь как профилактические мероприятия [2,3]. В связи с этим актуализируется поиск альтернативных лечебных методов в комплексной терапии сосудистых форм розацеа, таких как, например, IPL (intense pulsed light).

Системы для импульсной высокоинтенсивной светотерапии - IPL, представляют собой световые инструменты, которые внешне и по механизму действия напоминают лазеры, но не относятся к данной группе в связи с отсутствием когерентного монохроматического светового излучения. Новейшие системы для IPL потенциально могут потеснить лазерные системы в некоторых областях косметологии, что позволяет применять эти системы по различным показаниям [2]. В основе работы систем для IPL лежит некогерентное световое излучение в диапазоне от 500 до 1200 нм. В состав системы обычно входит источник светового излучения, внутренний фильтр и несколько внешних (урезающих) фильтров. Данные фильтры служат для блокирования светового излучения, с целью обеспечения требуемой длины волны. Для каждой системы могут устанавливаться различные урезающие фильтры. Таким образом, система фильтров позволяет проводить терапию, основанную на селективном фототермолизе некогерентным полихроматическим светом [2,3,5]. Несомненным преимуществом систем для IPL является возможность использования изменяемой продолжительности импульсного воздействия. В зависимости от цели лечения и от типа кожи пациента можно соответствующим образом изменять продолжительность импульсного воздействия. При воздействии на структуры с небольшой продолжительностью фазы термальной релаксации ткани, можно укорачивать ширину импульсного воздействия. В отношении более крупных сосудов с большей термальной релаксацией можно увеличить ширину импульсного воздействия [4]. Ввиду большой площади воздействия, системы IPL являются более предпочтительными по сравнению с лазерами для лечения телеангиэктазий и других крупных сосудистых дефектов. Важной составляющей для минимизации повреждающего действия на эпидермис (образование пузырей, нарушения пигментации) являются модули охлаждения контактного типа, которые должны быть во всех системах IPL [2-5,8]. Курс лечения сосудистых форм розацеа и телеангиэктазий включает, в среднем, от 3 до 5 процедур [5].

Цель исследования - изучение эффективности комплексной терапии сосудистой (эритематозной) формы розацеа с использованием методики IPL в сравнении с традиционной терапией.

**Материал и методы.** В клиническом исследовании за период 2013-2015 гг. наблюдались 52 пациентки с эритематозной формой розацеа в возрасте от 23-49 лет, 26 пациенткам из них в комплексной терапии был использован IPL. Средний возраст пациенток составил -  $36,5 \pm 1,2$  лет. Давность заболевания варьировала от нескольких месяцев до 13 лет и, в среднем, составила  $4,8 \pm 0,5$  лет. В исследовании использованы клинические, морфологические, иммуногистохимические и статистические методики.

Все женщины были рандомизированы в две группы с использованием слепого метода: основную – 26 пациенток, которые получили терапию по схеме, предложенной автором. Контрольную группу составили 26 пациенток, которые получали традиционную комплексную терапию. Обе группы не отличались одна от другой по возрасту, давности заболевания, клинической форме и тяжести розацеа. Все исследования проводились после получения согласования локального этического комитета ГУ «ДМА МЗО Украины» и подписания пациентками информированного согласия на участие в клиническом исследовании. Для объективизации диагностики розацеа использовался метод дерматоскопии с использованием дерматоскопа Heine Delta 20 (Германия). Для фиксирования симптомов и проявлений заболевания и результатов лечения использовали цифровые фотографии в режиме макросъемки (рис. 1-2).



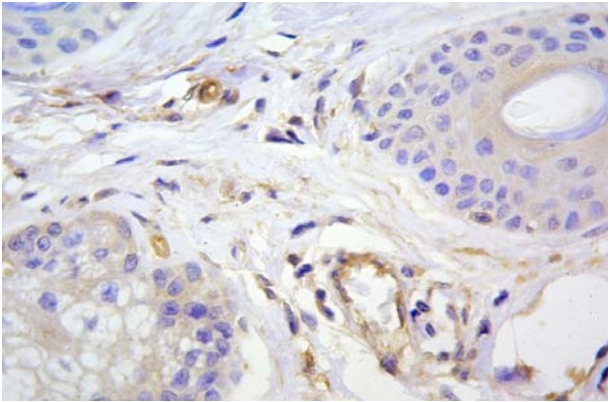
Рис. 1. Пациентка, 36 лет, сосудистая форма розацеа



Рис. 2. Пациентка, 37 лет, сосудистая форма розацеа, крупнокалиберные телеангиэктазии в области крыльев и спинки носа

**Результаты и их обсуждение.** Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования на начальном этапе наблюдения (до лечения) проводились на биопсийном материале 8 диагностированных случаев эритематозной формы розацеа у женщин в возрасте от 32 до 36 лет. В процессе исследования установлено, что клетками, вырабатывающими VEGF, были эпителиоциты потовых и сальных желез, гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов, отдельные фибробласты дермы и мононуклеарные клетки. Другие клетки были более активными в отношении синтеза этого рецептора в клетках воспалительного инфильтрата при прогрессировании заболевания (рис. 3).





*Рис. 3. Позитивная цитоплазматическая и мембранная реакция с VEGF в эпителиоцитах сальной железы, эндотелия сосудов дермы и единичных дендроцитах. Иммуногистохимический метод, дополнительное окрашивание гематоксилином Майера. УвХ1000*

Пациентки обеих групп получали лечение по следующей предложенной нами схемой: флебодиа 600 (Laboratoire Innotech International, Франция) по 1 таблетке дважды в день, на протяжении 1 месяца. Учитывая тот факт, что важную роль в патогенезе розацеа играет нарушение вегетативной иннервации сосудов, нами использован препарат, который регулирует состояние вегетативной нервной системы - сульпирид. Сульпирид назначали внутрь в дозе по 100 мг дважды в день, 4 недели. Наружно использовали 15% гель азелайновой кислоты (Байер, Германия) на ночь, 8 недель. Кроме того как препарат, нормализующий выработку VEGF, использован 1% крем пимекролимус (Новартис Фарма Продакшн ГмбХ, Германия) – первые 8 недель 1 раз в сутки, утром, с 9 до 16 недель – дважды в день.

Дополнительно пациенткам основной группы (n=26), начиная с 5-й недели лечения, было проведено терапевтическое воздействие при помощи методики IPL по схеме 3 процедуры с частотой 1 раз в 3 недели.

Собственный опыт использования IPL свидетельствует о том, что зачастую реабилитация после процедур проходит без осложнений, однако пациенты должны быть тщательно проинструктированы по уходу за кожей после IPL [3]. Перед проведением процедуры с использованием IPL, очень важно определить не только показания, но и противопоказания, в связи с возможными осложнениями [2-5,8]. Основными противопоказаниями являются свежий загар; темные фототипы кожи (с осторожностью); прием фотосенсибилизирующих антибиотиков (доксициклин, миноциклин); нежелательная реакция на IPL в анамнезе [3]. Так, необходимо определить фототип кожи пациента по Fitzpatrick. При этом пациенты с темной кожей (4-5 фототип), требуют повышенного внимания и соблюдения особых мер предосторожности, учитывая высокие риски появления гипо- и гиперпигментаций. Все пациенты нуждаются в

надежной фотопротекции до и после проведения курса лечения [2].

Пациент испытывает ощущения как при легком солнечном ожоге. Они сохраняются в течение 2-24 часов, иногда до 72 часов и могут сопровождаться легкой отечностью и гиперемией, которые разрешаются в течение 2-3 дней. Сосудистые очаги могут сразу приобрести сероватый оттенок или побелеть, либо возможен слабый лиловый оттенок или красный. Сосуды исчезают полностью или частично через 10-15 дней. Запрещено удалять образовавшиеся корки. В ряде случаев рекомендовано применение нестероидных противовоспалительных средств для уменьшения симптомов дискомфорта. В случае образования пузырей, назначают топические антибиотики в форме гелей 2 раза в день до заживления. До полного разрешения эритемы необходимо исключить: применение агрессивной косметики на область воздействия, горячие ванны, физические нагрузки, вызывающие сильное потоотделение, инсоляцию. Восстановительный период в большинстве случаев проходит в минимальные сроки, однако может сопровождаться появлением типичных побочных эффектов: эритемы, отека, изменения цвета сосудов - «мишеней», слабой пурпуры.

Необходимо также помнить о возможности появления более редких второстепенных осложнений: поствоспалительная гиперпигментация, нарушение пигментации по типу «шахматной доски», термальные ожоги, перманентное рубцевание. Терапией первой линии при лечении поствоспалительной гиперпигментации является 4% гидрохинон. В случае недостаточного эффекта монотерапии, назначается комбинация гидрохинона и ретиноидов. С доказанной эффективностью можно применять также пилинги салициловой кислотой 20-25%, курсом 4-6 процедур, 1 раз в месяц. В период лечения необходимо строго избегать воздействия ультрафиолетовых лучей. Очаги гипопигментации менее эффективно поддаются терапии, в ряде случаев отмечается репигментация даже без лечения в период от 6 до 12 месяцев. К другим вариантам терапии относятся легкое воздействие UVA-A, UVA-B, местное применение 8-метгосипсоралена, 0,5-0,1% угольного дегтя или антралина. Эти виды лечения стимулируют производство меланина меланоцитами. Картину «шахматной доски» можно скорректировать повторной процедурой с поворотом светового пятна на 90 градусов относительно предыдущего сеанса. Лечение редких случаев рубцевания подразумевает фракционную неаблативную и аблативную лазерную терапию [5]. Для профилактики указанных осложнений большое значение имеет тщательный сбор анамнеза, отбор пациентов, повышение квалификации специалистов.

Сравнительные результаты предложенной комплексной терапии оценивались по клиническим показателям на 8



Таблица. Отдаленные результаты наблюдений за пациентками основной и контрольной групп

Результат \ Группа	I (n=26)	II (n=26)
Рецидив	9 (34,6%)	18 (69,2%)
Отсутствие рецидива	17 (65,4%)	6 (30,8%)
p между группами	$\chi^2=6,1; p=0,014$	

и 16 неделе. Отдаленные результаты оценивались после 6 и 12 месяцев наблюдения. При сопоставлении ближайших клинических результатов лечения (16-я неделя) в основной и контрольной группах пациенток были получены достоверные отличия -  $p<0,01$  (таблица).

Данные таблицы свидетельствуют о том, что у пациенток основной группы, которые лечились по предложенной методике с использованием IPL, рецидивы возникали практически в 2,0 раза реже, чем у пациенток контрольной группы ( $p<0,05$ ). Анализируя жалобы пациенток и данные объективного исследования локального статуса, можно утверждать, что степень тяжести обострения, площадь поражения отличались у пациенток основной и контрольной групп. Кроме того, имеющиеся симптомы после назначенного лечения устранялись значительно скорее и требовали более короткого курса терапии пациентам основной группы в сравнении с пациентами контрольной группы.

**ВЫВОДЫ.** Распространенность такого патологического состояния как сосудистая форма розацеа диктует необходимость разработки корректных протоколов профилактики и лечения этих состояний с использованием современных знаний и оснащения. Учитывая имеющийся собственный опыт применения систем IPL, можно сделать вывод, что методика соответствует всем требованиям безопасности и повышает эффективность в комплексном лечении сосудистой формы розацеа.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Харитоновна Е.Г., Святенко Т.В. Современный взгляд на патогенез розацеа. Сборник тезисов Международной конференции Украинского общества эстетической медицины «Современные технологии омоложения. Диагностика, профилактика и коррекция осложнений», 24–25 мая 2012; Одесса; 44–45.
2. Angermeier M.C. Treatment a facial vascular lesions with intense pulsed light. J. Cutan. Laser Ther. 2006; 1(2): 95–100.
3. Dahan S. Laser and intense pulsed light management of couperose and rosacea. Ann. Dermatol. Venereol. 2011; 138(3); 219-222.
4. Kassir R., Kolluru A., Kassir M. Intense pulsed light for the treatment of rosacea and telangiectasias. J. Cosmet. Laser. Ther. 2011; 13(5): 216-222.
5. Kennedy C.C., Cantrell W., Elewski B.E. Rosacea: a review of current topical, systemic and light-based therapies. G. Ital. Dermatol. Venereol. 2009; 144(6); 673-688.

6. Odom R., Dahl M., Dover J. et al. Standard management options for rosacea, Part 1: Overview and broad spectrum of care. National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. Cutis. 2009; 84: 43-47.

7. Odom R., Dahl M., Dover J. et al. Standard management options for rosacea, Part 2: Options according to subtype. National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. Cutis. 2009; 84: 97-104.

8. Schroeter C.A., Haaf-von Below S., Neumann H.A. Effective treatment of rosacea using intense pulsed light systems. Dermatol. Surg. 2005; 31: 1285-1289.

9. Smith L.A., Cohen D.E. Successful long-term use of oral isotretinoin for the management of morbihan disease: a case series report and review of the literature. Arch. Dermatol. 2012; 148(12): 1359-1398.

10. Wilkin J., Dahl M., Detmar M., Drake L. Standard grading system for rosacea: Report of the National Rosacea Society Expert Committee on the Classification and Staging of Rosacea. J. Am. Acad. Dermatol. 2004; 50(6); 907-912.

#### SUMMARY

#### NEW OPPORTUNITIES OF IPL-THERAPY IN COMPLEX TREATMENT OF THE ROSACEA VASCULAR FORMS

<sup>1</sup>Svyatenko T., <sup>2</sup>Starostina O.

<sup>1</sup>State Establishment "Dnepropetrovsk Medical Academy of MH Ukraine"; <sup>2</sup>Medical center "Lenomed", Dnepropetrovsk, Ukraine

From the numerous reasons of emergence of an eritema, face skin teleangiectaziya, the particular interest in practice of dermatovenereologists, cosmetologists represents such widespread disease, as a rosacea. Despite well described clinical stages of a disease and the fulfilled protocols of treatment, early manifestations of this pathology very often remain not distinguished. It promotes progressing of a disease and transition to heavier clinical forms. Pathogenesis the rosacea is considered as angioneurosis vessels of the person with prevalence of venous insufficiency. Prevalence of a rosacea among patients who address to dermatologists, to cosmetologists, causes need for development of correct protocols of prevention and treatment of these states with use of modern knowledge and equipment. Data of own supervision of authors in the period of 2014-2015

for 26 patients at the age of 23-49 years with a vascular form of a rosacea whom complex therapy joined an IPL technique are provided in article. Considering the available own experience of use of IPL systems, authors came to a conclusion that the technique conforms to all safety

requirements and increases efficiency of treatment of a vascular form of a rosacea.

**Keywords:** rosacea, IPL photosystems, teleangiectasie, couperose.

## РЕЗЮМЕ

### НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ IPL-ТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СОСУДИСТЫХ ФОРМ РОЗАЦЕА

<sup>1</sup>Священко Т.В., <sup>2</sup>Старостина О.А.

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»;

<sup>2</sup>Медицинский центр ЧП «Леномед», Днепропетровск, Украина

Среди многочисленных причин возникновения эритемы, телеангиэктазий кожи лица, особый интерес в практике врачей дерматовенерологов, косметологов представляет такое широко распространенное заболевание, как розацеа. Несмотря на хорошо описанные клинические стадии заболевания и отработанные протоколы лечения, ранние проявления этой патологии очень часто остаются нераспознанными, что способствует прогрессированию заболевания и переходу в более тяжелые клинические формы. Патогенетически розацеа рассматривают как ангионевроз сосудов лица с преобладанием венозной недостаточности. Распространенность розацеа среди

пациентов, которые обращаются к дерматологам, косметологам, диктует необходимость разработки корректных протоколов профилактики и лечения этих состояний с использованием современных знаний и оснащения. В статье приведены данные собственных наблюдений авторов в период 2014-2015 гг. за 26 пациентами в возрасте 23-49 лет с сосудистой формой розацеа, которым в комплексную терапию включалась IPL-методика. Учитывая имеющийся собственный опыт применения систем IPL, авторы пришли к выводу, что методика соответствует всем требованиям безопасности и повышает эффективность лечения сосудистой формы розацеа.

---

### АЭРОПОЛИНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ АЛЛЕРГЕНОВ В ЗАПАДНОЙ ГРУЗИИ

Сепиашвили Р.И., Хачапуридзе Д.Р., Чихладзе М.В., Гамкрелидзе С.Л.

*Национальный институт аллергологии, астмы и клинической иммунологии*

*Национальной академии наук Грузии, Цхалтубо, Грузия*

Ввиду широкой распространенности аллергических заболеваний XXI век считают веком аллергии. Климато-географические условия: температура воздуха, влажность и разнообразие растений в регионе играют немаловажную роль в распространении аллергических заболеваний, вызывая увеличение степени аллергенности организма [1,2,5-7].

Известно, что в распространении аллергических заболеваний (поллиноз, бронхиальная астма) значительная доля приходится на аллергены растений - аэрополутанты, которые представлены во многих растениях и травах в виде пыльцы (пыльца амброзии, ольхи, берёзы, клёна, грецкого ореха, мальвы, хлопчатника) [8].

Таким образом, аэрополинологический мониторинг приобретает особое значение для решения таких значимых вопросов как изучение распространения растений в конкретных регионах с целью установления источника аллергии и сезона, когда эти растения особенно опасны для лиц, чувствительных к аллергенам. Необходимо установить концентрацию пыльцы растений в воздушном бассейне. Для решения вышеперечисленных вопросов необходима разработка календаря распределения аэроаллергенов в различных регионах.

Грузия богата разнообразием флоры и ландшафта, эколого-географический климат на востоке и западе Грузии резко отличаются. Клиническими и эпидемиологическими исследованиями доказано, что Западная Грузия характеризуется частотой аллергических заболеваний. Вышеизложенное ставит перед необходимостью создания календаря цветения растений по отдельным регионам Грузии.

С 2006 г. Научно-исследовательский институт аллергологии, астмы и клинической иммунологии Национальной Академии наук Грузии активно работает в этом направлении. Всемирной организацией аллергии (WAO) Институту представлен аппарат Burkard Pollen Trap (UK) [8]. Активно проводятся исследования в этом направлении; результаты опубликованы в международных журналах и представляются в виде докладов на научных конгрессах [1-4,7,8,11].

Целью данного исследования явилось определение конкретных аэрополутантов и разработка годового календаря цветения растений в реальности Имеретинского региона.

**Материал и методы.** В исследовании участвовали 69 пациентов различных возрастных групп (34 мужчин и 35 женщин) в возрасте 7-60 лет с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой, которые обратились в НИИ аллергологии, астмы и клинической иммунологии Академии наук Грузии (Цхалтубо, Грузия) для аллерго-диагностики; проведены анализы на выявление увеличения уровня Phadiator в крови на атопический аллерген к ингаляционным аллергенам.

Исследование состояло из следующих аллерго-диагностических этапов:

I этап – с целью точной идентификации аллергена исследование сыворотки крови пациента на конкретные - IgE антитела с помощью современной автоматизированной системы - “Immuno CAP 100” (PHADIA, Швейцария).

II этап - мониторинг концентрации аэроаллергенов с использованием аэрополинометра «Burkard Trap» (Великобритания)

**Результаты и их обсуждение.** Анализ результатов лабораторных исследований, полученных с помощью автоматизированной системы «ImmunoCAP 100» \* показал, что исследуемые пациенты имели высокие титры специфического IgE на сорняки (WX2) - амброзия, подорожник, полынь, лебеда 47 (68%); пыльца деревьев (TX9) - ольха, груздь, орехи, дуб, ива - 21 (30%); зерновых злаков (GX1) - овсяница луговая, плевел опьяняющий, тимоти травы, мятлик - 19 (28%). Для каждого положительного панеля определяли концентрацию специфического IgE с целью идентифицировать конкретный аллерген.

В результате разработан годовая календарь распространения аэроаллергенов, отражающих концентрацию цветущих растений - деревьев и атмосферных аэрозолей в воздухе в регионе Имерети с учетом времени года.

Разработаны соответствующие рекомендации.

Лабораторное исследование на автоматизированной системе «ImmunoCAP 100” позволило точно определить наличие специфического аллергена у конкретного пациента, установить тактику лечения. Активное использование аэро-полинометра “Burkard Trap” позволило идентифицировать окружающие ингаляционные аллергены в разных географических регионах в различные периоды года.

### **Выводы**

Повышение концентрации Immuno CAP/Phadiator в крови указывает на наличие атопической аллергии к ингаляционным аллергенам. “Immuno CAP 100” позволяет определить наличие в сыворотке крови пациента конкретного IgE к конкретным аллергенам.

Выявление концентрации пыли различных растений в окружающей среде и атмосферных аэро-полутантов с помощью аэрополинометра “Burkard Trap” позволяет разработать годовую календарь распределения аэроаллергенов в регионе Имерети.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Белая книга WAO по аллергии 2011-2012: Под редакцией Р.И. Сепиашвили, Т.А. Славянской; 2012: 17
2. Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Джишкариани И.Р. и др. Распространённость аллергических заболеваний у детей по данным литературы и ISAAC. Астма 2005; 6 (1-2): 11-15.
3. Мачарадзе Д.Ш., Шанидзе М.А., Джишкариани И.Р. Климат и аллергия. Российский аллергологический журнал 2006; 5: 25-29.
4. Сепиашвили Р.И. Физиология иммунной системы. М.: Медицина – Здоровье; 2015: 326.

Таблица. Календарь распределения аэроаллергенов в регионе Имерети

Латинское название	Английское название		Январь	Февраль	Март	Апрель	Май	Июнь	Июль	Август	Сентябрь	Октябрь	Ноябрь	Декабрь
Plantago	Plantago	••• В *				• *	•	•	•	•	•			
Poa pratensis	Poa pratensis	••• В				•	•	•	•	•	•			
Urtica	Nettle	• В					•	•	•	•	•	•		
Phleum	Timothy	••• В					•	•	•	•	•			
Festuca pratensis	Meadow fescue	••• В					•	•	•	•	•			
Hordeum	Barley	•• В/С						•	•					
Avena	Oats	•• В/С						•	•					
Rumex	Rumex	••• В						•	•	•	•	•		
Triticum	Wheat	•• В/С						•						
Artemisia		••• В							•	•	•			
Mays	Maize	• В							•	•	•			
Amrosia	Ragweed	••• В								•	•	•		
Arrhenatherum	Ryegrass	••• В					•	•	•	•	•	•		
Secale	Rye	••• В					•	•	•					
Taraxacum	Dandelion	• С				•	•	•	•					
Anthoxanthum	Vernal-grasses	••• В				•	•	•	•	•				
Humulus	Humulus	• В					•	•						
Populus	Poplar	•• В			•	•								
Alnus	Alder	••• В	•	•	•	•	•							
Ulmus	Elm	•• В			•	•								
Betula	Birch	••• В				•	•							
Fagus	Bhagos	• В				•	•							
Quercus	Qak	• В				•	•							
Fraxinus	Ash	• В				•	•							
Syringa	Lilac	• С				•	•							
Alopecurus pratensis	Meadow foxtail	• В				•	•	•	•					
Salix	Willow	•• В/С				•	•	•						
Acacia	Acacia	• С					•	•						
Platanus	Platanus	•• В					•	•						
Corylus Avellana	Common hazel	••• В	•	•	•	•	•							
Tilia	Tilia	• Н/В						•	•					

••• - широкораспространенный с высокой аллергенностью;

•• - широкораспространенный, с низкой аллергенностью;

• - редкий с низкой аллергенностью

Основное время В/С

В.- опыление ветром; Н.- опыление насекомыми; С. - Самоопыление

\* - Время цветения



5. Allergy, Asthma and Immunophysiology: Recent advances in understanding and management. Medimond srl, Italy: 2015; 156.
6. Canonica GW, Sepiashvili R. Sub-Lingual Immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. World Allergy Organization Journal 2009; 2(11): 233-281.
7. Chikhladze M., Khachapuridze D., Gamkrelidze S., Sepiashvili R. Identification of specific allergens and monitoring of air pollutants concentration in children with allergic diseases. Internatrional Journal on Immunorehabilitation 2001; 13: 87-88.
8. Chikhladze M., Sepiashvili R. Evaluation of pollen counts by Burkard Pollen Trap. Internatrional Journal on Immunorehabilitation 2001; 13.

9. European Allergy White Paper diseases as a public health problem. The UCB Institute of Allergy: 1997.
10. Munir A. Environmental factors influencing the level of indoor allergens. Pediatr Allergy Immunol. 1991; 45:88-9.
11. Slavyanskaya T.A., Sepiashvili R.I. Influence of allergy-inducing other triggers to the development and severity of allergic diseases in the CIS-region. Allergy, Asthma and Immunophysiology: From Basic science to Clinical Application. Ed. Revaz Sepiashvili. MEDIMOND International Proceedings: 2012; 65-73.
12. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctiviti, and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998; 351: 1225-32.

#### SUMMARY

### AEROPOLINOLOGIC MONITORING AND DISTRIBUTION OF ALLERGOALLERGENS IN WESTERN GEORGIA

Sepiashvili R., Khachapuridze D., Chikhladze M., Gamkrelidze S.

*National Institute of Allergology, Asthma and Clinical Immunology  
of Georgian National Academy of Sciences, Tskhaltubo, Georgia*

Climate and geographical conditions such as: air temperature, humidity and plant diversity represented in the region is of great importance for prevalence of allergic diseases. All these factors will maintain growing of allergization/sensitization of the body. It is known that allergic diseases (pollinosis, bronchial asthma), the highest percentage comes on the allergens- aeropolutants, that are represented in many plants and herbs in the form of dust (ragweed pollen, alder, birch, maple, walnut, mallow, cotton plant etc.). Thus, aeropolinologic study acquires special importance helping the clinicians to solve the following issues: which plant is common for the concrete region; what is the source of dust allergy; when are they particularly dangerous for the patient; when their dust is revealed and its concentrations in air pool or how they look. Georgia is the coun-

try with diverse flora and landscapes; the climate in Georgia varies across different parts of the country. Clinical and epidemiological studies have shown that the Western Georgia is characterized by the frequency of allergic diseases. The above raises the need to create a calendar of flowering plants in Imerety region of Georgia. 69 patients with allergic rhinitis and bronchial asthma from 7 to 60 years old (34 men and 35 women) were observed. The patients underwent allegro-diagnostic investigation. The results revealed high titers on weeds (WX2). On the basis of the conducted research annual calendar of aero-allergens spread in Imerety region was composed.

**Keywords:** bronchial asthma, pollinosis, aeropolutants, aeropolinologic study, Burkard Pollen Trap.

#### РЕЗЮМЕ

### АЭРОПОЛИНОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ АЛЛЕРГЕНОВ В ЗАПАДНОЙ ГРУЗИИ

Сепиашвили Р.И., Хачапуридзе Д.Р., Чихладзе М.В., Гамкrelidze С.Л.

*Национальный институт аллергологии, астмы и клинической иммунологии  
Национальной академии наук Грузии, Цхалтубо, Грузия*

Климатические и географические условия - температура воздуха, влажность и разнообразие растительности в регионе играют немаловажную роль в распространении аллергических заболеваний, вызывая увеличение степени аллергенности организма. Все эти факторы поддерживают постоянный рост аллергизации/повышения чувствительности. Известно, что большой процент аллергических болезней (поллиноз, бронхиальная астма) приходится на аллергены - аэрополлютанты, которые

представлены во многих растениях и травах в виде пыли (пыльца амброзии, ольха, берёза, клён, дерево грецкого ореха, просвирник, хлопковое дерево).

Грузия богата разнообразием флоры и ландшафта, эколого-географический климат на востоке и западе Грузии резко отличаются. Клиническими и эпидемиологическими исследованиями доказано, что Западная Грузия характеризуется частотой аллергических за-

болеваний. Вышеизложенное ставит перед необходимостью создания календаря цветения растений по отдельным регионам Грузии.

Целью проведенного исследования явилось определение конкретных аэропolutантов и разработка календаря цветения растений в Имеретинском регионе Грузии.

С этой целью наблюдались 69 пациентов (34 мужчин и 35 женщин) в возрасте 7-60 лет с аллергическим ри-

нитом и бронхиальной астмой. Пациентам проведена аллерго-диагностика, анализы на выявление увеличения уровня Phadiator в крови на атопический аллерген к ингаляционным препаратам.

В результате выявлены высокие титры на сорняки (WX2). На основании проведенных исследований разработан годовой календарь распространения аэроаллергенов в регионе Имерети и рекомендации по тактике лечения больных аллергическим ринитом и бронхиальной астмой.

---

## PSYCHOSOMATIC ASPECTS IN PATIENTS WITH DERMATOLOGIC DISEASES

<sup>1</sup>Tsintsadze N., <sup>1</sup>Beridze L., <sup>2</sup>Tsintsadze N., <sup>2</sup>Krichun Y., <sup>3</sup>Tsivadze N., <sup>2</sup>Tsintsadze M.

<sup>1</sup>Batumi Shota Rustaveli State University, Georgia; <sup>2</sup>P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine; <sup>3</sup>Batumi Seamen's Medical Center, Georgia

That a relationship exists between skin disease and depression seems intuitive. Living with the demands, intrusions, dysesthesias, and visible signs of common skin disorders such as eczema, psoriasis, rosacea, acne, alopecia, can certainly be distressing. Furthermore, the potential for social rejection and stigmatization can be overwhelming for some. Conversely, it is known that psychological distress can result in elevated levels of neuropeptides and other pro-inflammatory cytokines that can exacerbate existing skin disease [14].

The literature is replete with references supporting the contention that psychiatric disturbance and psychosocial impairment are reported in at least 30 percent of patients with dermatologic disorders [28].

Depression is a negative emotional state that affects all of us to some degree. It can usurp our happiness and substantially diminish our quality of life. Depression can be conceptualized along a continuum ranging from mild sadness and lack of vivre to intense misery, despair, and unwavering desire to die. It frequently disrupts functional capacity and can result in poorer scholastic, vocational, interpersonal, and intimate functioning [9]. Depressed persons frequently experience decreased energy levels, impaired attention and concentration, somatic complaints, and preoccupation with bodily concerns. This often results in impaired personal hygiene and poor compliance with treatment regimens. Certainly, this constellation of psychiatric

and somatic impairment can easily lead to a cycle of deleterious perpetuation in which sadness worsens skin disease, and the consequent burden of worsening skin disease exacerbates depression. Therefore, in theory, dermatologic intervention alone can help to break the cycle if adequate adherence to treatment regimens can be achieved. However, there is little question that better and more rapid clinical improvement can be seen when the emotional aspects are concomitantly addressed. Combined treatment can diminish the likelihood of protracted psychologic suffering that can theoretically jeopardize job status, marital status, friendships, and even in the case of suicide, one's life [11,15].

Any discussion of depression must address the issue of suicide. Suicide is the greatest feared outcome of a depressive disorder. About 50 percent of persons who kill themselves were known to have been depressed, and 15 percent of depressed patients eventually kill themselves. It is reported that about 35,000 individuals commit suicide every year in the United States while 250,000 attempt it. Women attempt suicide four times more frequently than men, but men are three times more successful. The suicide rate in the United States is 12 per hundred thousand. Among men, the suicide rate peaks after age 45, and among women after age 65. Overall suicide rates increase with age [14].

Data on the prevalence of anxiety and depression in patients in general practice are different, but the numbers in

all the studies are large enough. In the WHO multinational study of 14 primary care medical clinics, located in major cities around the world, psychological disorders were detected in 25 % of those seeking treatment. Studies conducted in the U.S. showed that the proportion of patients' depression with somatic diseases increased from 50% in 1987 to 64% in 2001. In a large international European research depression detected at an average of 69% (45-94%) of patients with somatic diseases [16,30].

Dermatologic problems account for 15% to 20% of visits to family practices [1,3]. Yet how skin disease affects patients' psychosocial well-being seldom receives attention. With advances in generic and specific instruments measuring quality of life, there is now a greater appreciation of how skin diseases affect children and adults [6]. The field of psychodermatology has developed as a result of increased interest and understanding of the relationship between skin disease and various psychological factors [7].

Patients with real and perceived imperfections in important body image areas, such as the face, scalp, hands, and genital area, are prone to distress [15,16]. Blemishes on other parts of the body can cause distress and require treatment as well [20]. Patients with body dysmorphic disorder, acne, psoriasis, and particularly men and women with facial conditions are more likely to have reactive depression and be at risk of suicide [4,12].

A frightening statistic is that the most rapid rise in suicide rates in recent years is among males 15 to 24 years of age. This is of particular concern, since has its peak occurrence during this age. A 5.6 to 7.2 percent prevalence of active suicidal ideation was observed among psoriasis and acne patients. This is higher than the 2.4 to 3.3 percent prevalence in general medical patients. Para-suicidal behavior is defined as repeated self-harm or injury. Examples include dermatitis artefacta, carving or self-cutting behavior, burning of the skin, or excoriating to the point of scarring or disfigurement. This type of behavior should never be minimized and always be viewed as a possible indicator of depression and harbinger of present or future risk for suicide [8,22,30].

Psoriasis patients who feel stigmatized experience higher levels of depression as do those who experience greater touch deprivation in social situations as a result of psoriasis. Depression, anger, high anxiety, oppositionality, and difficulties with verbal expression of emotions have all been reported among psoriasis sufferers [15,26].

Higher levels of anxiety and depression have been reported in patients with atopic dermatitis. Anxiety has been observed as the presenting symptom of depression. Adult

atopic dermatitis is often chronically anxious and report difficulty in handling anger [23,27].

Patients with alopecia areata report there appeared to be exacerbation of hair loss by stress when depression may render the condition more stress reactive [15].

Quality-of-life studies have shown that the stress and emotional impact resulting from acne is similar to chronic disorders such as diabetes and asthma. Emotional and functional impact does not necessarily correlate with severity. Acne patients, even those with mild disease, can be severely psychologically disabled by the disorder. Mild to moderate acne has been associated with significant psychological morbidity including depression, suicidal ideation, and completed suicide [15,17].

Surveys Conducted by the National Rosacea Society have consistently shown higher levels of depression, anxiety, embarrassment, and social withdrawal in patients with rosacea. Patients with more severe flush-blush reactions, as one would expect, are often more emotionally affected. [89,25].

The inevitable physical signs that are the stigmata of aging are often interpreted as harbingers of our inevitable deterioration, decline, and demise. Many benign skin lesions have symbolic significance for patients. The casual dismissal of seborrheic keratoses as "nothing to worry about" can leave the patient feeling devastated because he or she has recollections of a parent or grandparent literally encrusted with these "benign growths" [20,28].

There are many methods for the determination of anxiety and depression in clinical practice: Hamilton Rating Scale for Anxiety and Depression, Beck Anxiety and Depression Inventory, Zung Self-rating Scale for Anxiety and Depression, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Social Phobia Inventory, Panic Disorder Severity Scale. But among them only HADS is designed to study anxiety and depression in somatic patients, which could be used not only by psychiatrists, clinical psychologists, but also by other specialist [3,5].

HADS was originally developed by A.S. Zigmond and R.P. Snaith [32] and is commonly used by internal doctors to determine the levels of anxiety and depression that a patient is experiencing. The first review about using HADS in the internal medicine practice was published in 1997. "The HADS was found to perform well in assessing severity and caseness of anxiety disorders and depression in both somatic and psychiatric cases and (not only in hospital practice for which it was first designed) in primary care patients and the general population." In addition to frequent validation for use in elderly HADS has been validated for use in adolescents [2,10,31].

A.S. Zigmond and R.P. Snaith [32] created this outcome measure specifically to avoid reliance on aspect of these conditions that are also common somatic symptoms of illness, for example fatigue and insomnia or hypersomnia. This it was hoped would create a tool for the detection of anxiety and depression in people with physical health problems [10].

The aim of our study was to find out the magnitude of anxiety and depression in our common dermatological patients and its correlation with age, sex. For this purpose, we used Hospital Anxiety and Depression Scale HADS. The psychometric validity of HADS has been established by validating the questionnaire against the structured psychiatric interviews.

**Material and methods.** A study of anxiety and depression in patients with dermatologic diseases was conducted on the basis of outpatients department of Batumi Seamen's Medical center and Batumi Central Clinic in 211 patients with dermatologic diseases; among them were 107 male and 104 female, aged 16 to 75 years. Among them were patients with Acne, Alopecia Areata, Psoriasis, Vitiligo, Neurodermatitis, Scabies, Eczema and Other diseases (Atopic Dermatitis, Chronic Urticaria, Lichen Planus, Herpes Zoster, Melasma, Warts and Etc.) For our studies was selected Hospital Anxiety and Depression Scale of which is especially used by doctors of Internal Medicine in the conditions of Outpatient Department. Test details included: One questionnaire, comprising 14 questions; the questionnaire features 7 questions for anxiety and depression of which can be answered within 2-5 minutes; individual assessment; suitable for administration by a range of clinical professionals along with researchers assessing emotional disorders in adults; available in over 60 languages.

Even-numbered questions relate to depression and odd-numbered questions relate to anxiety. Each question has 4 possible responses. Responses are scaled on a scale of 11 or higher indicates the probable presence of the mood disorder with a score of 8 to 10 being just suggestive of the pressure of the respective state. The two subscales, anxiety and depression have been found to be independent measures. In its current form the HADS is now divided into four ranges: normal (0-7), mild, subclinical (8-10), moderate (11-15) and severe (16-21).

**Results and their discussion.** Our results generally confirm the findings of other studies that there are high rates of psychological problems in dermatological patients and a lot of reasons could account for this. The study was conducted in the outpatient department. After the examination by the physician, the researches (211 patients) conducted an interview. During that interview "Depression" was assessed according to the questions. Each item had been answered

by the patient on a four point (0-3) response category so the possible scores ranged from 0 to 21 for depression. An analysis of scores on the two subscales of a further sample, in the same clinical setting, enabled provision of information that a score of 0 to 7 for either subscale could be regarded as being in the normal range, a score of 11 or higher indicating probable presence ("caseness") of the mood disorder and a score of 8 to 10 being just suggestive of the presence of the mood disorder and a score of 11 or higher indicating that the two subscales, anxiety and depression, were independent measures. Subsequent experience enabled a division of each mood state into four ranges: normal, mild (subclinical), moderate and severe and it is in this form that the HADS is now issued. In the case of illiteracy, or poor vision, the wording of the items and possible responses may be read to the respondent.

Psychiatric disorders may arise as a complication or a consequence of a primary skin disease, in reaction to disfigurement, perceived social stigma or undesirable changes in life-style resulting from skin disease. Skin diseases with high prevalence of psychiatric disorders in our study included Acne, Alopecia Areata, Psoriasis, Vitiligo, Neurodermatitis, Scabies, Eczema and Other diseases. The higher anxiety level in patients with acne was expected because of the widely recognized psychological impact of the disease.

Depression was found to be fairly common in psoriatic patients in our study Psoriasis is a chronic disease with onset usually in adult life. Not only it is unsightly and uncomfortable but also results in constant shedding of scales and requires treatment, that is often messy, time consuming and expensive.

Our study showed that respondents of patients with dermatologic diseases anxiety was noted in 65.4% (Table 1), depression in 56.2% of patients (Table 2), both anxiety and depression in 24.7% of patients (Table 3). According to our research among the patients with anxiety, subclinical anxiety was noted in 39.2%, moderate-in 38.2% and severe-in 22.6% of patients (Table 1). As for the depression, subclinical depression was observed in 28.8%, moderate depression-in 38.8%, and severe depression-in 32.9% of patients (Table 2). It should be noted that severe anxiety and depression especially were noted in woman (78%), and moderate depression at a young age (16-30) years in patients with acne and psoriasis.

For our researches we choose HADS many studies have Confirmed the validity of the HADS in the setting for which it was designed. Other studies have shown it to be a useful instrument in other areas of clinical practice. Patients had no difficulty in understanding the reason for request to answer the questionnaire. The HADS only takes 2 to 5 minutes to complete.



Table 1 Index of prevalence of anxiety in patients with different dermatologic diseases

Disease	Amount of Patients			Norm (0-7 sc.)	Anxiety			Total	
	Total	F.	M.		Subclinical (8-10 sc)	Moderate (11-15 sc.)	Severe (16-21 sc.)	Amount	%
Acne	37	22	15	8	12-41.4%	11-37.9%	6-20.7%	29	78.4
Alopecia areata	28	19	9	10	8-44%	8-44.4%	2-11.2%	18	64.3
Psoriasis	36	14	22	6	10-33.3%	14-46.7%	6-20%	30	83.3
Vitiligo	15	6	9	5	4-40%	3-30%	3-30%	10	66.7
Neurodermatitis	18	8	10	8	2-20%	5-50%	3-30%	10	55.5
Scabies	23	10	13	14	4-44.4%	3-33.3%	2-22.2%	9	39
Eczema	30	14	16	8	11-50%	6-27.3%	5-22.7%	22	73.3
Other Dermatologic Diseases	24	11	13	9	6-40%	5-33.3%	4-26.7%	15	62.5
Total	211	104	107	68	57-39.2%	55-38.2%	31-22.6%	143	65.4

Table 2. Index of prevalence of depression in patients with different dermatologic diseases

Disease	Amount of Patients			Norm (0-7 sc.)	Depression			Total	
	Total	F.	M.		Subclinical (8-10 sc)	Moderate (11-15 sc.)	Severe (16-21 sc.)	Amount	%
Acne	37	22	15	17	6-30%	7-35%	7-35%	20	54
Alopecia areata	28	19	9	14	3-21.4%	6-42.9%	5-35.7%	14	50
Psoriasis	36	14	22	11	8-32%	8-32%	9-36%	25	69.4
Vitiligo	15	6	9	6	2-22.2%	3-33.3%	4-44.4%	9	60
Neurodermatitis	18	8	10	11	1-14.3%	4-57.2%	2-28.5%	7	18
Scabies	23	10	13	18	2-40%	2-40%	1-20%	5	21.7
Eczema	30	14	16	13	4-23.5%	7-41.2%	6-35.3%	17	56.6
Other Dermatologic Diseases	24	11	13	10	6-42.8%	4-28.6%	4-28.6%	14	58.3
Total	211	104	107	100	32-28.8	41-38.8	38-32.9%	111	56.2

Table 3. Index of prevalence of anxiety and depression in patients with different dermatologic diseases

Disease	Amount of Patients			Anxiety and Depression	
	total	F.	M.	amount	%
Acne	37	22	15	8	21,6
Alopecia areata	28	19	9	6	21,4
Psoriasis	36	14	22	14	38,8
Vitiligo	15	6	9	5	33,3
Neurodermatitis	18	8	10	4	22,2
Scabies	23	10	13	1	4,3
Eczema	30	14	16	8	26,7
Other Dermatologic Diseases	24	11	13	7	29,2
Total	211	104	107	56	24,7

Based on studies of patients reveals that 65.4% of them are anxiety, depression-56.2%, both anxiety and depression in 24.7%, there figures higher than the dates of other authorize. As a result of a direct link research risk disorder depressive spectrum with sex, age; in woman anxiety and depression occurs more frequently than men, and anxiety occurs more frequently in young age. Especially there are high frequencies of manifestation of abuse in patients with Psoriasis (anxiety - 83.3%, depression - 69.4%, both - 38.8%), Eczema (anxiety - 73.3%, depression - 56.6%, both - 26.7%), Acne (anxiety - 78.4%, depression - 54%, both - 21.6%), Vitiligo (anxiety - 66.7%, depression - 60%, both - 33.3%).

The high visibility and chronic passing of skin diseases increases the likelihood of stigmatization. Skin diseases should be measured not only by symptoms, but also by physical, psychological and social parameters. The effect of skin diseases on patients' lives is now known to be comparable to many chronic medical disorders. Knowledge of mind-body interactions can help to improve patients' skin conditions and ultimately their quality of life.

Early recognition and treatment of depression associated with skin disorders can lead to improved therapeutic outcome and many avert disastrous outcomes.

As dermatologists act as primary care physician for patients with a wide range of skin diseases, they are in a unique position to recognize psychiatric morbidity and to take appropriate measure.

## REFERENCES

1. Вассерман Л.И. и соавтор. Усовершенствованная методика для психологической диагностики отношения к болезни. Методическое Пособие. СПб: 2008; 34.
2. Воробьева О.В. Психонегативный синдром, ассоциированный с депрессивной тревогой (вопросы диагностики). Русский медицинский журнал 2006; VI: 1696-1700.
3. Корнетов А.Н. Оценка депрессивных расстройств у больных, страдающих соматическими заболеваниями, в условиях первичной медицинской сети. Российский психиатрически журнал 2007; 1: 37-41.
4. Слушечвич А.Б., Дробижев М. Ю. Депрессия в общей медицине (определение, распространенность, клиника, лечение). Сердце. М.: 2007; 5: 272-276.
5. Филатова Е.Г. Тревога в общесоматической практике. Терапевтический архив 2007; 79(5): 72-78.
6. Al-Windi A. Depression in General Practice. Nord G. Psychiatry 2005; 59(6): 272-277.
7. Aslam R., Qadir A., Asad F. Psychiatric morbidity in dermatological out-patients: an issue to be recognized. Journal of Pakistan Association of Dermatologists 2007; 17: 235-239.
8. Barankin B., DeKoven J., Psychosocial effect of com-

mon skin diseases. Canadian Family Psychician. 2002; 48(4): 712-717.

9. Bilkis MR, Mark KA, Mind-body medicine: practical applications in dermatology. Arch Dermatol. 1998;134: 437-1441.
10. Bjelland I., Dahl A.A., Hang T., Nekelmann D. The Validity of the HADS, an updated Review. J Psychiatry Res. 2002; 52: 69-77.
11. Colon EA, Popkin MK, Callies AL et al. Lifetime prevalence of psychiatric disorders in patients with alopecia areata. Compr. Psychiatry 1991; 32: 245-251.
12. Finlay AY., Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI). Clin Exp Dermatol. 1994. 19: 210-216.
13. Finlay AY. Dermatology patients: what do they really need? Clin Exp Dermatol. 2000; 25: 444-450.
14. Fried RG. Addressing the relationship between depression and skin disease. Practical Dermatology 2008; 35-41.
15. Ginsburg IH, Link BG. Feelings of stigmatization in patients with psoriasis. Br J Dermatol 1989; 20: 53-63.
16. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. Br J Dermatol. 1998;139: 846-850.
17. Gupta MA, Gupta AK, Schork NJ, Ellis CN. Depression modulates pruritus perception: a study of pruritus in psoriasis, atopic dermatitis, and chronic idiopathic urticaria. Psychosom Med. 1994;56: 36-40.
18. Gupta MA, Gupta AK, Psychodermatology: an update. J Am Acad Dermatol. 1996; 34: 1030-1046.
19. Gupta MA, Gupta AK Psychiatric and psychological comorbidity in patients with dermatological disorders. Am J clin Dermatol. 2003; 4: 833-842.
20. Herrman C. International experience with the Hospital Anxiety and Depression Scale. An up-dated review. J Psychiatr. Res. 2002; 52:69-77.
21. Julian CG. Dermatology in general practice. Br J Dermatol. 1999; 141: 518-520.
22. Kenyon FE. Psychosomatic aspects of acne. Br J Dermatol. 1966; 78: 344-351.
23. Koo J, Do JH, Lee CS. Psychodermatology. J am Acad Dermatol. 2000; 43: 848-53.
24. Koo JY, Shellow WV, Hallman CP, Edwards JE. Alopecia areata and increased prevalence of psychiatric disorders. Int J Dermatol. 1994; 33:849-50.
25. Mauro Urpe, PhD; Stefano Pallanti, MD; Torello Lotti, MD. Psychiatric Factors in dermatology. Dermatol. Clin. 2005; 23: 601-608.
26. Mc Kenna KE, Stern RS. The impact of psoriasis on the quality of life of patients from the 16-Center PUVA follow-up cohort. J Am Acad Dermatol. 1997; 36:399-94.
27. Panconesi E, Hautmann G. Psychophysiology of stress in dermatology. Dermatol Clin. 1996; 14(3): 399-421.
28. Panconesi E., Psychosomatic Factors in dermatology: Special respectives for application in clinical practice. Dermatologic Clinics 2005; 23(4).
29. Shantu KK, Troxel AB, Christop PC, Gelfand GM. The risk of depression, anxiety and suicidality in patients

with psoriasis: A Population-Based Cohort Study. Arch. Dermatol. 2010; 6(8): 891-895.

30. Sharma N, Koranne RV, Singh RK. A comparative study of psychiatric morbidity in attenders at a dermatology clinic. Br J Psychiatry 1989;155;686-91.

31. Snaith PP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. Health and Quality of Life. Outcomes 2003; 1: 29.

32. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety And Depression Scale. Acta Psychiatr Scand 1983, 67:361-70.

## SUMMARY

### PSYCHOSOMATIC ASPECTS IN PATIENTS WITH DERMATOLOGIC DISEASES

<sup>1</sup>Tsintsadze N., <sup>1</sup>Beridze L., <sup>2</sup>Tsintsadze N., <sup>2</sup>Krichun Y., <sup>3</sup>Tsivadze N., <sup>2</sup>Tsintsadze M.

<sup>1</sup>Batumi Shota Rustaveli State University, Georgia; <sup>2</sup>P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine; <sup>3</sup>Batumi Seamen's Medical Center, Georgia

The aim of our study was to find out the magnitude of anxiety and depression in our common dermatological patients and its correlation with age, sex. For this purpose, we used Hospital Anxiety and Depression Scale HADS. The psychometric validity of HADS has been established by validating the questionnaire against the structured psychiatric interviews.

A study of anxiety and depression in patients with dermatologic diseases was conducted on the basis of outpatients department in 211 patients with dermatologic diseases; among them were 107 male and 104 female, aged 16 to 75 years. Among them were patients with Acne, Alopecia Areata, Psoriasis, Vitiligo, Neurodermatitis, Scabies, Eczema and Other diseases (Atopic Dermatitis, Chronic Urticaria, Lichen Planus, Herpes Zoster, Melasma, Warts and Etc.)

Based on studies of patients reveals that 65.4% of them are anxiety, depression - 56.2%, both anxiety and depression in 24.7%, there figures higher than the dates of other authorizes. As a result of a direct link research risk disorder depressive spectrum with sex, age; in woman anxiety and depression occurs more frequently than men, and anxiety occurs more frequently in young age. Especially there are high frequencies of manifestation of abuse in patients

with Psoriasis (anxiety - 83.3%, depression - 69.4%, both - 38.8%), Eczema (anxiety - 73.3%, depression - 56.6%, both - 26.7%), Acne (anxiety - 78.4%, depression - 54%, both - 21.6%), Vitiligo (anxiety - 66.7%, depression - 60%, both - 33.3%). Our study noticed higher dates of anxiety and depression than the dates of other authorizes.

**Keywords:** dermatologic diseases, anxiety, depression, HADS (Hospital anxiety and depression scale).

## РЕЗЮМЕ

### ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

<sup>1</sup>Цинцадзе Н.Х., <sup>1</sup>Беридзе Л.Р., <sup>2</sup>Цинцадзе Н.Р., <sup>2</sup>Кричун Ю.Н., <sup>3</sup>Цивадзе Н.Б., <sup>2</sup>Цинцадзе М.Р.

<sup>1</sup>Батумский университет им. Ш.Руставели, Батуми, Грузия; <sup>2</sup>Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев, Украина; <sup>3</sup>Батумский медицинский центр моряков, Грузия

Целью исследования явилось изучить психосоматические аспекты у пациентов с дерматологическими заболеваниями в зависимости от возраста и пола.

Исследование проведено в поликлиническом отделении Батумского медицинского центра моряков и Центральной клинической больницы. В исследовании участвовали 211 больных с дерматологическими заболеваниями (акне, алопеция, псориаз, витилиго, нейродерматит, скabies, экзема); из них 107 мужчин и 104 женщины в возрасте 16-75 лет. Для выполнения поставленной цели использована Шкала тревоги и депрессии, предложенная Zigmond AS, Snaith RP.

В результате проведенного исследования депрессия выявлена 56,2% случаев, тревога - у 65,4%, в сочетании - у 24,7%. Показатели как тревоги, так и депрессии более высокие у женщин в сравнении с мужчинами. Что касается возраста, тревога, в основном, встречается в молодом возрасте. Высокие показатели тревоги и депрессии выявлены у больных псориазом (83,3% и 69,4%, соответственно), экземой (73,3% и 56,6%, соответственно), акне (78,4% и 54%, соответственно), витилиго (66,7% и 60%, соответственно).

## ИЗУЧЕНИЕ ЛИПИДОВ СЕМЯН *AMARANTHUS BLITOIDES* S. WATS., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ

<sup>1</sup>Жикалишвили Б.Ю., <sup>2</sup>Зурабашвили Д.З., <sup>1</sup>Сулаквелидзе Ц.П., <sup>1</sup>Малания М.А., <sup>1</sup>Турабелидзе Д.Г.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе;

<sup>2</sup>Хроматографический центр, Тбилиси, Грузия

Выявление биологически активных веществ (БАВ) растительного происхождения и их использование в медицинской практике является одной из актуальных проблем современности. Эти вещества принадлежат к различным классам органических соединений. В последнее время, большое внимание уделяется растениям семейства Amaranthaceae, в частности, роду шириты - *Amaranthus*.

Масло семян амаранта широко применяется в медицинской практике, так как содержит в большом количестве липиды, аминокислоты, витамины, желчные кислоты [1,5,6,10].

Амарантовое масло обладает антиатеросклеротическими кардиозащитными свойствами, снижает уровень содержания холестерина в крови и печени, способствует укреплению и восстановлению иммунной и гормональной систем, улучшает обмен веществ, связывает и выводит из организма шлаки, радионуклиды и соли тяжелых металлов, улучшает функцию почек и печени, восстанавливает работу клеток и эпителия, способствует быстрому заживлению ожогов, язв, ран, оказывает общее оздоровительное действие [7,8,9,12]. Ранее нами изучены масла семян *A.cruentus* L. и *A.retroflexus* L. [4,11].

Целью данного исследования явилось изучение липидного состава семян *Amaranthus blitoides* S.Wats., произрастающего в Грузии.

**Материал и методы.** Объектом исследования являлись семена *A. blitoides* S.Wats [11]. Для изучения нейтральных липидов (НЛ) воздушно - сухие семена растений экстрагировали *n*-гексаном при комнатной температуре, полученные извлечения объединяли, органический растворитель отгоняли в вакуум-ротационном аппарате при 60°C, в результате получали маслообразную желтоватую жидкость с выходом 6,1%.

Разделение полученных нейтральных липидов проводили методом тонкослойной хроматографии на пластинках силикагеля (L5/40) в системе гексан - диэтиловый эфир - уксусная кислота (85:14:1). Хроматограммы проявляли 30% серной кислотой или парами йода.

Идентификацию свободных жирных кислот (СЖК) проводили методом высокоэффективной жидкостной

хроматографии (ВЭЖХ) на приборе РТГ-1 с рефрактометрическим детектором R - 401 (Waters, Millipore) на колонке, заполненной сорбентом с обращенной фазой  $\mu$ -бондапак C<sub>18</sub>. Элюент-1: метанол-вода (1:2) + 0.1% раствор уксусной кислоты. Элюент-2: тетрагидрофуран – ацетонитрил – вода (5:7:9) + 0,1% раствор уксусной кислоты. Для обработки результатов использовалась программа OASIS -740.

После экстрагирования НЛ, из оставшегося шрота, смесью хлороформ - метанол (2:1) [7] извлечения объединяли, сгущали в вакуум - ротационном аппарате при 60°C и получали сумму полярных липидов, в виде коричневого густого экстракта, с выходом 0,9%. Экстракт очищали, после чего проводили качественное и количественное определение фосфолипидов полярной суммы.

Качественное определение проводили методом двумерной тонкослойной хроматографией на силикагеле L5/40 с подвижными фазами: 1) хлороформ – метанол - 25% аммиак (60:30:5); 2) хлороформ - метанол – ледяная уксусная кислота - вода (170:25:25:6). Хроматограммы проявляли реактивом Васьяковского или парами йода.

Количественный анализ фосфолипидов в сумме полярных липидов по содержанию неорганического фосфора проводили методом спектрофотометрии при длине волны 820 нм [3].

Одновременно изучали - каротиноиды, витамин С и аминокислотный состав в семенах и листьях *A. blitoides* S.Wats. В спиртовом экстракте листьев *A. blitoides* аминокислоты были обнаружены методом тонкослойной хроматографии, на силикагелевой пластинке UV-254, в системе бутиловый спирт - уксусная кислота - вода (6:2:2). Для идентификации аминокислотного состава использовали специфический реактив – 0,5% раствор нингидрина и стандартные образцы. Определение каротиноидов, полученных из семян и листьев трёхкратной экстракцией гексаном, в масляных извлечениях проводили спектрофотометрически ( $\lambda$  451 нм). Содержание витамина С определяли по методу, описанному в государственной фармакопее [2].

**Результаты и их обсуждение.** В сумме нейтральных липидов растений *A. blitoides* S.Wats обнаружены углеводороды, триацилглицериды, СЖК, следы стероидов.



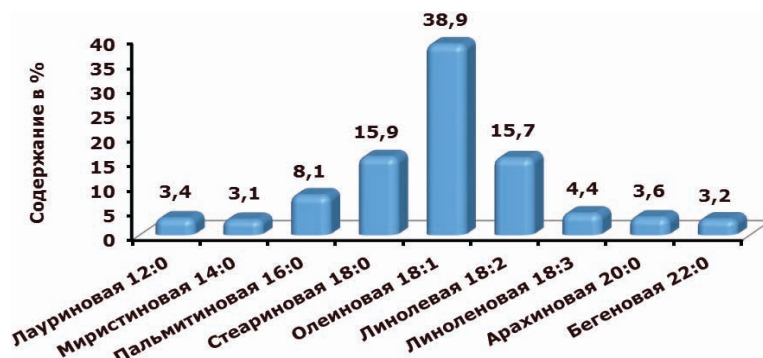


Рис. 1. Свободные жирные кислоты НЛ *A. blitoides*

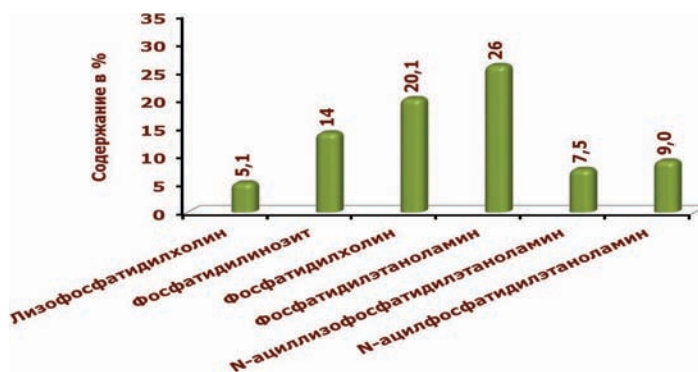


Рис. 2. Фосфолипиды полярных фракций семян *A. blitoides*

ВЭЖХ анализом обнаружены следующие СЖК: лауриновая, миристиновая, пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, линолевая, линоленовая, арахидиновая, бегеновая и неидентифицированная СЖК, возможно,  $C_{24:0}$  (рис. 1).

Стандартными методами установлены физико-химические константы в масле семян *A. blitoides* S.Wats: плотность  $d_{20}^4$  - 0,92 показатель преломления  $n_D^{20}$  - 1,445; кислотное число 7,8 мг [КОН]/г, йодное число 91.

В полярной фракции были обнаружены 7 фосфолипидов: лизофосфатидилхолин, фосфатидилинозит, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, N-ациллизосфатидилэтаноламин, N-ацилфосфатидилэтаноламин и одно неидентифицированное соединение (рис. 2).

В спиртовом экстракте листьев *A. blitoides* S.Wats методом тонкослойной хроматографии (система: хлороформ - метанол - аммиак 25% - 60:30:5; хлороформ - метанол - ледяная кислота - вода - 170:25:25:6 идентифицированы аминокислоты, Rf которых приведены ниже: фенилаланин - Rf 0,77; лейцин - Rf 0,74; метионин - Rf 0,69; валин - Rf 0,66; аланин - Rf 0,58; цистеин - Rf 0,55; серин - Rf 0,52; аспарагин - Rf 0,50; аргинин - Rf 0,25; лизин - Rf 0,18. В семенах *A. blitoides* S.Wats содержание каротиноидов составляет 5,4 мг%, в

листьях - 5,8 мг%. Содержание витамина С в семенах составляет 0,22%, в листьях - 0,27%.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранова И. Масло амаранта. Косметология и аромалогия 2006; 2: 112-114.
2. Государственная фармакопея Грузии. Том 2; Тб.: 2003.
3. Кейтс М. Техника липидологии. М.: Мир; 1975.
4. Кикалишвили Б.Ю., Зурабашвили Д.З., Сулаквелидзе Ц.П., Малания М.А., Турабелидзе Д.Г. Сравнительная оценка липидов семян *Amaranthus cruentus* L. и *Amaranthus retroflexus* L., произрастающих в Грузии. Аллергология и иммунология 2012; 11(3): 246-248.
5. Офицеров Е.Н. Амарант - перспективное сырье для фармацевтической промышленности. Бутлеровские сообщения 2009; 5: 36-40.
6. Офицеров Е.Н. Комплексная переработка семян растений рода *Amaranthus* L. Вестник Биотехнологии и физико-химической биологии 2007; 3(4): 41-53.
7. Офицеров Е.Н., Зеленков В.Н., Михеева Л.А. *Amaranthus cruentus*, как источник биогенного кальция. Химия и компьютерное моделирование 2001; 5.
8. Тутельян В.А. Применение масла Амаранта при сердечно-сосудистых заболеваниях. М.: 2006; 32.
9. Dbellot I., Natouba E., Maloumbi M., Nziko I. Extraction, chemical composition and nutritional characterization of vegetable oils. African J. Biotechnol. 2006; 5(11): 1095-1101.

10. Emanuel N., Bogoslavskaja E., Krugliak S., Neyfak E. Growth inhibition of some experimental Tumours by polyunsaturated fatty acids. Academy of Sciences. Institute of Clinical Physics. 2009; 5: 752-760.

11. Gagnidze R. Vascular plants of Georgia a nomenclatural checklist. Tbilisi: 2005.

12. Gremaud B.G., Baumgartner M., Rein D., Monnard I. Cholesterol-Lowering Properties of Amaranth Grain and oil in Hamsters Int. J. Vitam. Nutr. Res. 2003; 73(1): 39-47.

## SUMMARY

### STUDY OF LIPIDS IN SEEDS OF *AMARANTHUS BLITOIDES* S. WATS., GROWING IN GEORGIA

<sup>1</sup>Kikalishvili B., <sup>2</sup>Zurabashvili D., <sup>1</sup>Sulakvelidze Ts., <sup>1</sup>Malania M., <sup>1</sup>Turabelidze D.

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, I. Kutateladze Institute of Pharmacochimistry;

<sup>2</sup>Chromatography Center, Tbilisi, Georgia

Lipid composition of the seeds of *Amaranthus blitoides* S. Wats. was analyzed. Identification of free fatty acids was carried out by HPLC analysis on the apparatus PTG-1 with the refractive detector R-401 and bondapak C<sub>18</sub> reverse phase column. Eluent 1 – methanol-water (1:2); eluent 2 – tetrahydrofuran-acetonitrile-water (5:7:9)+0.1% acetic acid solution. The results were processed using the OASIS-740 software. Free fatty acids: lauric, myristic, palmitic, stearic, oleic, linolenic, arachidic, begenic and non-identified acid,

presumably C<sub>24:0</sub> were detected in the oil of *Amaranthus* seeds. Seven phospholipids: lisophosphatidylcholine, phosphatidylinositol, phosphatidylcholine, phosphatidylethanolamine, N-aciliphosphatidylethanolamine, N-acylphosphatidylethanolamine and one non-identified compound were isolated and identified from the polar fraction.

**Keywords:** *Amaranthus blitoides* S.Wats, seeds, lipids, free fatty acids, phospholipids.

## РЕЗЮМЕ

### ИЗУЧЕНИЕ ЛИПИДОВ СЕМЯН *AMARANTHUS BLITOIDES* S. WATS., ПРОИЗРАСТАЮЩЕГО В ГРУЗИИ

<sup>1</sup>Жикалишвили Б.Ю., <sup>2</sup>Зурабашвили Д.З., <sup>1</sup>Сулаквелидзе Ц.П., <sup>1</sup>Малания М.А., <sup>1</sup>Турабелидзе Д.Г.

<sup>1</sup>Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе;

<sup>2</sup>Хроматографический центр, Тбилиси, Грузия

Изучен липидный состав семян *Amaranthus blitoides* S.Wats. Идентификацию свободных жирных кислот проводили методом ВЭЖХ на приборе PTG-1 с рефрактометрическим детектором R - 401 на колонке, заполненной сорбентом с обращенной фазой  $\mu$ -бондапак C<sub>18</sub>. Элюент-1: метанол – вода(1:2); элюент-2: тетрагидрофуран – ацетонитрил-вода(5:7:9)+0,1% раствор уксусной кислоты. Для обработки результатов использовалась программа OASIS-740. ВЭЖХ анализом в масле семян амаранта обнаружены следующие свободные

жирные кислоты(СЖК): лауриновая, миристиновая, пальмитиновая, стеариновая, олеиновая, линоленовая, арахидиновая, бегеновая и неидентифицированная кислота, возможно, C<sub>24:0</sub>. При анализе фосфолипидного состава полярной фракции были изолированы и идентифицированы семь фосфолипидов: лизофосфатидилхолин, фосфатидилинозит, фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, N-ациллизифосфатидилэтаноламин, N-ацилфосфатидилэтаноламин и одно неидентифицированное соединение.

## АЛКАЛОИДЫ PEGANUM HARMALA L. И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Вачнадзе В.Ю., Суладзе Т.Ш., Вачнадзе Н.С., Кинцурашвили Л.Г., Новикова Ж.Н.

Тбилисский государственный медицинский университет,  
Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия

*Peganum Harmala L.*, сем. *Peganaceae* - восточно-азиатское многолетнее травянистое растение широко распространенное в Закавказье, заросли которого встречаются в окрестностях г. Тбилиси и г. Мцхета [1].

*Peganum Harmala L.* популярна в народной медицине Востока. Согласно данным литературы, трава растения используется в виде ванн при некоторых кожных заболеваниях и ревматизме [2,3,6,15]. Содержит хиназолиновые алкалоиды. Алкалоид пеганин, выделенный из вида, произрастающего в Средней Азии, предложен в качестве антихолинэстеразного средства, применяемого при миастении и миопатии. Для хиназолиновых алкалоидов выявлена противоопухолевая активность. Корни и семена этого растения включены в государственную фармакопею 8 издания [2,3,6,15].

В поисках новых биологически активных алкалоидов хиназолинового и хиназолонного ряда помимо *Peganum Harmala L.* исследованы виды *Nitraria shoberi*, *Galega officinalis*, *Peganum Nigellastum* и др. Одновременно с целью расширения спектра биологически активных алкалоидов хиназолинового и хиназолонного ряда велись работы по синтезу и модификации трициклических хиназолиновых соединений [7-9,15,16].

Целью наших исследований было изучить произрастающее в Грузии растение *Peganum Harmala L.* на содержание алкалоидов и выявить их биологическую активность.

**Материал и методы.** Объектом исследования на содержание алкалоидов были надземные органы растения, собранные в фазе цветения и бутонизации в районе сел. Дигоми и г. Мцхета в мае-июне 2010 г.

6,5 кг воздушно-сухой травы экстрагировали кислыми водно-метанольными растворами (метанол-вода-укс. кислота 70:27:3) при комнатной температуре путем настаивания. После трехкратного извлечения отгоняли метанол, полученные водно-кислые растворы суммы алкалоидов подщелачивали 25% раствором аммиака и алкалоиды извлекали хлороформом. Хлороформные извлечения сгущали под вакуумом и обрабатывали 4%

водным раствором едкого калия (отделяли фенольные основания). Оставшееся хлороформное извлечение промывали водой до нейтральной реакции и экстрагировали нефенольные алкалоиды 10% водным раствором серной кислоты. Полученную кислую вытяжку подщелачивали 25% раствором аммиака и нефенольные алкалоиды экстрагировали хлороформом. Объединенные хлороформные извлечения сгущали под вакуумом. Полученный густой экстракт высушивали в вакуум-сушильном шкафу. Затем полученную сумму алкалоидов подвергали полибуферному распределению и методом колоночного хроматографирования отдельных фракций на силикагеле 100/160, выделяли индивидуальные алкалоиды: P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, P<sub>3</sub>, элюацию вели: хлороформом, смесью хлороформ-метанола (99:1; 98:2; 95:5).

Качественный анализ проводили методом тонкослойного хроматографирования (*Silicage L/TLC, Carda Fenca*) в системах хлороформ – метанол (7:1; 2:3) в присутствии стандартных образцов алкалоидов: пеганидина, дезоксивазицинона, d, l – пеганина (таблица).

**Результаты и их обсуждение.** Результаты полибуферного распределения суммы алкалоидов приведены в таблице.

Из фракций с pH 8,7 – 6,8 выделили основание P<sub>1</sub>, из фракций с pH 6,6 – 5,8 - основание P<sub>2</sub>, из фракций с pH 5,6 – 4,0 - основание P<sub>3</sub> [2,10].

Основание P<sub>1</sub>: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O, т.пл. - 208-210°C (CH<sub>3</sub>OH), нитрат т.пл. 167-169°C (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH). В УФ спектре отмечен один максимум при λ<sub>max</sub> 275 (lgε 3,95). В ИК спектре (KBr) имеется характерная полоса поглощения при 1625 см<sup>-1</sup> (-N=C). При 3200-370 (OH)см<sup>-1</sup> полосы вызваны наличием гидроксила. В масс-спектре отмечается диагностический пик иона с m/z 171 (100%). В ЯМР - спектре проявляются 4 незамещенных ароматических протона кольца „А” в виде мультиплета в области δ=7,1±6,6 м.д. Отсутствие заместителя в позиции С<sub>4</sub> подтверждается появлением хорошо выраженного синглета в области δ=4,47 м.д. (<sup>1</sup>H). Протон при С<sub>6</sub>, у которого имеется заместитель в виде гидроксила, дает характерный сигнал в виде триплета в области δ=5,04 м.д.

Таблица. Распределение алкалоидов по буферным растворам

№	pH буферного раствора	Вес фракции	Алкалоид
1	8,7 – 6,8	6,6	пеганидин
2	6,6 – 5,8	10,0	d, l – пеганин
3	5,6 – 4,0	5,0	дезоксивазицинон

Сопоставление полученных характеристик основания  $P_1$  с данными литературы, а также отсутствие депрессии в точке плавления смешанных проб  $P_1$  со стандартным образцом  $d, 1$  – пеганина позволило отождествить выделенное нами основание с  $d, 1$  – пеганином [4].

Исследования  $d, 1$  – пеганина на специфическую фармакологическую активность выявило, что алкалоид, аналогично стандартному пеганину, является фармакологически активным соединением и обладает антихолинэстеразным действием. Антихолинэстеразная активность  $d, 1$  – пеганина установлена в острых опытах на кроликах, в хронических опытах на крысах на изолированных органах [6].  $d, 1$  – пеганин в дозе 30 мг/кг в/в вызывает понижение частоты сердечных сокращений на 36–40 уд/мин, которое свойственно для антихолинэстеразных веществ. Параллельно с этим отмечалось понижение активности холинэстеразы в сыворотке крови. В опытах *in vitro* также наблюдалось понижение активности холинэстеразы при добавлении  $d, 1$  – пеганина в концентрации 1 мг/мл, а на изолированных органах  $d, 1$  – пеганин увеличивал сокращение гладких мышц от ацетилхолина в дозе  $1 \cdot 10^{-5}$  г/мл.

Основание  $P_2$ :  $C_{14}H_{16}N_2O_2$ , т.пл. 188–190°C. В масс – спектре проявляется пик молекулярного иона  $M^+$  244. Диагностический пик иона с  $m/z$  187, а также с  $m/z$  169, 159, 131, 104, 77. В ИК спектре проявляется интенсивная полоса при  $3200 \text{ см}^{-1}$ ; полосы поглощения при 2870, 1700,  $1350 \text{ см}^{-1}$  свидетельствуют о наличии заместителя при  $C_4$  атоме углерода. В ЯМР-спектре трехпротонный синглет при 1,86 м.д. обусловлен присутствием  $CH_3$  при  $CO-CH_2$ -. Анализ и сопоставление полученных данных с данными литературы позволили идентифицировать выделенный алкалоид с пеганидином [2,5,10].

Основание  $P_3$ :  $C_{11}H_{10}N_2O$ , т.пл. 110–111°C. Основание оптически неактивное, хорошо растворяется в бензоле, хлороформе, этилацетате, спирте, воде.  $R_f$  0,86 в системе: бутиловый спирт, насыщенный 5% раствором уксусной кислоты. Данные элементарного анализа и отсутствие депрессии в точке плавления смешанных проб  $P_3$  со стандартным образцом дезоксипеганина подтвердили их тождественность.

В связи с выявлением биологической активности  $d, 1$  – пеганина необходимо было определить в какой фазе развития надземной части растения наблюдается максимальное накопление этого алкалоида. В этих целях изучили динамику накопления суммы алкалоидов и  $d, 1$  – пеганина в онтогенезе растения, собранного в окр. г. Тбилиси. Количество  $d, 1$  – пеганина определяли методом титрации в неводной среде (титрация 0,01н. хлорной кислотой в присутствии индикатора – кристаллический фиолетового). В результате установили следующее: в фазе бутонизации содержание общей суммы алкалоидов составляет 3,71%,  $d, 1$  – пеганина

0,07±0,09%; в фазе массового цветения сумма алкалоидов – 4,51%;  $d, 1$  – пеганина – 0,10±0,13%; в фазе созревания семян сумма алкалоидов – 3,92%;  $d, 1$  – пеганина 0,08±0,10%.

На основании проведенных исследований *Peganum Harmala L.*, произрастающая в Грузии, рекомендуется в качестве лекарственного сырья как источник получения субстанции с антихолинэстеразной активностью.

Сбор сырья рекомендуется производить в фазе массового цветения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. საქართველოს ფლორა. თბილისი: 1983; 8: 107-109.
2. ვ. ვახნაძე, ე. ჯაყელი, მ. მუჯირი, ლ. ბეშიტაიშვილი, გ. ვ. ჩხიკვაძე, ზ. რობაქიძე, ლ. კინწურაშვილი, თ. სულაძე, ნ. სხილაძე, ნ. ვახნაძე. საქართველოში მოზარდი და ინტროდუცირებული მცენარეების შესწავლა ალკალოიდების შემცველობაზე. თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სამეცნიერო შრომათა კრებული 2012; 135-144.
3. Асилбекова Д.Т., Глушенкова А.И., Хушбактова З.А., Сыров В.Н., Абдуллин Н.Д. Состав липидов из отходов переработки *Peganum Harmala L.* и *Thermopsis alterniflora*. Химия природ. соедин. 2010; 2: 239.
4. Итоги исследования алкалоидоносных растений. Под редакцией Х.Н. Арипова. Изд.: АНУЗР; 1993: 221-233.
5. Окманов Р.Я., Ташходжаев Б., Хакимова З.М., Туляганов Т.С., Шахидоятов Х.М. Кристаллические структуры вазицинона и гидрохлорида пеганидина. Химия природ. соедин. 2010; 1: 53.
6. Попов А.М., Кривошапка О.Н., Гафуров Ю.М., Штода Ю.П. Противоопухолевая активность хинозазинового алкалоида триптантрина в сочетании с хитозаном. Сборник тезисов конференции „Актуальные проблемы химии природных соединений”. Ташкент, 12-13 октября 2010; 241.
7. Потиха А.М., Школьная Н.В., Ковтуненко В.А. Синтез и свойства дезоксипеган-1-она, Химия природ. соедин. 2006; 5: 459-462.
8. Потиха А.М., Школьная Н.В., Ковтуненко В.А. Производные дезоксипеган – 1 - она: синтез и борогидридное восстановление 3-[(Е)-Арилметилен] – 3,9 – дигидропирроло [2,1 - b] – хиназолин – 1(2Н) – онов. Химия природ. соедин. 2006; 5: 463-467.
9. Турмухамбетов А.Ж., Агедилова М.Т., Нурмаганбетов Ж.С., Казанцев А.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Багрянская И.Ю., Адекенов С.М. Синтез четвертичных солей алкалоидов *Peganum Harmala*. Химия природ. соедин. 2010; 4: 504-506.
10. Шахидоятов Х.М., Элмурадов Б.Ж. Трициклические хинозазиновые алкалоиды: выделение, синтез,



химическая модификация и биологическая активность. Химия природ. соедин. 2014; 5: 677-695.

11. Шахидоятов Х.М., Генжемуратова Г.П., Орипов Э. Соли I – ацилдезоксивазицинона как эффективные промежуточные C- и N – ацилирующие агенты для алкалоидов и аминокислот. Химия природ. соедин. 2006; 6: 585-589.

12. Шахидоятов Х.М., Ибрагимов Т.Ф., Мухамедов Н.С. Взаимодействие дезоксивазицинона с литий органическими соединениями. Химия природ. соедин. 2010; 4: 503.

13. Шахидоятов Х.М., Ибрагимов Т.Ф. Литиирование дезоксипеганина и хиральный синтез производных дезоксипеганина. Химия природ. соедин. 2010; 6: 791.

14. Элмуратов Б.Ж., Абдуразаков А.Ш., Шахидоятов Х.М. О направлениях реакции 6-амино-, - ацетиламино-, - бензоиламинодезоксивазицинонов с альдегидами. 2010; 2: 220.

15. Barnes F., Andersn L.A., Phillipson F.D. Herbal Medicines. 3<sup>rd</sup> edition. 2008; 721.

16. Yang Fei, Feng lin, Li Hai-Dao, Zhang Hua, Chen Rong, A new Flavone Glicoside from the Aerial Parts of Peganum nigellastrum, Chem. Nat. Compd. 2010; 4: 441.

## SUMMARY

### ALKALOIDS OF PEGANUM HARMALA L. AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

**Vachnadze V., Suladze T., Vachnadze N., Kintsurashvili L., Novikova J.**

*Tbilisi State Medical University, I. Kutateladze Institute of Pharmakochemistry, Georgia*

Peganum Harmala L., Peganaceae widely distributed in Georgia. On the basis of chemical analysis of the composition of alkaloids it was found out that the plant contains quinazoline derivatives, among which dominats alkaloid d, 1 peganine:  $C_{11}H_{12}NO_2$ , m.p. 198-99°C ( $CH_3OH$ ). UV,  $\lambda_{max}$  275 (lgε 3,95). In IR-spectrum (KBr) 1625  $cm^{-1}$  ( $-N=C$ ) 3200-370 (OH) $cm^{-1}$ . Mass- spectrum:  $M^+$  171(100%). It was studied the dynamics of accumulation for total alkaloids and d, 1 - peganine: in the budding phase the amount of alkaloids was - 3,71%, d, 1 - peganine 0,07±0,09%; in the phase

of mass flowering the sum of alkaloids - 4,51% ,d, 1 - peganine - 0,1±0,13%; in the phase of ripeness total alkaloids - 3.92%; d,1 - peganine - 0,08±0,1.

The study of specific pharmacological activity showed that the d,1 - peganine similar to peganine at a dose of 30 mg/kg causes a decrease in heart rate by 30±40 beats/min, which is characteristic for anticholinesterases, in parallel with this, a decrease in cholinesterase activity in blood serum has been observed.

**Keywords:** Peganum Harmala L., alkaloids, cholinesterase activity.

## РЕЗЮМЕ

### АЛКАЛОИДЫ PEGANUM HARMALA L. И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

**Вачнадзе В.Ю., Суладзе Т.Ш., Вачнадзе Н.С., Кинцурашвили Л.Г., Новикова Ж.Н.**

*Тбилисский государственный медицинский университет, Институт фармакохимии им. И. Кутателадзе, Грузия*

Peganum Harmala L., сем. Peganaceae широко распространено на территории Грузии. На основании химического исследования состава алкалоидов установлено, что растение содержит хиназолиновые производные, среди которых доминирует алкалоид d, 1 – пеганин:  $C_{11}H_{12}NO_2$ , т.пл. 198-199°C ( $CH_3OH$ ). УФ,  $\lambda_{max}$  275 (lgε 3,95). В ИК - спектре (KBr) 1625  $cm^{-1}$  ( $-N=C$ ) 3200-370 (OH)  $cm^{-1}$ . Масс - спектр:  $M^+$  171(100%). Изучена динамика накопления суммы алкалоидов и d,1 – пеганина: в фазе бутонизации сумма алкалоидов составляет - 3,71% d,1 – пеганин - 0,07±0,09%; в фазе массового цветения сумма – 4,51% d, 1 – пеганин – 0,1±0,13%; в фазе зрелости плодов сумма – 3,92%; d, 1 – пеганин – 0,08±0,1. Изучение специфической фармакологической активности выявило, что алкалоид, аналогично пеганину, в дозе 30 мг/кг в/в вызывает понижение частоты сердечных сокращений на 30-40 уд/мин, свойственное антихолинэстеразным веществам, параллельно с этим, отмечалось понижение активности холинэстеразы в сыворотке крови.

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

### IMAGING OF NEURO-INFLAMMATION: PAST, PRESENT AND FUTURE

Hoehn M.

*In-vivo-NMR Laboratory, Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany*

There is broad consensus of a prominent role for neuro-inflammation as a process in the development of cerebral lesions, in particular of ischemic brain infarct. As this neuro-inflammatory response is understood to progress through several phases, and with varying active partners such as microglia and monocytes/macrophages, it is of great interest to map these dynamic processes to better understand the mechanisms underlying the neuro-inflammatory influence on the lesion evolution and, finally on the patient outcome. In order to realize such a goal, the temporal profile of the activity of the neuro-inflammatory cells must be recorded with non-invasive imaging modalities.

Several years ago, a radioactive tracer for positron-emission tomography (PET) was developed binding to the translocator protein 18 kDa (TSPO), also known as the peripheral benzodiazepine receptor (PBR). TSPO is low in healthy brain but is upregulated in the mitochondria membrane of activated microglia. The best known and best established such PET tracer for TSPO detection is [<sup>11</sup>C]PK11195. This PET tracer has been successfully applied to depict microglia activation, both in experimental animal models and in human patients. For example, the approach has been used in experimental animals for the characterization of the early, acute time window of neuro-inflammation after stroke, but also to monitor the chronic inflammation phase, including secondary neurodegeneration foci such as thalamus, distant from the primary ischemic lesion, and developing only at times much later than the primary stroke event.

There is growing discussion of the interaction between the inflammatory cells and stem cells, grafted intracerebrally with the goal of neuro-regeneration. Here, potential modules for the cell-cell interaction are thought to be cytokines and chemokines, shared by both stem cells and inflammatory cells. Tools have been to be able to image, in a first step, the stem cells in the living brain to compile a temporal profile of the cell dynamics. Thus, stem cells can be labeled with MRI contrast agents (typically iron oxide nanoparticles) in cell culture prior to implantation. This allows stem cell tracking over many weeks, following their migration from the primary graft location to the ischemic tissue target. Combining the MRI approach with bioluminescence imaging of transgenic stem cells expressing luciferase permits to monitor the vitality of the graft live over time.

Transducing stem cells to express imaging reporters under cell specific promotor control further allows to monitor the full range of differentiation phases from undifferentiated stem cells to fully mature neurons in the live animal, thus providing important information to correlate cell dynamics with other patho-mechanisms of both lesion evolution and inflammation response.

The PET approach with the TSPO tracer (cf above) does not allow to discriminate between macrophages infiltrated from the blood and brain resident microglia. Here, labeling approaches similar as those for stem cell tracking allow to distinguish monocytes/macrophages using novel MRI and BLI techniques. With this strategy, influx of monocytes into the cerebral lesion can be surveyed in a longitudinal fashion.

Future developments will be discussed focussing on the challenge to allow different polarization stages of the macrophages and microglia, thus permitting to distinguish between pro-inflammatory and protective state of the inflammatory cells.

#### REFERENCES

1. Boehm-Sturm et al. A multi-modality platform to image stem cell graft survival in the naïve and stroke-damaged mouse brain. 2013; 35: 2218-2226.
2. Hoehn M. et al. Monitoring of implanted stem cell migration in vivo: a highly resolved in vivo magnetic resonance imaging investigation of experimental stroke in rat. Proc. Nat. Acad. Sci. 2002; 99:16267-16272.
3. Rueger M.A. et al. Effects of minocycline on endogenous neural stem cells after experimental stroke. Neuroscience 2012; 215: 174-183.
4. Tennstaedt et al. Human neural stem cell intracerebral grafts show spontaneous early neuronal differentiation after several weeks. Biomaterials 2015; 44:143-154.
5. Vandeputte et al. Bioluminescence imaging of stroke-induced endogenous neural stem cell response. Neurobiology of Disease 2014; 69:144-155.
6. Walberer M. et al. In-vivo detection of inflammation and neurodegeneration in the chronic phase after permanent embolic stroke in rats. Brain Research 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.05.030>

## SUMMARY

### IMAGING OF NEURO-INFLAMMATION: PAST, PRESENT AND FUTURE

**Hoehn M.**

*In-vivo-NMR Laboratory, Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany*

The investigation of dynamic processes with long time profiles can profit from longitudinal noninvasive imaging modalities. In this contribution the potential and limits of in vivo imaging modalities are discussed as regards monitoring neuro-inflammation. Complementary information derived from magnetic resonance

imaging (MRI), positron emission tomography (PET) and bioluminescence imaging (BLI) will be presented.

**Keywords:** Monocytes/macrophages, microglia, stem cells, MRI, PET, bioluminescence imaging.

## РЕЗЮМЕ

### ВИЗУАЛИЗАЦИЯ НЕЙРО-ВОСПАЛЕНИЯ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

**Хёэн М.**

*In-vivo-NMR Лаборатория, Институт Макса Планка по исследованию метаболизма, Кёльн, Германия*

Продольные неинвазивные методы визуализации могут быть особенно полезны при исследовании динамических процессов с долгосрочными профилями. В этом контексте обсуждается потенциал и ограничения использования in vivo визуализации в мониторинге нейро-воспалительного процесса. Представлены дополнительные сведения, полученные из магнитно-резонансной томографии (MRI), позитронно-эмиссионной томографии (PET) и биолуминесценции томографии (BLI).

Существует широкий консенсус в отношении значительной роли нейро-воспалительных процессов в развитии церебральных поражений, в частности, ишемического инфаркта головного мозга. Так как, в современном представлении, данный нейро-воспалительный ответ прогрессирует поэтапно, и при участии таких различных активных факторов, как микроглии и моноциты/макрофаги, сопоставление этих динамических процессов представляет большой интерес в лучшем понимании механизмов, находящихся в основе нейро-воспалительного влияния на развитие поражения и, наконец, на исход заболевания. Для достижения этой цели, необходимо произвести регистрацию временного профиля активности нейро-воспалительных клеток при помощи неинвазивных методов визуализации.

Несколько лет назад был разработан радиоактивный индикатор для позитронно-эмиссионной томографии (PET), связывающий белок-транслокатор 18 kDa (TSPO), также известный под названием периферического бензодиазепинового рецептора (PBR). В здоровом мозге TSPO низкий, но активируется в митохондриях мембраны активированной микроглии. На сегодняшний день наиболее известная и устоявшаяся модель PET трассера для обнаружения

TSPO является [11C] PK11195. Данный PET трассер успешно применяется для описания активации микроглии, как в экспериментальных моделях на животных, так и в пациентах. Например, подход был использован в экспериментах на животных для определения характеристик как в начальном остром временном промежутке нейро-воспаления после инсульта, так и для динамического исследования хронической фазы воспаления, в том числе таких очагов вторичной нейродегенерации, как таламус, удаленный от зоны начального ишемического поражения, и развивающихся намного позже, чем при первичном случае инсульта.

Всё с большим интересом обсуждается взаимодействие между воспалительными клетками и стволовыми клетками, привитыми интрацеребрально с целью нейро-регенерации. Здесь потенциальными модулями межклеточного взаимодействия считаются цитокины и хемокины, разделяемые и стволовыми, и воспалительными клетками. На первой стадии инструментарий позволил получить изображение стволовых клеток в живом мозге и составить временной профиль динамики клеток. Таким образом, стволовые клетки могут быть помечены MRI-контрастным веществом (обычно наночастицами оксида железа) в культуре клеток до имплантации. Это позволяет отслеживать стволовые клетки в течение многих недель, следуя их миграции от основного очага имплантации до ишемической ткани. Сочетание метода MRI с биолуминесцентной визуализацией трансгенных стволовых клеток, экспрессирующих люциферазы позволяет вести мониторинг жизнеспособности трансплантата в реальном времени. Трансдукция стволовых клеток, с целью получения изображения репортеров под контролем специфического промотора клеток, дополнительно

позволяет контролировать полный спектр фаз дифференцировки - от недифференцированных стволовых клеток до зрелых нейронов в экспериментальном животном, обеспечивая тем самым важную информацию, касающуюся соотношения динамики клеток с другими пато-механизмами развития поражения и воспалительного процесса.

PET подход с TSPO индикатором (см. выше) не позволяет дифференцировать между макрофагами, проникшими из крови и макроглии-резидентов мозга. В этом случае

маркировка подобна отслеживанию стволовых клеток, и позволяет выделить моноциты/макрофаги, используя новые методы MRI и BLI. При использовании данной стратегии, приток моноцитов к области поражения может обследоваться в продольном направлении.

Дальнейшее развитие будет обсуждаться с акцентом на задачу, чтобы вызвать различные этапы поляризации макрофагов и микроглии, что позволяет отличить воспалительное состояние от защитный состояния воспалительных клеток.

---

## TARGETING NEUROINFLAMMATION FOR TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE

**Kokaia Z.**

*Stem Cell and Restorative Neurology, Lund Stem Cell Center, University Hospital, Lund, Sweden*

Stroke is the second most common cause of death worldwide and first cause of disability. In Sweden, the total excess direct and indirect cost of stroke is 12 billion SEK. According to the WHO estimates, the number of stroke events in Europe is likely to increase from 1.1 million per year in 2000 to more than 1.5 million per year in 2025 solely because of the demographic changes. Apart from thrombolysis during the first hours after an ischemic stroke, which can be given to only a fraction of patients, no effective treatment to improve functional recovery exists in the post-ischemic phase.

Following stroke in rodents, neural stem/progenitor cells (NSPCs) in the subventricular zone (SVZ) proliferate and generate new neurons, which migrate to the damaged area in the striatum during several months [1,12], become morphologically integrated [13], and seem to be functional (Hou et al., 2008). Stroke-induced neurogenesis is maintained in the aged rat brain [3]. Also in humans, there is evidence for enhanced SVZ cell proliferation and neuroblast formation after stroke [6,8,9]. Stroke leads to inflammation, activation of resident immune cells, microglia, as well as infiltration of immune cells from the blood, including monocytes and lymphocytes. Recent studies indicate that there is a cross-talk between immune cells and brain's own endogenous NSPCs, which determines the efficacy of spontaneous regenerative responses and the mechanism of action as well as the fate and functional integration of NSPCs [7]. Activated microglia and infiltrating immune cells produce pro- and anti-inflammatory mediators which could be detrimental and beneficial, respectively, for cell genesis from endogenous NSPCs [14]. Microglia are located within the neurogenic niches and as well as in the are where newly form cells migrate. Activated microglia and monocyte-derived macrophages

became interesting candidates for modulating post-stroke neurogenesis in injured brain. We have demonstrated increased numbers of activated microglia in ipsilateral SVZ concomitant with neuroblast migration into the striatum at 2, 6, and 16 weeks, with maximum at 6 weeks, following 2 h middle cerebral artery occlusion (MCAO) in rats. In the peri-infarct striatum, numbers of activated microglia peaked already at 2 weeks and declined thereafter. Macrophages in SVZ were resident or originated from bone marrow, with maximum proliferation during the first 2 weeks post-insult. In SVZ, microglia exhibited ramified or intermediate morphology, signifying a downregulated inflammatory profile, whereas amoeboid or round phagocytic microglia were frequent in the peri-infarct striatum. Numbers of microglia expressing markers of antigen-presenting cells (MHC-II, CD86) increased in SVZ but very few lymphocytes were detected. Using quantitative PCR, strong short- and long-term increase (at 1 and 6 weeks postinfarct) of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) gene expression was detected in SVZ tissue. Elevated numbers of IGF-1-expressing microglia were found in SVZ at 2, 6, and 16 weeks after stroke. At 16 weeks, 5% of microglia but no other cells in SVZ expressed the IGF-1 protein, which mitigates apoptosis and promotes proliferation and differentiation of NSPCs. The long-term accumulation of microglia with proneurogenic phenotype in the SVZ implies a supportive role of these cells for the continuous neurogenesis after stroke. However, activated microglia and monocyte-derived macrophages may act on different steps in the formation, maturation and functional integration of the new neurons. It is now highly warranted to explore in more detail to separate the effect of these 2 populations of immune cells. Genetic mice models in which these cells can be selectively ablated seem particularly useful in



this regard. The aim should be to determine how adult neurogenesis could be optimized using modulation of microglia/macrophage function as the therapeutic target. Such knowledge could lead to novel strategies to improve neuronal replacement from endogenous NSPCs in the injured brain.

Factors secreted from activated microglia/macrophage affect properties of NSPCs. We recently showed that inflammation induced by LPS elicits neurogenesis in rat striatum without causing virtually any brain damage. The number of Dcx-positive neuroblasts is similar in stroke-subjected and LPS-injected brains though with higher number of neuroblasts being located closer to the SVZ in latter group. Using high-flux microarray analysis, we found that CXCL-13, among other factors, is upregulated in microglia/macrophages sorted from both LPS-injected and ischemic brains. This upregulation is more pronounced in mononuclear cells from LPS-injected rats. When added to SVZ explant culture, CXCL-13 increases neuroblast migration. Taken together, our results show that inflammation itself can induce neurogenesis in rat striatum, and that CXCL-13 is one of the factors involved in this process.

It is becoming evident that the local immune response is not only detrimental but also takes part in the repair mechanism after ischemic stroke. In order to be beneficial, the local immune response has to be timely resolved, an event requiring an active immune response that involves anti-inflammatory cells. In the brain, recruitment of anti-inflammatory circulating monocyte-derived macrophages is regulated by choroid plexus (CP), as demonstrated in recent studies [2,11]. It was recently reported that stroke can accelerate atherosclerosis by activating the sympathetic nervous system triggering release of hematopoietic stem cells (HSCs). The HSCs are transferred to the spleen where they increase the production of pro-atherogenic monocytes [4]. The same cascade might be initiated by signaling molecules formed at the site of injury and delivered to the bone marrow (BM) via the blood stream. This feedback loop might be a fundamental mechanism for recurrent infarction initial after stroke. Timely interventions modulating monocyte activation and function might, therefore, attenuate atherosclerosis and potentiate regenerative processes in brain and could thus improve long-term outcome in stroke patients and decrease the probability of disease re-occurrence.

It was recently shown that infiltrating monocyte-derived macrophages promote recovery in adult mice subjected to spinal cord and retina injury [10]. We have investigated the role of such macrophages in ischemic stroke. We have subjected mice to stroke and during the first week thereafter given i.p. injections of the anti-CCR2 antibody (MC21) to block the entrance of monocytes into the damaged brain. In support of our hypothesis that monocyte-derived macrophages are important for recovery, the behavioral and morphological analysis revealed that monocyte depletion caused a major decrease of the functional recovery without affecting brain lesion size

An in-depth understanding of the different types of immune cells, the kinetics and characteristics of their recruitment, and their contribution to the local immune response after stroke is crucial to develop new therapeutic strategies aimed at fostering tissue repair and regeneration while at the same time inhibiting any vicious circle leading to tissue destruction.

## REFERENCES

1. Arvidsson A., Collin T., Kirik D., Kokaia Z., Lindvall O. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002; 8: 963-970.
2. Baruch K., Deczkowska A., David E., Castellano J.M., Miller O., Kertser A., Berkutzi T., Barnett-Itzhaki Z., Bezalel D., Wyss-Coray T. et al. Aging. Aging-induced type I interferon response at the choroid plexus negatively affects brain function. *Science* 2014; 346: 89-93.
3. Darsalia V., Heldmann U., Lindvall O., Kokaia Z. Stroke-induced neurogenesis in aged brain. *Stroke* 2005; 36: 1790-1795.
4. Dutta P., Courties G., Wei Y., Leuschner F., Gorbatov R., Robbins C.S., Iwamoto Y., Thompson B., Carlson A.L., Heidt T. et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. *Nature* 2012; 487: 325-329.
5. Hou S.W., Wang Y.Q., Xu M., Shen D.H., Wang J.J., Huang F., Yu Z., Sun F.Y. Functional integration of newly generated neurons into striatum after cerebral ischemia in the adult rat brain. *Stroke* 2008; 39: 2837-2844.
6. Jin K., Wang X., Xie L., Mao X.O., Zhu W., Wang Y., Shen J., Mao Y., Banwait S., Greenberg D.A. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13198-13202.
7. Kokaia Z., Martino G., Schwartz M., Lindvall O. Cross-talk between neural stem cells and immune cells: the key to better brain repair? *Nat Neurosci* 2012; 15: 1078-1087.
8. Macas J., Nern C., Plate K.H., Momma S. Increased generation of neuronal progenitors after ischemic injury in the aged adult human forebrain. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 2006; 26: 13114-13119.
9. Marti-Fabregas J., Romaguera-Ros M., Gomez-Pinedo U., Martinez-Ramirez S., Jimenez-Xarrie E., Marin R., Marti-Vilalta J.L., Garcia-Verdugo J.M. Proliferation in the human ipsilateral subventricular zone after ischemic stroke. *Neurology* 2010; 74: 357-365.
10. Shechter R., London A., Varol C., Raposo C., Cusimano M., Yovel G., Rolls, A., Mack M., Pluchino S., Martino G. et al. Infiltrating blood-derived macrophages are vital cells playing an anti-inflammatory role in recovery from spinal cord injury in mice. *PLoS* 2009; Med 6, e1000113.
11. Shechter R., Miller O., Yovel G., Rosenzweig N., London A., Ruckh J., Kim K.W., Klein E., Kalchenko V., Bendel P. et al. Recruitment of beneficial M2 macrophages to injured spinal cord is orchestrated by remote brain choroid plexus. *Immunity* 2013; 38: 555-569.
12. Thored P., Arvidsson A., Cacci E., Ahlenius H., Kallur T., Darsalia V., Ekdahl C.T., Kokaia Z., Lindvall O. Persistent

production of neurons from adult brain stem cells during recovery after stroke. *Stem Cells* 2006; 24: 739-747.

13. Yamashita T., Ninomiya M., Hernandez Acosta P., Garcia-Verdugo J.M., Sunabori T., Sakaguchi M., Adachi K., Kojima T., Hirota Y., Kawase T. et al. Subventricular zone-derived neuroblasts migrate and differentiate into mature neurons in the post-stroke adult striatum. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2006; 26: 6627-6636.

14. Ziv Y., Ron N., Butovsky O., Landa G., Sudai E., Greenberg N., Cohen H., Kipnis J., Schwartz M. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat Neurosci* 2006; 9: 268-275.

## SUMMARY

### TARGETING NEUROINFLAMMATION FOR TREATMENT OF ISCHEMIC STROKE

**Kokaia Z.**

*Stem Cell and Restorative Neurology, Lund Stem Cell Center, University Hospital, Lund, Sweden*

Ischemic stroke is a major cause of adult disability. Stroke-induced brain damage is accompanied by inflammation – activation of resident microglia and infiltration of blood-circulating monocytes. The effect of these cells on neuro-plasticity and recovery after stroke could be detrimental as well as beneficial. The future challenge is to understand the mechanisms of action of immune cells on cellular plasticity occurring in post-stroke brain and divert them towards support of functional recovery.

**Keywords:** stroke, neurogenesis, neuroinflammation, plasticity, functional recovery.

## РЕЗЮМЕ

### НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

**Коккиа З.**

*Стволовые клетки и восстановительная неврология, Центр стволовых клеток в Ланд, Университетская больница, Ланд, Швеция*

Инсульт является второй по распространенности причиной смертности и первостепенной причиной инвалидности в мире. Повреждение мозга, вызванное инсультом, сопровождается воспалением - активацией микроглии и инфильтрацией моноцитов. Эффект этих клеток на нейро-пластичность и восстановительные функции после инсульта может оказаться как отрицательным, также и выгодным. Задача на будущее - понять механизмы воздействия иммунных клеток на клеточную пластичность

в пост-инсультном состоянии мозга и отвлечь их на поддержку функционального восстановления.

Помимо тромболизиса, который может быть произведен только части пациентов в течение первых часов после ишемического инсульта, эффективного лечения в пост-ишемической фазе, улучшающего функциональное восстановление не существует.

Инсульт приводит к воспалению, активации иммунокомпетентных клеток-резидентов, микроглии, а также инфильтрации иммунных клеток - моноцитов и лимфоцитов - из крови. Активированные микроглии и инфильтрирующие из крови иммунные клетки производят воспалительные и противовоспалительные медиаторы, которые могут принести пользу, но и нанести ущерб генезису клеток из эндогенных НСПК (Зив и соавт., 2006). Активированные микроглии и макрофаги, сформированные из моноцитов стали кандидатами для модуляции постинсультного нейрогенеза в поражённом мозге. Нами продемонстрировано увеличение числа активированных микроглии в ипсилатеральной СВЗ, одновременно с миграцией нейробластов в полосатом теле на вторую, шестую и шестнадцатую недели, при максимуме достигающем на шестую неделю, после 2 ч окклюзии средней мозговой артерии (ОСМА) у крыс.

Методом количественного ПЦР-теста в ткани СВЗ было обнаружено сильно выраженное кратковременное и долгосрочное (на первую и шестую недели после инсульта) увеличение экспрессии гена инсулин-подобного фактора роста-1 (IGF-1). Присутствие повышенного количества микроглий, экспрессирующих IGF-1, было обнаружено в СВЗ на вторую, шестую и шестнадцатую недели после инсульта. На 16-ю неделю, только 5% микроглии в СВЗ экспрессировали IGF-1 белок, который уменьшает апоптоз и способствует пролиферации и дифференцированию НСПК. Предполагаем, что долгосрочное накопление микроглии с нейроген способствующим фенотипом в СВЗ, указывает на вспомогательную роль этих клеток в непрерывном нейрогенезе после инсульта. В настоящее время представляется весьма оправданным более подробное изучение, с целью разделения эффекта двух популяций данных иммунных клеток. Необходимо поставить целью определение, как можно оптимизировать нейрогенез взрослого организма с помощью модуляции функции микроглии/макрофагов в лечебной тактике. Такая информация может привести к новым стратегиям усовершенствования замены нейронов из эндогенных НСПК в повреждённом головном мозге.

Становится очевидным, что местный иммунный ответ не только приносит вред, но также принимает участие в механизме восстановления после ишемического инсульта. Чтобы иметь положительное воздействие,

местный иммунный ответ должен быть своевременным и активным, с подключением противовоспалительных клеток. Своевременные меры, модулирующие активацию и функции моноцитов, могут предотвратить атеросклероз и улучшить регенеративные процессы в мозге и, таким образом улучшить долгосрочный результат у пациентов, перенесших инсульт и снизить вероятность повторного заболевания.

Фундаментальное понимание различных типов иммунных клеток, кинетики и характеристики их мобилизации, а также их вклада в развитие местного иммунного ответа при инсульте, очень важно для развития новых лечебных стратегий, направленных на содействие восстановлению тканей и регенерации, и в то же время на предотвращение возникновения порочного круга, ведущего к разрушению тканей.

---

## THE THERAPEUTIC ROLE OF NEURAL STEM CELLS IN INFLAMMATORY DEMYELINATING BRAIN DISORDERS

Martino G.

*Institute of Experimental Neurology (INSpe), Division of Neuroscience, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy*

Although the central nervous system (CNS) has been considered for years as a 'perennial' tissue, it is now becoming clear that reparative regeneration occurs in chronic inflammatory demyelinating disorders of the CNS.

However, this process is not robust enough to promote a functional and stable recovery of the CNS architecture. To overcome this regenerative impotence, since early seventies, cell-based transplantation therapies have been envisaged as a promising tool for restoring tissue damage within CNS. Initially, different types of lineage-restricted cells of the neural type have been transplanted into rodents affected by genetic, chemical or autoimmune experimental CNS disorders. However, these approaches have shown serious limitations. In particular, lineage-restricted neural cells show limited growth and expansion characteristics *in vitro* and, once transplanted (*in vivo*), promote repair only within restricted CNS areas close to the transplantation site. More recently, stem and progenitor cells of neural and mesenchymal origin have been considered as a cell-based therapeutic tool owing to their intrinsic unlimited self-renewal and migratory capacities as well as their ability to differentiate into different cell lineages. The results, mainly obtained in experimental models of chronic inflammatory disorders, consistently challenge the sole and limited view that such cells may therapeutically work exclusively throughout cell replacement. As a matter of fact, undifferentiated stem cells can also promote CNS repair via the release – at the site of tissue damage but also in immune-relevant bodily organs (e.g. lymph nodes) – of a milieu of neuroprotective molecules (e.g. immunomodulatory substances, neurotrophic growth factors, stem cell regulators) whose release is temporally and spatially orchestrated by environmental needs. Thus, the concept of stem cell therapeutic plasticity is now emerging and refers to the capacity of somatic stem cells to adapt their fate and

function(s) to specific environmental needs, including those occurring in the CNS as a result of different pathological conditions. The exact knowledge and the potential impact of non-conventional stem cell-mediated therapeutic mechanisms might result, in certain circumstances, in more efficacious curative alternatives. However, we need to confront with still unsolved and challenging questions regarding the best way to tightly control and regulate *in vivo* the different/articulated, but also potentially divergent, therapeutic stem cell-mediated functions.

### REFERENCES

1. Pluchino S, et al. Injection of adult neurospheres induce clinical recovery in a chronic model of multiple sclerosis. *Nature* 2003;422:688-694.
2. Pluchino S, et al. Neurosphere-derived multipotent precursors promote neuroprotection by an immunomodulatory mechanism. *Nature* 2005;436:266-271.
3. Martino G, et al. The therapeutic potential of neural stem cells. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006;7:395-406.
4. Bacigaluppi M, et al. Delayed post-ischemic neuroprotection following systemic neural stem cell transplantation involves multiple mechanisms. *Brain* 2009;132:2239-2251.
5. Cusimano M, et al. Transplanted NPCs instruct phagocytes to remodel the injured spinal cord tissue. *Brain* 2012;135:447-460.
6. Kokaia Z, et al. Cross-talk between neural stem cells and immune cells: the key to better brain repair? *Nat. Neurosci.* 2012;15:1078-1087.
7. Laterza C, et al. iPSC-derived neural precursors exert a neuroprotective role in immune-mediated demyelination via the secretion of leukemia inhibitory factor. *Nat. Commun.* 2013;4:2597.

## SUMMARY

### THE THERAPEUTIC ROLE OF NEURAL STEM CELLS IN INFLAMMATORY DEMYELINATING BRAIN DISORDERS

**Martino G.**

*Institute of Experimental Neurology (INSpe), Division of Neuroscience, San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy*

In inflammatory brain disorders neural stem cells, once *in-vivo* transplanted, promote tissue healing via a plastic therapeutic mechanism of action based on the *in-situ* release of immunomodulatory and/or neurotrophic molecules.

**Keywords:** neural stem cell, inflammation, therapeutic plasticity.

## РЕЗЮМЕ

### ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕЙРАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

**Мартино Дж.**

*Институт экспериментальной нейрологии (INSpe), отдел нейробиологии, Научный институт св. Сан Раффаэле, Милан, Италия*

В течение многих лет центральная нервная система (ЦНС) рассматривалась как «постоянная» ткань, однако на сегодняшний день становится ясно, что при хронических воспалительных демиелинизирующих заболеваниях ЦНС возникает репаративная регенерация.

Однако, этот процесс недостаточно силен, чтоб способствовать функциональному и стабильному восстановлению архитектуры ЦНС. Для преодоления этой регенеративной импотенции с начала семидесятых годов двадцатого века многообещающим методом восстановления повреждённых тканей ЦНС считается

терапия с помощью трансплантации клеток. Вначале различные типы лилиеспецифических нервных клеток были трансплантированы грызунам с генетическими, химическими, или аутоиммунными экспериментальными повреждениями ЦНС. Однако такой подход показал серьёзные ограничения. В частности, лилиеспецифические нервные клетки проявили ограниченную способность к росту и развитию *in vitro* и, однажды трансплантированные (*in vivo*), способны вызвать восстановление только в пределах ограниченного участка ЦНС, расположенного вблизи к трансплантату. Совсем недавно стволовые и прогениторные клетки нервного и мезенхимального происхождения рассматривались в качестве терапевтического инструмента благодаря свойственным им способностям неограниченного самообновления, миграционным способностям, а также способности адаптироваться в различных лилиеспецифических клетках. Результаты, полученные, в основном, в экспериментальных моделях хронического воспалительного расстройства, систематически ставят под сомнение, что такие клетки способны оказывать терапевтическое действие исключительно замещением клетки. По существу, недифференцированные стволовые клетки могут вызвать восстановление ЦНС через высвобождение нейропротекторных молекул (например, иммуномодуляторных веществ, нейротрофических факторов роста, регуляторов стволовых клеток), которое по времени и пространству вызвано нуждами окружающей среды как в месте повреждения ткани, так и в иммунно-релевантных органах (например, лимфатических узлах). Таким образом, зарождающаяся концепция терапевтической пластичности стволовых клеток заключается в способности соматических стволовых клеток адаптировать свою функцию специфическим потребностям окружающей среды, включая те, которые происходят в ЦНС в результате различных патологических процессов. Точное знание и потенциальное влияние нестандартных клеточно-опосредованных терапевтических механизмов может привести, в определённых случаях, к более эффективным лечебным альтернативам. Однако, необходимо решить задачу наилучшего контроля и регулирования *in vivo* различных опосредованных стволовыми клетками терапевтических функций.



## AUTOANTIBODIES CAUSING REVERSIBLE INFLAMMATORY BRAIN DISEASE

Vincent A.

*Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, OX3 9DU, UK*

In the 1970s, myasthenia gravis was shown to be caused by antibodies to acetylcholine receptors (AChRs), and these seminal findings have helped lead the way to the recognition and treatment of other antibody-mediated diseases of the peripheral, autonomic and central nervous systems.

In the 1990s, antibodies to voltage-gated calcium channels were identified in the Lambert Eaton syndrome, and antibodies to shaker type voltage-gated potassium channels (VGKCs) in acquired neuromyotonia, a condition caused by peripheral nerve hyperexcitability that leads to muscle fasciculations, cramps and pain. Somewhat surprisingly, the VGKC antibodies were also identified in central nervous system disorders, particularly limbic encephalitis (memory loss, sleep disorders and seizures) but this was explained by the fact that the antibodies turned out to be directed at proteins that form part of VGKC complexes in situ. The two principal proteins help localise (CASPR2) and modify (LGII) potassium channel function. Patients with CASPR2 antibodies often have Morvan's syndrome with insomnia, autonomic dysfunction as well as a combination of muscle weakness and peripheral nerve hyperexcitability. Neuropathic-type pain is common, and a proportion of patients have thymomas and sometimes a preceding history of myasthenia.

Patients with LGII antibodies have a limbic encephalitis often preceded by faciobrachial dystonic seizures; a recently described epilepsy which presents as brief dystonic movements of one arm and unilateral face, lasting only seconds and very frequent (up to 200 per day). They can be preceded by an aura, and may be associated with loss of consciousness but usually the patient is aware during the events. These seizures are very steroid-responsive and their treatment may prevent development of limbic encephalitis subsequently. Other antibodies that are found in patients with limbic encephalitis or related seizure disorders are against AMPA, GABAB, GABAA receptors or DPPX.

Other antibodies bind directly to CNS ligand-gated receptors. Antibodies to NMDA receptors (NR1 principally) are found mainly in younger patients, often women and small children, who have a severe encephalopathy with movement disorders. Ovarian teratomas are common among young adult women but rare in other age groups. These patients improved following immunotherapies that include first line (steroids, plasma exchange, intravenous immunoglobulins) followed by second line (cyclophosphamide, rituximab) in many cases. The improvements are very convincing but are often slow and long-term stay in high dependency care is common. A recent finding is the presence of these

antibodies during relapses in children following herpes simplex viral encephalitis.

Antibodies to glycine receptors are associated with extreme rigidity and brainstem disturbance which can be life threatening. This is called progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus or PERM. Respiratory involvement and autonomic disturbance are common and may be responsible for sudden deaths. Clinically the spectrum is expanding to include occasional patients with demyelination or limbic encephalitis. DPPX antibodies have been identified in a few patients with a related disorder.

Importantly, each of the antibodies described above bind to extracellular epitopes on the target proteins and there is growing evidence of their pathogenicity. From the bedside perspective, the conditions, although rare, can now be diagnosed regularly by serological tests and the patients treated with immunotherapies which lead to substantial improvement.

The ability of the immune system to recognise both peripheral and central ion-channels and receptors or related proteins is proving a challenging but exciting area of clinical neurology.

### REFERENCES

#### *Adult patients*

1. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, Zuliani L, Watanabe O, Lang B, Buckley C, Vincent A. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol.* 2012; 72(2):241-55.
2. Irani SR, Stagg CJ, Schott JM, Rosenthal CR, Schneider SA, Pettingill P, Pettingill R, Waters P, Thomas A, Voets NL, Cardoso MJ, Cash DM, Manning EN, Lang B, Smith SJ, Vincent A, Johnson MR. Faciobrachial dystonic seizures: the influence of immunotherapy on seizure control and prevention of cognitive impairment in a broadening phenotype. *Brain.* 2013; 136(Pt 10):3151-62.
3. Carvajal-González A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, Lang B, Pettingill P, Carr A, Sheerin UM, Press R, Lunn MP, Lim M, Maddison P, Meinck HM, Vandenberghe W, Vincent A. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain.* 2014; 137(Pt 8):2178-92.
4. Pettingill P, Kramer HB, Coebergh JA, Pettingill R, Maxwell S, Nibber A, Malaspina A, Jacob A, Irani SR, Buckley C, Beeson D, Lang B, Waters P, Vincent A. Antibodies to GABAA receptor  $\alpha 1$  and  $\gamma 2$  subunits: Clinical and serologic characterization. *Neurology* 2015; Jan 30.
5. Irani SR, Gelfand JM, Al-Diwani A, Vincent A. Cell-surface central nervous system autoantibodies: clinical relevance and emerging paradigms. *Ann Neurol.* 2014; 76(2):168-84.

6. Vincent A, Bien CG, Irani SR, & Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol.* 2011; 10(8):759-772.

7. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens-pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol.* 2012; 8(7): 380-390.

#### Children

8. Wright S, Hacohen Y, Jacobson L, Agrawal S, Gupta R, Philip S, Smith M, Lim M, Wassmer E, Vincent A. N-methyl-D-aspartate receptor antibody-mediated neurological disease: results of a UK-based surveillance study in children. *Arch Dis Child.* 2015.

9. Hacohen Y, Deiva K, Pettingill P, Waters P, Siddiqui A, Chretien P, Menson E, Lin JP, Tardieu M, Vincent A, Lim MJ. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov Disord.* 2014 Jan;29(1):90-6.

10. Hacohen Y, Absoud M, Hemingway C, Jacobson L, Lin JP, Pike M, Pullaperuma S, Siddiqui A, Wassmer E, Waters P, Irani SR, Buckley C, Vincent A, Lim M. NMDA receptor antibodies associated with distinct white matter syndromes. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2014; 1(1):e2.

#### SUMMARY

#### AUTOANTIBODIES CAUSING REVERSIBLE INFLAMMATORY BRAIN DISEASE

**Vincent A.**

*Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, OX3 9DU, UK*

Antibody-mediated diseases of the peripheral, autonomic and central nervous systems were analysed. It was found that immunotherapy leads to substantial improvement. The ability of the immune system to recognise both peripheral and central ion-channels and receptors or related proteins is proving a challenging but exciting area of clinical neurology.

**Keywords:** autoantibodies, inflammatory brain disease, myasthenia gravis, voltage-gated channel, antibodies.

#### РЕЗЮМЕ

#### АУТОАНТИТЕЛА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ОБРАТИМЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГА

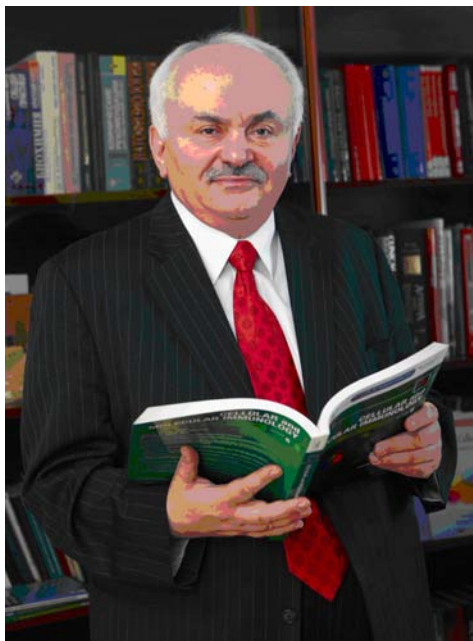
**Винсент А.**

*Оксфордский университет, департамент клинической неврологии Наффилда, Англия*

В 1970 году было установлено, что астенический бульбарный паралич вызывается антителами к ацетилхолиновым рецепторам (AChRs). Эти основополагающие данные способствовали выявлению и лечению других антитело-

опосредованных заболеваний периферической, автономной и центральной нервной систем. В 1990-х годах антитела к потенциал-зависимым кальциевым каналам были идентифицированы при синдроме Итона-Ламберта, а антитела к калиевым каналам, генерирующим различные токи типа Shaker (VGKC) - при приобретённой нейромиотонии (состояние, вызванное сверхвозбудимостью периферического нерва, которое ведет к мышечной фасцикуляции, судорогам и боли). Антитела VGKC были обнаружены также при расстройствах центральной нервной системы, конкретно при лимбическом энцефалите (потеря памяти, нарушение сна, судороги), которые, как оказалось, управляются протеинами, составляющие часть комплекса VGKC in situ. Два основных белка помогают локализовать (CASPR2) и видоизменять (LGI1) функцию калиевого канала. Пациенты с антителами CASPR2 часто встречаются при синдроме Морвана с бессонницей, автономной дисфункцией, а также комбинацией мышечной слабости и периферической гипервозбудимостью периферического нерва. Пациенты с антителами LGI1 имеют лимбический энцефалит, часто с предшествующими фациобрехиальными дистоническими судорогами. Этим явлениям могут предшествовать аура и потеря сознания, но обычно пациент осознает, что с ним происходит. Эти судороги стероидзависимы и их лечение может существенно предотвратить развитие лимбического энцефалита. Антитела к NMDA рецепторам (в основном, NR1) обнаружены у более молодых пациентов, часто женщин и маленьких детей с тяжёлой формой энцефалопатии и расстройством движений. Тератомы яичников обычно встречаются у молодых женщин, однако редки в других возрастных группах. Улучшение у этих пациентов наступает после иммунотерапии. Улучшение - очень обнадеживающее, но медленное и требует длительного ухода. К последним достижениям учёных относится выявление наличия этих антител при рецидивах у детей после герпетического энцефалита. Антитела к глициновым рецепторам ассоциируются с опасной для жизни ригидностью и поражением стволовой области мозга, что является прогрессирующим энцефаломиелитом с ригидностью и миоклонусом или PERM. Вовлечение респираторного тракта и аутоиммунные нарушения обычны и могут быть причиной смерти. Клинический спектр расширяется и в редких случаях включает пациентов с демиелинизацией или лимбическим энцефалитом. У небольшого числа пациентов с сопутствующими расстройствами выявлены DPPX антитела. Что весьма важно - каждый из описанных выше антител, привязан к внеклеточным эпитопам белков-мишеней; существует высокая вероятность их патогенности. Лежачих больных теперь можно диагностировать регулярно с помощью серологических тестов. Иммунотерапия пациентов приводит к существенным улучшениям. Способность иммунной системы распознавать оба (периферический и центральный ионный) каналы и рецепторы или связанные с ними белки, является сложной, но увлекательной областью клинической неврологии.

## Ревазу Исмаиловичу Сепиашвили 60 лет



24 января 2015 года исполнилось 60 лет со дня рождения Реваза Исмаиловича Сепиашвили - признанного во всем мире ученого, одного из ведущих специалистов в области иммунологии и аллергологии, иммунофизиологии и иммунореабилитологии, Президента Всемирной организации по иммунопатологии, Президента Союза аллергологов и иммунологов СНГ, Президента Союза физиологических обществ стран СНГ, Президента Грузинской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, директора Института иммунофизиологии в Москве и Национального института аллергологии, астмы и клинической иммунологии Национальной Академии наук Грузии в Цхалтубо, заведующего кафедрой аллергологии и иммунологии Российского университета дружбы народов, доктора медицинских наук, профессора, академика Академии наук Грузии. Р.И. Сепиашвили родился в семье служащих. В 1971 году окончил среднюю школу в Кутаиси и поступил на первый курс лечебного факультета Кубанского медицинского института им. Красной Армии в Краснодаре. С 1978 по 1982 гг. учился в заочной аспирантуре и одновременно работал в должности младшего, а затем старшего научного сотрудника кафедры патофизиологии этого института, возглавляемой профессором Ростиславом Борисовичем Цынкаловским. С 1984 года Р.И. Сепиашвили возглавил организованный им Иммунологический центр в Цхалтубо. В ноябре 1989 года Р.И. Сепиашвили успешно провел I Всесоюзный съезд иммунологов в Сочи (Дагомысе), на котором он по предложению академика Р.В. Петрова был избран членом Правления, Президиума и Вице-президентом Всесоюзного научного общества иммунологов.

Р.И. Сепиашвили является инициатором создания в 1990 году в Цхалтубо Научно-исследовательского института аллергологии и клинической иммунологии Академии наук Грузии, который под его руководством за 25 лет стал одним из ведущих научных учреждений.

В 1995 году по инициативе Р.И. Сепиашвили и при поддержке Московского Правительства в Москве был организован Институт иммунофизиологии, директором которого по настоящее время он является.

Вся научная деятельность Р.И. Сепиашвили связана с изучением различных механизмов физиологии иммунной системы и научному обоснованию постулата о том, что «иммунная система является одной из главных физиологических регулирующих систем организма, обеспечивающих поддержание генетического постоянства его внутренней среды».

В 1982 году Р.И. Сепиашвили успешно защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему: «Характеристика и механизмы развития ранней фагоцитарной реакции нейтрофильных лейкоцитов по данным филогенеза и неонатального онтогенеза». В 1989 году в Институте иммунологии МЗ РФ им была защищена диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук; в 1990 году в возрасте 35 лет ВАКом СССР ему присвоено звание профессора.

Одним из главных направлений научной деятельности академика Р.И. Сепиашвили является изучение физиологических основ иммунной системы мозга и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ).

Исследования Р.И. Сепиашвили, проведенные совместно с профессором Ю.А. Малашиха, привели к обнаружению в спинномозговой жидкости (СМЖ) иммунокомпетентных лимфоцитов, их субпопуляций и иммуноглобулинов разных классов, чем была заложена основа новому иммунофизиологическому направлению в исследованиях СМЖ.

Впервые ими была выдвинута гипотеза об автономности иммунной системы мозга. Полученные клинико-экспериментальные данные использованы в написании руководства «Нейроиммунопатология».

Научные исследования Р.И. Сепиашвили (1984–1999) заложили основу совершенно нового направления медицинской науки - иммунореабилитологии, основоположником и признанным лидером которой он является. Используя собственный фактический научный материал и данные литературы о физиологических особенностях иммунной системы, им разработаны и обоснованы принципиально новый комплексный подход к лечению больных с нарушенной функцией иммунной системы, имеющих склонность к хроническому рецидивирующему течению, а также основные принципы, подходы и методы



иммунореабилитации с учетом иммунопатогенетических особенностей заболевания. Р.И. Сепиашвили дал определение иммунореабилитологии как науки, изучающей процессы и механизмы восстановления функциональной активности иммунной системы до физиологической нормы под воздействием комплекса лечебно-профилактических системных мероприятий (как медикаментозных, включая лекарственные иммуномодуляторы, так и немедикаментозных) для достижения полного выздоровления больного (при остром течении болезни) или стойкой клинико-иммунологической ремиссии при исчезновении или минимализации рецидивов (при хронической ее форме).

Это направление имело широкое практическое внедрение в различных странах мира, где были созданы и активно функционируют Центры иммунореабилитации, в деятельности которых используются принципы иммунореабилитации, заложенные в фундаментальных исследованиях Р.И. Сепиашвили.

В 2001 году Р.И. Сепиашвили впервые дает определение понятию «иммунотропные препараты»; разработаны показания и противопоказания, а также рекомендации по их использованию, предложена первая классификация иммунотропных препаратов, удобная для практического применения.

Р.И. Сепиашвили и его учениками проведены научные исследования по изучению физиологии дыхательной системы и патогенетических механизмов развития одной из самых распространенных как среди взрослых, так и среди детей болезней – бронхиальной астмы и других хронических неспецифических заболеваний легких.

Результаты исследований легли в основу монографий и многотомных руководств, изданных на английском языке в известных и престижных издательствах мира «Monduzzi Editore» и «OxfordPress»:

- «Asthma: From Genes to Clinical Management»(2003);
- «Advances in Research & Management of Asthma and COPD» (2004);
- «New Horizons in Allergy, Asthma and Immunology» (2009);
- «Advances in Allergy, Asthma & Immunology:From Basic Science to Clinical Management» (2010);
- «Allergy, Asthma & Immunology:From Genes to Clinical Application» (2011);
- «Allergy, Asthma & Immunophysiology:From Basic science to Clinical Application» (2012);
- «Allergy, Asthma & Immunophysiology:From Basic Science to Clinical Management» (2013);
- «Allergy, Asthma & Immunophysiology:From Gene to Clinical Management» (2014);
- «Asthma: Comorbidities, Coexisting Condsitions & Differential Diagnosis» (2014).
- «Allergy, Asthma & Immunophysiology:Recent Advances in Understanding and Management» (2015).

Под редакцией Р.И. Сепиашвили изданы: «Руководство по лечению и профилактике астмы» (GINA-2000), «Лечение аллергического ринита и его влияние на астму» (ARIA-2003), «Карманное руководство по лечению и профилактике бронхиальной астмы у детей» (GINA-2003), «Краткий справочник по лечению и профилактике бронхиальной астмы» (GINA-2007), «Краткий карманный справочник по диагностике и лечению аллергического ринита» (ARIA-2007), «Белая книга WAO по аллергии» (2011), «Краткое руководство «Анафилаксия» (2014).

Как один из ведущих международных экспертов по астме, Р.И. Сепиашвили был включен в рабочую экспертную группу Международного Олимпийского комитета «Астма и спорт», первое заседание которого состоялось в Монте-Карло в апреле 2002 года. В составе экспертной группы Всемирной организации по аллергии (WAO) он участвовал в разработке и публикации основополагающего руководства по сублингвальной специфической иммунотерапии (2009).

Р.И. Сепиашвили опубликовано более 460 научных работ в отечественной и зарубежной периодической печати, издано множество учебно-методических и клинических рекомендаций для студентов, врачей и биологов. Им написаны первая в СССР монография по СПИДу (1987), учебное руководство по иммунологии. Под его редакцией изданы 28 монографий, учебных пособий, научных трудов по проблемам физиологии и патологии иммунной системы, в том числе за последние годы вышли в свет: «Основы физиологии иммунной системы», «Нейроиммунопатология», «Физиология естественных киллеров», «Физиология иммунной системы». Р.И. Сепиашвили автор научного открытия и нескольких изобретений.

Р.И. Сепиашвили активно участвует в подготовке высококвалифицированных научных кадров. По его инициативе в 2005 году основана кафедра аллергологии и иммунологии Российского университета дружбы народов, заведующим которой он является со дня ее основания. По его инициативе в РУДН была открыта аспирантура и докторантура по специальности «Аллергология и иммунология», а в 2014 году были утверждены «Программа по аспирантуре» и «Стандарт по клинической ординатуре» по указанной специальности. На кафедре проходят первичную переподготовку врачи, биологи и медсестры по трем специальностям: «Аллергология и иммунология», «Пульмонология» и «Клиническая лабораторная диагностика».

Более 10 лет Р.И. Сепиашвили является председателем диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций при РУДН по специальностям:

- 14.01.10 -«Кожные и венерические болезни»
- 14.03.09 - «Клиническая иммунология, аллергология».



Под руководством Р.И. Сепиашвили подготовлено и защищено 10 докторских и 22 кандидатских диссертаций. Активную научную и педагогическую работу Р.И. Сепиашвили сочетает с не менее активной научно-организационной деятельностью.

Он внес значительный вклад в признание отечественной аллергологии и иммунологии в международном сообществе. Под его руководством во всех странах СНГ были созданы Республиканские и национальные научные общества иммунологов, аллергологов и иммунореабилитологов, многие из которых, благодаря усилиям и рекомендациям академика Р.И. Сепиашвили, стали членами Европейских и Всемирных обществ (Азербайджанское, Украинское, Грузинское, Белорусское, Молдавское, Армянское).

В 1999 году Р.И. Сепиашвили избран председателем Союза аллергологов и иммунологов СНГ, а в декабре 2002 года – президентом Всемирной организации по иммунопатологии. В июле 2003 г. он избран членом Исполкома Всемирной ассоциации по астме. В 2003 г. Р.И. Сепиашвили стал одним из инициаторов создания, вице-президентом и исполнительным директором Союза физиологических обществ стран СНГ, Президентом которого был избран в 2011 году. В 2010 году он был избран Президентом Грузинской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов. С 2004 г. Р.И. Сепиашвили является членом Президиума Российского научного общества иммунологов и членом бюро Центрального Совета Всероссийского физиологического общества им. И.П. Павлова.

В знак признания его заслуг и научных достижений академику Р.И. Сепиашвили присвоено звание почетного профессора Краснодарского, Тбилисского, Новосибирского, Ростовского, Кишиневского, Тюменского, Алматинского, Астраханского и Челябинского медицинских университетов, Батумского университета.

В 2002 году в возрасте 47 лет Р.И. Сепиашвили был избран академиком Академии Наук Грузии.

Р.И. Сепиашвили является членом ведущих международных научных обществ (АСААИ, ААААИ, АССРАТ, S, EAACI, IUIS, EFIS, ERS, FOCIS, WAO), а также действительным членом Вашингтонской и Нью-Йоркской академий наук.

В 2003 году он был избран первым среди отечественных ученых почетным членом Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии (*Fellow of the American Academy Allergy, Asthma & Immunology* - FAAAI), а в 2009 году – почетным членом Американского колледжа торакальных докторов (*Fellow of the American College Chest Physicians* - FACCP).

В 2011 году Р.И. Сепиашвили был избран почетным членом Американского колледжа Аллергии, Астмы и Иммунологии (*Fellow of the American College Allergy, Asthma & Immunology* (FACAAI) и Золотым членом Европейского респираторного общества (ERS).

На протяжении многих лет Р.И. Сепиашвили является экспертом Всемирной организации здравоохранения, а с 2003 по 2013 годы был членом экспертного совета ВАК РФ.

Р.И. Сепиашвили — основатель и главный редактор пяти научных журналов:

– «*International Journal on Immunorehabilitation*», издаваемого на русском и английском языках с 1994 года;

– «*Аллергология и иммунология*» с 2000 года;

– «*Астма*» с 2000 года;

(решением ВАК Министерства образования и науки РФ все указанные журналы включены в список изданий, в которых ВАК рекомендует публиковать основные результаты работ по кандидатским и докторским диссертациям, и рецензируются в РИНЦ);

– «*Вестник Союза физиологических обществ стран СНГ*» с 2011 года.

По инициативе Р.И. Сепиашвили совместно с Всемирной организацией по аллергии с 2005 года издается «*Journal Allergy and Clinical Immunology International (Journal of the World Allergy Organization)*» на русском языке, главным редактором которого он является.

Кроме того, Р.И. Сепиашвили в 2001 году был приглашен главным редактором одного из авторитетных журналов издательства «Elsevier» – «*Clinical and Applied Immunology Reviews*».

Р.И. Сепиашвили является членом редакционной коллегии ряда отечественных и зарубежных журналов: «*Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*», «*Российский иммунологический журнал*», «*Иммунология*», «*Цитокины и воспаление*», «*Иммунопатология, Аллергология, Инфектология*» (Беларусь), «*Аллергология и клиническая иммунология*» (Азербайджан), «*Физиология*» (Казахстан), «*Journal of the World Allergy Organization*», «*International Archives of Allergy and Immunology*», «*Journal of Immunopathology and Clinical Immunology*».

Начиная с 1983 года, Р.И. Сепиашвили был инициатором и организатором (председателем Оргкомитета и президентом) более, чем 50 научных Всемирных, международных, национальных форумов, проводимых в различных странах мира.

О широком международном признании научной деятельности Р.И. Сепиашвили и о его большом международном авторитете свидетельствует тот факт, что именно по его приглашению впервые за всю историю СССР и постсоветской России Нобелевские лауреаты в области физиологии и медицины, химии посетили Москву и Батуми, выступили с лекциями на съездах аллергологов и иммунологов СНГ: Rolf Zinkernagel – в 2001 и 2006 г., Peter Doherty – в 2008 году и Aaron Ciechanover – в 2011 и 2012 г.

Заслуги Р.И. Сепиашвили перед наукой известны во всем мире и были признаны международным научным сообществом.

Р.И. Сепиашвили награжден Орденом Чести

(1999), Золотой медалью им. И.П. Павлова (2004), Бриллиантовой звездой «Орденом Петра Великого» II степени за выдающиеся заслуги и личный вклад в развитие медицины и здравоохранения (2005), премией «Профессия - Жизнь» (2006) как выдающийся деятель в области медико-биологических наук, Бриллиантовым иммуноглобулином Американской академии аллергологии, астмы и иммунологии (2007), а также многими медалями и дипломами.

В 2012 году Российское научное общество иммунологов наградило Р.И. Сепиашвили Золотой медалью имени И.И. Мечникова и дипломом за выдающиеся достижения в области иммунологии.

В 2012 году академик Р.И. Сепиашвили первым из отечественных ученых получил одну из самых престижных и почетных наград – высшую награду American College of Allergy, Asthma & Immunology – *ACAAI International Distinguished Fellow Award*.

В 2014 году Р.И. Сепиашвили был награжден Золотой медалью имени И.И. Мечникова и почетным дипломом Союза физиологических обществ стран СНГ за выдающиеся успехи в области физиологических наук.

Наряду с энциклопедическими знаниями, особо хотелось бы отметить уникальные человеческие качества Реваза Исмаиловича — безграничную доброту, порядочность, широту души, сострадание и готовность всегда первым прийти на помощь, даже в самых сложных жизненных ситуациях. Вызывает безграничное

восхищение его почитание, уважение и преданность своим Учителям, а также память о тех, кто в какую-то минуту его жизни был рядом с ним. За многие годы совместной работы он стал настоящим другом и Учителем не только для сотрудников и учеников, но и для многих ученых, которым он безвозмездно передавал свои научные идеи и знания.

Трудно найти такого ученого, видного общественного деятеля, который за столь короткий жизненный период стал не только одним из ведущих ученых мира и признанным лидером в области иммунологии и аллергологии, физиологии иммунной системы, основоположником нескольких научных направлений, но и смог создать «с нуля» и возглавить два научно-исследовательских института, кафедру, пять научных журналов, диссертационный совет, несколько международных научных обществ, чей жизненный путь - пример личной скромности, самоотверженности и преданности науке, созидания и консолидации ученых мира на благо науки и здоровья человечества.

Редакция журнала «Georgian Medical News» и правление Грузинской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов поздравляют академика Р.И. Сепиашвили с юбилейной датой и желают ему крепкого здоровья, счастья, радости, благополучия дальнейших творческих успехов в его научной, образовательной и научно-практической деятельности.

\* \* \*