

17. Gerrity R. S., Pizon A. F., King A. M., Katz K. D., Menke N. B. A Patient With Alcoholic Ketoacidosis and Profound Lactemia. *J. Emerg. Med.* 2016;51(4):447-449. <https://doi.org/doi:10.1016/j.jemermed.2015.05.048>
18. Seheult J., Fitzpatrick G., Boran G. Lactic acidosis: an update. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017;55(3):322-333. <https://doi.org/10.1515/ccclm-2016-0438>
19. Чутко Л. С., Сурушкина С. Ю., Яковенко Е. А., Рожкова А. В., Анисимова Т. И. [и др.]. Эффективность цитофалавина при лечении синдрома эмоционального выгорания. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2015;115(10):66-70. [Chutko L. S., Surushkina S. Ju., Jakovenko E. A., Rozhkova A. V., Anisimova T. I. [et al.]. Effectiveness of cytofalin in the treatment of burnout syndrome. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova.* – S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2015;115(10):66-70. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro201511510166-70>
20. Cummins E. P., Strowitzki M. J., Taylor C. T. Mechanisms and Consequences of Oxygen and Carbon Dioxide Sensing in Mammals. *Physiol. Rev.* 2020;100(1):463-488. <https://doi.org/10.1152/physrev.00003.2019>

#### Сведения об авторах:

Синенченко Андрей Георгиевич, кандидат медицинских наук, руководитель отдела неотложной психиатрии, наркологии и психореабилитации; тел.: 89062291274; e-mail: andreysin2013@yandex.ru

Лодягин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела клинической токсикологии; тел.: 89117522337; e-mail: alodyagin@mail.ru

Батоцыренов Баир Васильевич, доктор медицинских наук, доцент, главный научный сотрудник отдела клинической токсикологии; тел.: 89112937258; e-mail: bbair@mail.ru

© Коллектив авторов, 2021

УДК 575.174.015.3

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16088>

ISSN – 2073-8137

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ДЕПРЕССИИ ПРИ АФФЕКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ И ШИЗОФРЕНИИ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ: РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА IL-1 $\beta$ –511C/T

Т. В. Лежейко<sup>1</sup>, Д. В. Тихонов<sup>1</sup>, В. К. Жело<sup>2</sup>,  
М. В. Габаева<sup>1</sup>, Г. И. Коровайцева<sup>1</sup>, О. И. Боев<sup>2,3</sup>, В. Е. Голимбет<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научный центр психического здоровья, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Ставропольская краевая клиническая специализированная психиатрическая больница № 1, Российская Федерация

<sup>3</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация

## MOLECULAR GENETIC DIFFERENTIATION OF DEPRESSION IN AFFECTIVE PATHOLOGY AND SCHIZOPHRENIA WITH DEPRESSIVE DISORDERS: THE ROLE OF POLYMORPHISM IL-1 $\beta$ –511C/T

Lezheiko T. V.<sup>1</sup>, Tikhonov D. V.<sup>1</sup>, Zhelo V. K.<sup>2</sup>,  
Gabaeva M. V.<sup>1</sup>, Korovaitseva G. I.<sup>1</sup>, Boev O. I.<sup>2,3</sup>, Golimbet V. E.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mental Health Research Center, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Stavropol Regional Clinical Specialized Psychiatric Hospital № 1, Russian Federation

<sup>3</sup> Stavropol State Medical University, Russian Federation

В последние годы появляются данные, указывающие на различия в иммунологическом профиле аффективных расстройств при депрессии и депрессивных состояниях в рамках различных нозологий. Целью исследования являлось изучение распределения генотипов по полиморфизму –511C/T гена интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) у больных с депрессивными расстройствами в рамках аффективных заболеваний и эндогенных заболеваний шизофренического спектра. В исследование включено 430 больных, которые были разделены на три группы: первая группа (n=142) включала больных с депрессивными эпизодами в рамках аффективных расстройств, вторая (n=139) – больных шизофренией с депрессивными расстройствами. Группа сравнения (n=149) состояла из больных шизофренией без депрессивных расстройств. Молекулярно-генетическое исследование показало, что в группе больных депрессией частота генотипа CC была значимо выше, чем в группе больных шизофренией с депрессивными расстройствами (p=0,004). Полученные результаты указывают на специфичность ассоциации между полиморфизмом IL-1 $\beta$  –511C/T и депрессивными состояниями в рамках нозологически различных расстройств.

*Ключевые слова:* шизофрения, депрессия, патогенез, воспаление, полиморфизм

In recent years, there have been data indicating differences in the immunological profile of affective disorders in depression and depressive states within various nosologies. The aim of the research was to study the distribution of genotypes by polymorphism –511C/T of the interleukin-1B (IL-1 $\beta$ ) gene in patients with depressive disorders within the framework of affective diseases and endogenous diseases of the schizophrenic spectrum. The study included 430 patients who were divided into three groups: the first group (n=142) included patients with depressive episodes within the framework of affective disorders, the second (n=139) – patients with schizophrenia with depressive disorders. The comparison group (n=149) consisted of patients with schizophrenia without depressive disorders. A molecular-genetic study showed that in the group of patients with depression, the frequency of the CC genotype was significantly higher than in the group of patients with schizophrenia with depressive disorders (p=0.004). The results obtained indicate the specificity of the association between polymorphism IL-1 $\beta$  –511C/T and depressive states within the framework of nosologically different disorders.

*Keywords: schizophrenia, depression, pathogenesis, inflammation, polymorphism*

**Для цитирования:** Лежейко Т. В., Тихонов Д. В., Жело В. К., Габаева М. В., Коровайцева Г. И., Боев О. И., Голимбет В. Е. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЦИЯ ДЕПРЕССИИ ПРИ АФФЕКТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ И ШИЗОФРЕНИИ С ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ: РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА IL-1 $\beta$  –511C/T. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2021;16(4):371-375. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16088>

**For citation:** Lezheiko T. V., Tikhonov D. V., Zhelo V. K., Gabaeva M. V., Korovaitseva G. I., Boev O. I., Golimbet V. E. MOLECULAR GENETIC DIFFERENTIATION OF DEPRESSION IN AFFECTIVE PATHOLOGY AND SCHIZOPHRENIA WITH DEPRESSIVE DISORDERS: THE ROLE OF POLYMORPHISM IL-1 $\beta$  –511C/T. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(4):371-375. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16088> (In Russ.)

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
M1 – макрофаги  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
GWAS – полногеномный поиск ассоциаций (Genome-Wide Association Study)

IL – интерлейкин  
Th2 – Т-хелперы 2 типа  
Treg – Т-регуляторные клетки

**В последние годы накапливается все больше данных, указывающих на значимую роль воспаления в развитии шизофрении и депрессии – двух распространенных заболеваний, относящихся к различным нозологиям и различающихся, как традиционно принято считать, патогенетическими механизмами [1–4]. Во многих публикациях показано, что у больных депрессией изменена экспрессия генов цитокинов в головном мозге, а также повышены уровни воспалительных цитокинов и их рецепторов в периферической циркуляции и цереброспинальной жидкости [5, 6]. Сходные изменения обнаружены и у больных шизофренией [4]. Молекулярно-генетические исследования (GWAS), выявление факторов риска заболеваний в геноме показывают наличие ассоциаций между эндогенными психическими заболеваниями и полиморфизмом генов, которые кодируют некоторые воспалительные цитокины [7, 8].**

В меньшей степени изучена связь между воспалением и отдельными проявлениями шизофрении и депрессии, причем в ряде работ указанная выше связь носила специфический характер и обнаруживалась только при отдельных синдромах [5, 9, 10]. Так, шизофрения с депрессивными расстройствами отличается от шизофрении без депрессивных расстройств, а также от большого депрессивного расстройства (major depression) специфическим профилем цитокинов, отличительной чертой которого является увеличение макрофагов типа M1, и компонентов приобретенного иммунитета Th2 (Т-хелперов 2 типа) и Т регуляторных клеток (Treg), тогда как при отсутствии проявлений депрессии и при большом депрессивном расстройстве имеет место увеличение M1, Th1 и Treg [10, 11].

Молекулярно-генетические исследования, направленные на выявление различий в распределении генетических вариантов цитокинов у больных шизофренией с депрессивными расстройствами и у больных депрессией, до сих пор не проводились.

В настоящей работе предпринята такая попытка для провоспалительного цитокина – интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Интерлейкин-1 $\beta$  продуцируется макрофагами M1 и играет важную роль в повышении уровня воспалительных факторов. Интерлейкин IL-1 $\beta$  выступает проводником взаимодействий между иммунной и нервной системами, стимулирует воспалительные процессы в целом в клетках (фагоцитоз, хемотаксис), усиливает проницаемость сосудистой стенки. Ген, кодирующий IL-1 $\beta$ , содержит несколько полиморфных сайтов, которые являются функциональными, т. е. замена одного из нуклеотидов ведет к изменению аминокислот в соответствующем белке, которое влияет на его продукцию в целом.

Наибольший интерес представляет полиморфизм –511C/T (rs16944), предстает обусловлен заменой цитозина (C) на тимин (T) в промоторе гена. Значимость этого полиморфизма для генетических исследований депрессии отмечается в одном из последних обзоров, освещающем вклад генетических вариантов воспалительных цитокинов в развитие этого заболевания [12]. Важно подчеркнуть, что полиморфизм IL-1 $\beta$  –511C/T вошел в число наиболее значимых генов при тестировании регрессионных моделей мультигенного риска биполярного расстройства [13]. Полиморфизм является функциональным, то есть влияет на экспрессию гена, при этом аллель C обладает более низким уровнем активности по сравнению с аллелем T. Во многих работах была изучена связь психических расстройств с полиморфизмом IL-1 $\beta$  –511C/T и было показано, что генотип CC чаще встречается у больных с депрессией по сравнению с нормой и его взаимодействие с ситуациями психического, физического и сексуального насилия в детстве может влиять на плохой прогноз при лечении антидепрессантами больших депрессивных расстройств. У больных с этим генотипом отмечается большая выраженность симптомов и ранняя манифестация заболевания [14–16].

Целью исследования являлась оценка нозологической специфичности полиморфизма IL-1 $\beta$  –511C/T,

для чего было проведено сравнение частоты генотипов по этому полиморфному сайту между больными с депрессивными расстройствами в рамках группы аффективных заболеваний и в рамках эндогенных заболеваний шизофренического спектра. В качестве группы сравнения использовали группу больных шизофренией, у которых в клинической картине заболевания депрессивные расстройства отсутствовали.

**Материал и методы.** В исследовании участвовало 430 больных, разделённых на три группы с разной нозологической классификацией по МКБ-10. Первая группа состояла из 142 больных с депрессивными эпизодами в рамках расстройств аффективного спектра (рубрики F31, F33), из них 100 женщин (70,6 %) и 42 мужчины (29,6 %), средний возраст на момент обследования 38,2 (14,2) лет. Вторая группа включала 139 человек с депрессивными расстройствами, протекающими на фоне эндогенных заболеваний в рамках шизофренического спектра (рубрики F20, F21), из них 24 женщины (17,3 %) и 115 мужчин (82,7 %), соответственно средний возраст 41,1 (13,1) год. Третья группа была представлена больными с непрерывной параноидной шизофренией (F20.00) без депрессивных расстройств, в нее вошли 149 человек – 77 мужчин (51,7 %) и 72 женщины (48,3 %), средний возраст 43,9 (13,3) года. Информированное согласие получено у всех участников исследования, отобранных в рамках клинико-эпидемиологического исследования пациентов, проходивших лечение на базах Научного центра психического здоровья и Ставропольской краевой клинической психиатрической больницы.

Для выделения ДНК из венозной крови и смыва из ротовой полости использовали фенол-хлороформный метод, материал обрабатывали сахарозным буфером, содержащим детергент для разрушения клеток с последующей обработкой фенолом и хлороформом для удаления белков и далее осаждением ДНК в спиртовом растворе. Генотипирование проводили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), полученный ампликон обрабатывали ферментом рестрикции и электрофоретически разделяли фрагменты. Для полиморфизма  $-511T>C$  гена IL-1 $\beta$  использовали специально подобранные олигонуклеотидные праймеры и условия ПЦР, описанные ранее [15].

Анализируя данные, осуществляли сравнение частот генотипов *TT*, *TC*, и *CC*. Для оценки значимости различий применяли критерий Пирсона ( $\chi^2$ ). Риск оценивали по показателю отношения шансов (ОШ) с приведением доверительного интервала при вероятности 95 % (95 % ДИ).

**Результаты и обсуждение.** Частоты генетических вариантов IL-1 $\beta$  C-511T в обеих группах больных, а также у больных шизофренией с депрессивными расстройствами находились в соответствии с распределением этих вариантов согласно закону Харди – Вайнберга ( $p>0,05$ ). Результаты представлены в таблице 1.

Значимые различия в распределении генотипов обнаружены при сравнении больных с депрессивными расстройствами в рамках эндогенных заболеваний шизофренического спектра и депрессивными расстройствами из группы аффективных заболеваний ( $\chi^2=8,6$ ,  $df=2$ ,  $p=0,01$ ). В последней группе процентное содержание генотипа *CC* было выше по сравнению с генотипами *CT* ( $p=0,01$ ) и *TT* ( $p=0,06$ ). Сравнение в этой группе частоты генотипа *CC* и генотипов, содержащих один или два аллеля *T* (объединенные генотипы *CT + TT*), также выявило значимые межгрупповые различия ( $p=0,004$ , ОШ 2,0 95 % ДИ

1,3–3,3). Не было обнаружено значимых различий в распределении генотипов между группой больных шизофренией с депрессивными расстройствами и группой без депрессивных расстройств, а также между группой больных депрессией и группой больных шизофренией без депрессивных расстройств. Однако в последнем случае в группе с депрессией наблюдалось повышение частоты генотипа *CC* относительно суммарной частоты генотипов, содержащих аллель *T*, но различия отмечены на уровне тенденции ( $p=0,09$ ) (табл. 1). При анализе полиморфизмов IL-1 $\beta$  –511C/T с конкретным заболеванием внутри общей группы больных с депрессиями в рамках аффективных расстройств (табл. 2) не было установлено значимых различий между группой больных с депрессией в рамках биполярного аффективного расстройства (F31) и группой больных с рекуррентной депрессией (F33) ( $\chi^2=0,4$ ,  $df=2$ ,  $p=0,7$ ).

Таблица 1

**Частота генетических вариантов полиморфизма IL-1 $\beta$  –511C/T (rs16944) в группах больных с депрессией и шизофренией с депрессивными расстройствами и без них, %**

Группа	Частота аллелей		Частота генотипов		
	<i>C</i>	<i>T</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>
1. Больные шизофренией с депрессивными расстройствами (n=139)	65	35	42,5 (59)	44,6 (62)	12,9 (18)
2. Больные шизофренией без депрессивных расстройств (n=149)	69	31	49,7 (74)	39,6 (59)	10,7 (16)
3. Больные депрессией (n=142)	76	24	59,8 (85)*	31,7 (45)	8,5 (12)

Примечание. В скобках приведено число обследованных; \* – достоверность различий генотипа *CC* в группах больных 1 и 3 и генотипа *CC* с генотипами *CT*, *TT* и *CT + TT* в группе 3.

Таблица 2

**Частота генетических вариантов полиморфизма IL-1 $\beta$  –511C/T (rs16944) у больных депрессивными расстройствами в зависимости от диагноза, %**

Группа	Частота аллелей		Частота генотипов		
	<i>C</i>	<i>T</i>	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>
Больные депрессией (F31) (n=62)	76	24	63,1 (38)	29,0 (18)	9,7 (6)
Больные депрессией (F33) (n=80)	76	24	58,8 (47)	33,7 (27)	7,5 (6)

Примечание. В скобках приведено число обследованных.

Результаты молекулярно-генетического исследования указывают на специфичность ассоциации между полиморфизмом IL-1 $\beta$  –511C/T и депрессивным состоянием, а именно: ассоциация обнаружена только для депрессивных состояний в рамках аффективных расстройств. Полученные данные, хотя и косвенно, подтверждают обнаруженные ранее различия в иммунологическом профиле депрессии, шизофрении с депрессивными расстройствами и шизофрении без депрессивных расстройств [10, 11]. Результаты также находятся в соответствии с информацией о том, что генотип *CC*, для которого характерен низкий уровень экспрессии гена, связан с риском развития клиниче-

ски подтвержденной депрессии [15] или с проявлением депрессивных симптомов [16] в различных популяциях европеоидов. Интересно отметить, что в ряде работ, в которых не было установлено связи –511C/T IL-1 $\beta$  с депрессией, отмечено, что у носителей аллеля С или генотипа СС болезнь отличается большей тяжестью, имеет место большая выраженность симптомов при взаимном влиянии хронического межличностного стресса [16, 17]. В то же время есть сообщения об отсутствии ассоциации между полиморфизмом IL-1 $\beta$  –511C/T и выраженностью симптомов депрессии и тревожности в популяционной выборке [18]. В свете обсуждения полученных результатов немаловажным представляется тот факт, что генотип СС не был связан с риском депрессии в том случае, если исследовали ассоциацию полиморфизма –511C/T IL-1 $\beta$  с депрессивными состояниями у больных с тяжелыми соматическими (астма [19]) или психическими

(болезнь Альцгеймера [16], шизофрения [20]) заболеваниями. Во всех перечисленных работах вариантом риска депрессии, коморбидной основному заболеванию, являлся высокэкспрессивный аллель Т.

**Заключение.** Показано, что вклад полиморфизма IL-1 $\beta$  –511C/T в развитие депрессии различается в зависимости от того, является ли депрессия самостоятельным заболеванием или возникает на фоне шизофрении. Возможно, определяющую роль в этих различиях играет уровень экспрессии IL-1 $\beta$ , который зависит от генетического варианта (С или Т). Настоящая работа является первым шагом на пути изучения генетических факторов в аспекте трансэпигенетической модели депрессии. Полученные результаты указывают на перспективность дальнейших исследований в этом направлении.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

- Kim Y. K., Na K. S., Myint A. M., Leonard B. E. The role of pro-inflammatory cytokines in neuroinflammation, neurogenesis and the neuroendocrine system in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2016;64:277-284. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.06.008>
- He X., Ma Q., Fan Y., Zhao B., Wang W. [et al.]. The Role of Cytokines in Predicting the Efficacy of Acute Stage Treatment in Patients with Schizophrenia. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2020;21(16):191-199. <https://doi.org/10.2147/NDT.S218483>
- Morris G., Puri B. K., Walker A. J., Maes M., Carvalho A. F. [et al.]. Shared pathways for neuroprogression and somatoprogession in neuropsychiatric disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2019;20(107):862-882. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.09.025>
- Mongan D., Ramesar M., Föcking M., Cannon M., Cotter D. Role of inflammation in the pathogenesis of schizophrenia: A review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *Early Interv. Psychiatry*. 2019;31. <https://doi.org/10.1111/eip.12859>
- Goldsmith D. R., Rapaport M. H., Miller B. J. A meta-analysis of blood cytokine network alterations in psychiatric patients: comparisons between schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Molec. Psychiatry*. 2016;21(12):1696-1709. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.3>
- Pavlov V. A., Chavan S. S., Tracey K. J. Molecular and Functional Neuroscience in Immunity. *Annu. Rev. Immunol.* 2018;36:783-812. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053158>
- Kapelski P., Skibinska M., Maciukiewicz M., Pawlak J., Dmitrzak-Weglarz M. [et al.]. An Association Between Functional Polymorphisms of the Interleukin 1 Gene Complex and Schizophrenia Using Transmission Disequilibrium Test. *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. 2016;64(Suppl.1):161-168. <https://doi.org/10.1007/s00005-016-0434-6>
- Голимбет В. Е., Волель Б. А., Коровайцева Г. И., Каспаров С. В., Кондратьев Н. В. [и др.]. Связь воспалительных генов с невротизмом, тревожностью и депрессией у мужчин с ишемической болезнью сердца. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2017;117(3):74-79. [Golimbet V. E., Volel B. A., Korovaitseva G. I., Kasparov S. V., Kondratiev N. V. [et al.]. Association of inflammatory genes with neuroticism, anxiety and depression in male patients with coronary heart disease. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S. S. Korsakova*. – S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2017;117(3):74-79. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171173174-79>
- Majd M., Saunders E. F. H., Engeland C. G. Inflammation and the Dimensions of Depression. *Front. Neuroendocrinol.* 2019;22:100800. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.100800>
- Roomruangwong C., Noto C., Kanchanatawan B., Anderson G., Kubera M. [et al.]. The Role of Aberrations in the Immune-Inflammatory Response System (IRS) and the Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in Different Phenotypes of Schizophrenia: the IRS-CIRS Theory of Schizophrenia. *Molec. Neurobiol.* 2020;57(2):778-797. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01737-z>
- Maes M., Carvalho A. F. The Compensatory Immune-Regulatory Reflex System (CIRS) in Depression and Bipolar Disorder. *Molec. Neurobiol.* 2018;55(12):8885-8903. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1016-x>
- Barnes J., Mondelli V., Pariante C. M. Genetic Contributions of Inflammation to Depression. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):81-98. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.169>
- Dimick M. K., Cazes J., Fiksenbaum L. M., Zai C. C., Tampakeras M. [et al.]. Proof-of-concept study of a multi-gene risk score in adolescent bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2019;S0165-0327(19)31470-3. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.009>
- Williams L. M., Debattista C., Duchemin A. M., Schatzberg A. F., Nemeroff C. B. Childhood trauma predicts antidepressant response in adults with major depression: data from the randomized international study to predict optimized treatment for depression. *Transl. Psychiatry*. 2016;6(5):e799. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.61>
- Лежейко Т. В., Андрущенко А. В., Коровайцева Г. И., Кондратьев Н. В., Габаева М. В. [и др.]. Исследование связи генов провоспалительных цитокинов с депрессией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2018;118(3):89-93. [Lezheiko T. V., Andryushchenko A. V., Korovaitseva G. I., Kondratiev N. V., Gabaeva M. V. [et al.]. A study on the association of genes for pro-inflammatory cytokines and depression. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. – S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2018;118(3):89-93. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/jnevro20181183189-93>
- McQuaid R. J., Gabrys R. L., McInnis O. A., Anisman H., Matheson K. Understanding the Relation Between Early-Life Adversity and Depression Symptoms: The Moderating Role of Sex and an Interleukin-1 $\beta$  Gene Variant. *Front. Psychiatry*. 2019;10:151. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00151>
- Beurel E., Toups M., Nemeroff C. B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuro. Nation*. 2020;107(2):234-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
- Kovacs D., Eslari N., Petschner P., Pap D., Vas S. [et al.]. Effects of IL1B single nucleotide polymorphisms on depressive and anxiety symptoms are determined by severity and type of life stress. *Brain, Behav. Immunity*. 2016;56:96-104. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.02.012>
- Garth J., Barnes J. W., Krick S. Targeting Cytokines as Evolving Treatment Strategies in Chronic Inflammatory Airway Diseases. *Int. J. Molec. Sci.* 2018;19(11):3402. <https://doi.org/10.3390/ijms19113402>
- Ibrahim R. R., Amer R. A., Abozeid A. A., Elsharaby R. M., Shafik N. M. Micro RNA 146a gene variant / TNF- $\alpha$  / IL-6 / IL-1 $\beta$ ; A cross-link axis inbetween oxidative stress, endothelial dysfunction and neuro-inflammation in acute ischemic stroke and chronic schizophrenic patients. *Arch. Biochem. Biophys.* 2020;15(679):108-193. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2019.108193>

**Сведения об авторах:**

Лежейко Татьяна Викторовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической генетики; тел.: (495)1090393, доб. 3338; 89651387699; e-mail: Lezheiko@list.ru

Тихонов Денис Витальевич, научный сотрудник, отдел юношеской психиатрии; тел.: (495)1090393, доб. 5407; 89035383287; e-mail: denvt@list.ru

Жело Вера Кабраель, ассистент кафедры психиатрия, судебно-психиатрический эксперт; тел.: (8652)991785; 89624514111; e-mail: alalikk@gmail.com

Габаева Марина Владимировна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клинической генетики; тел.: (495)1090393, доб. 3338; 89035359524; e-mail: gabaeva@yandex.ru

Коровайцева Галина Ивановна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической генетики; тел.: (495)1090393, доб. 3339; 89035359020; e-mail: korovaitseva@mail.ru

Боев Олег Игоревич, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой психиатрии, главный врач; тел.: (8652)991785; 89283214202; e-mail: skkpb1@stavpb.ru

Голимбет Вера Евгеньевна, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией клинической генетики; тел.: (495)1090393, доб. 3300; 89035315835; e-mail: Golimbet@mail.ru

© Коллектив авторов, 2021

УДК 579:616.31:616.988

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2021.16089>

ISSN – 2073-8137

## ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ МИКРОБНОЙ ФЛОРЫ РОТОГЛОТКИ И УРОВНЯ ЭНДОТОКСЕМИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А. Г. Суладзе<sup>1</sup>, Т. И. Твердохлебова<sup>1</sup>, А. Н. Матузкова<sup>1</sup>,  
Н. Ю. Пшеничная<sup>2</sup>, Д. В. Донцов<sup>3</sup>, А. В. Алешукина<sup>1</sup>, А. А. Рындич<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

## ASSESSMENT OF THE STATE OF THE MICROBIAL FLORA OF THE OROPHARYNX AND THE LEVEL OF ENDOTOXEMIA IN PATIENTS WITH HIV INFECTION

Suladze A. G.<sup>1</sup>, Tverdokhlebova T. I.<sup>1</sup>, Matuzkova A. N.<sup>1</sup>,  
Pshenichnaya N. Yu.<sup>2</sup>, Dontsov D. V.<sup>3</sup>, Aleshukina A. V.<sup>1</sup>, Ryndich A. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup> National Research Medical Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Проведена оценка состава микрофлоры слизистой ротоглотки и биохимических маркеров эндотоксемии с определением содержания LPS-P в крови у 100 ВИЧ-позитивных пациентов, получавших антиретровирусную терапию. Выявлена интенсивная колонизация слизистой ротоглотки условно-патогенной микробной флорой в высоких количественных титрах и более чем 14-кратное превышение уровня LPS-P. Добавление к терапии на 4 недели аминодигидрофталазиндиона натрия («Галавит») обеспечило достоверное снижение концентрации LPS-P в крови и нормализацию микробного состава слизистой ротоглотки у большинства пациентов с ВИЧ.

*Ключевые слова:* ВИЧ-инфекция, микрофлора, эндотоксемия, иммунокоррекция

The composition of the microflora of the oropharyngeal mucosa and biochemical markers of endotoxemia were evaluated with the determination of the content of LPS-P in the blood of 100 HIV-positive patients receiving antiretroviral therapy. Intensive colonization of the oropharyngeal mucosa by conditionally pathogenic microbial flora in high quantitative titers and more than 14-fold excess of the LPS-P level was revealed. The addition of sodium aminodihydrophthalazinedione («Galavit») to therapy for 4 weeks provided a significant decrease in the concentration of LPS-P in the blood and normalization of the microbial composition of the oropharyngeal mucosa in most patients with HIV.

*Keywords:* HIV-infection, microflora, endotoxemia, immunocorrection