

УДК 577:578.7: 616.517

DOI: 10.25688/2076-9091.2024.55.3.05

Александр Владимирович Ткачев^{1, 2},
Ольга Леонидовна Ткачева³

¹ *Российский университет дружбы народов,
Москва, Россия*

² *Международная ветеринарная академия,
Дзержинский, Московская область, Россия*

³ *Российский государственный аграрный университет —
МСХА им. К. А. Тимирязева,
Москва, Россия*

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ С АКТИВИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПРОСТОЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Аннотация. Актуальность исследования обусловлена тем, что простой герпес, с одной стороны, может истощать иммунную систему больных, вызывая иммунодефицитное нарушение, и создавать условия для активации инфекций, а с другой — вызывать поликлональное возбуждение цитотоксических лимфоцитов, поддерживая аутоиммунное воспаление. Эти отношения в условиях псориаза и комбинированной простой герпесвирусной инфекции изучены недостаточно. Цель исследования: сравнить активную репликацию вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV-1/2), синтез клетками крови молекул miR-155 и miR-146a у больных псориазом, пациентов с рецидивирующим HSV-1/2 в течение года, больных псориазом и HSV-1/2 и здоровых лиц. Исследования проводились на базе областного кожно-венерологического диспансера с 2015 по 2023 год. В исследовании принимали участие 37 больных HSV-1/2; 45 больных псориазом и HSV-1/2; 38 больных только псориазом и 26 клинически здоровых лиц без хронических болезней, которым не проводились вакцинации и назначения иммунотропных препаратов в течение последнего месяца. Определение экспрессии miRNA-146a и miRNA-155 в сыворотке крови осуществлялось методом полимеразно-цепной реакции. Установлено, что наиболее выраженная экспрессия активизационных противовоспалительных молекул miR-155 наблюдалась в группе больных псориазом и HSV-1/2, что больше, чем у здоровых лиц, на 113 U/6 ($P < 0,001$), больше, чем у больных только HSV-1/2, на 62,9 U/6 ($P < 0,001$), больше, чем у больных только псориазом, на 24,9 U/6 ($P < 0,001$). В то же время экспрессия активизационной тормозящей miR-146a была наименьшей у больных псориазом и HSV-1/2, что было меньше, чем у здоровых лиц, на 0,51 U/6 ($P < 0,001$), меньше, чем у больных только HSV 1/2, на 0,4 U/6 ($P < 0,01$), меньше, чем у больных только псориазом, на 0,11 U/6 ($P < 0,05$).

Ключевые слова: псориаз; простая герпесвирусная инфекция; активированная инфекция; хроническая инфекция; молекулярно-генетические особенности

UDC 577:578.7: 616.517

DOI: 10.25688/2076-9091.2024.55.3.05

Aleksander Vladimirovich Tkachev^{1, 2},
Olga Leonidovna Tkacheva³

¹ Peoples Friendship University of Russia,
Moscow, Russia

² International Veterinary Academy,
Dzerzhinsky, Moscow oblast, Russia

³ Russian State Agricultural University —
MSHA named after K. A. Timiryazev,
Moscow, Russia

MOLECULAR GENETIC FEATURES IN PATIENTS WITH PSORIASIS WITH ACTIVATED CHRONIC HERPESVIRUS SIMPLEX INFECTION

Abstract. The relevance of the study is due to the fact that herpes simplex can deplete the immune system of patients, causing an immunodeficiency disorder, and create conditions for the activation of infections. Herpes simplex can deplete the immune system of patients, causing an immunodeficiency disorder, and create conditions for the activation of infections. And on the other hand — to cause polyclonal excitation of cytotoxic lymphocytes, supporting autoimmune inflammation. These relationships in the conditions of psoriasis and combined herpesvirus simplex infection have not been studied enough. The aim of the study: to compare the active replication of herpes simplex viruses of 1/2 types, the synthesis of miR-155 and miR-146a molecules by blood cells in patients with psoriasis, patients with recurrent HSV-1/2 during the year, patients with Psoriasis and HSV-1/2 and healthy individuals. The research was conducted on the basis of the Skin and Venereological Dispensary from 2015 to 2023. The study included 37 patients with HSV-1/2; 45 patients with Psoriasis and HSV-1/2; 38 patients with Psoriasis alone and 26 clinically healthy individuals without chronic diseases who had not been vaccinated and prescribed immunotropic drugs during the last month. The expression of miRNA-146a and miRNA-155 in blood serum was determined by polymerase chain reaction. It was found that the most pronounced expression of activating anti-inflammatory molecules miR-155 was observed in the group of patients with Psoriasis and HSV-1/2, which is more from healthy individuals by 113 U/6 ($P < 0.001$), more from patients only HSV-1/2 by 62.9 U/6 ($P < 0.001$), more from patients only psoriasis at 24.9 U/6 ($P < 0.001$). At the same time, the expression of activation inhibitory miR-146a was the lowest in patients with Psoriasis and HSV-1/2, which was less from healthy individuals by 0.51 U/6 ($P < 0.001$), less from patients with HSV 1,2 only by 0.4 U/6 ($P < 0.01$), less from patients with psoriasis only by 0.11 U/6 ($P < 0.05$).

Keywords: psoriasis; simple herpesvirus infection; activated infection; chronic infection; molecular genetic features

Введение

Псориаз (psoriasis) является хроническим воспалительным и наследственным заболеванием, который может давать большие косметические недостатки кожи. Заболевание характеризуется нарушением процессов кератинизации, высыпаниями папуло-сквамозного типа с вовлечением в патологический процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов и соответствующими морфологическими и функциональными изменениями. Однако в настоящее время установлено, что в патогенезе псориаза воспалительные процессы сопровождаются нарушениями естественного течения апоптоза в клетках кожи [1, 2].

В 2014 году государства — члены ВОЗ признали псориаз серьезным неинфекционным заболеванием и приняли резолюцию № 67.9, которая призывает к повышению осведомленности и борьбе с этой болезнью. Для информирования ВОЗ о псориазе был сделан всеобъемлющий всемирный систематический обзор его эпидемиологии, в частности распространения и заболеваемости среди взрослых и детей, и проведен анализ 15 электронных медицинских баз данных. Оценка распространения псориаза показала, что это заболевание у взрослых находится в пределах от 0,51 до 11,43 %, а у детей — от 0 до 1,37 %. Доступные данные о распространении поступают только из 20 стран, что свидетельствует о неполной осведомленности о распространении псориаза, особенно это касается стран с низким и средним уровнем дохода. Распространение псориаза в Европе составляет около 0,73 %, в Италии — до 2,90 %, в Азии данный показатель варьировал от 0,12 до 1,49 % (Китай), а в Африке — от 0,09 % (Объединенная Республика Танзания) до 0,57 % (Тунис). Распространение в Северной Америке составило 1,43–5,1 %. Самый низкий показатель уровня распространения наблюдали в Танзании — 0,09 %, самый высокий в США — 5,10 % [3, 4].

В 2016–2018 годах было проведено 25 исследований в разных странах мира по распространению псориаза среди взрослых и установлено колебание показателя от 0,51 до 11,43 %. В США частота псориазного дерматоза колеблется от 0,51 до 3,10 %. Среди 12 европейских исследований самые низкие и самые высокие показатели распространения зарегистрированы в Соединенном Королевстве — 1,3 % и в Норвегии — 11,4 % соответственно. Результаты австралийских исследований показывают, что распространение находится в пределах 2,30–6,60 %. Показатель распространения псориаза среди взрослых в Бразилии составил 1,30 % (одно исследование). Не было проведено исследований распространения псориаза среди населения Африки, Азии [5, 6].

Описанные факты свидетельствуют, что псориаз — весьма распространенное заболевание в мире. Оно охватывает почти все возрастные группы людей, и в значительной степени зависит от экзогенных, техногенных факторов. Это является причиной более глубокого изучения взаимосвязи распространения псориаза на фоне других инфекций.

Одним из сопутствующих, а возможно, и провоцирующих факторов псориаза являются иммунотропные и нейротропные вирусы простого герпеса 1-го и 2-го типов (HSV-1 и HSV-2). Они являются довольно распространенными инфекциями, которые поражают население планеты: HSV-1 — 67 %, а HSV-2 — 11 % соответственно. Распространенность HSV выше в странах с низким и средним уровнем дохода или среди определенных групп пациентов. Например, распространенность HSV-2 в странах Южной Африки достигает 53,7 % среди лиц в возрасте от 15 до 25 лет. Сегодня эпидемиология HSV-1/2 в странах ЕС хорошо документирована [7]. Понимание эпидемиологии HSV-1/2 в разных регионах позволяет охарактеризовать тяжесть этих инфекций, а также охватить лечебным и профилактическим вмешательством наиболее уязвимый контингент населения. Вирус простого герпеса — это высококонтагиозная пожизненная инфекция [8]. По оценке ВОЗ, в 2021 году было зарегистрировано 118 миллионов новых инфекций HSV-1, что выше, чем HSV-2 — 19 миллионов. Есть необходимость информировать учреждения здравоохранения и прилагать усилия для разработки профилактически-терапевтических вакцин против HSV, ориентированных как на HSV-2, так все больше и на HSV-1, своевременно применять противовирусную терапию [9].

На современном этапе выделяют ряд триггеров, которые могут запустить генетическую готовность и особенности иммунной регуляции у потенциальных лиц к развитию псориаза. К ним относятся, в частности, стрессогенные, инфекционные (вирусы, бактерии, грибки), внешние факторы (токсины, климатические условия, травмы), гормональные, метаболические и другие [10].

Доказано, что стресс в 20–80 % случаев является провокационным или отягчающим фактором течения псориаза. По данным разных авторов, обострение псориаза наблюдается после нервной перегрузки, негативных эмоций и острых нервно-психических нарушений у 55 % больных. Немало авторов рассматривали псориаз одним из проявлений вазомоторного невроза, развивающегося на фоне функциональной слабости нервной системы и нередко передающегося по наследству. Ряд исследователей считают псориаз болезнью патологической адаптации [11–13].

Простой герпес может, с одной стороны, истощать иммунную систему больных, вызывая иммунодефицитное нарушение, и создавать условия для активации инфекций, а с другой — вызывать поликлональное возбуждение цитотоксических лимфоцитов, поддерживая аутоиммунное воспаление [14–17]. Эти соотношения между возникновением псориаза и наличием комбинированной простой герпесвирусной инфекции изучены недостаточно.

Целью нашего исследования было сравнить активную репликацию вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, синтез клетками крови молекул miR-155 и miR-146a у больных псориазом, пациентов с рецидивирующим HSV-1/2 в течение года, больных псориазом и HSV-1/2 и здоровых лиц.

Методы исследования

Исследования проводились на базе кожно-венерологического диспансера с 2015 по 2023 год. В исследовании были 37 больных HSV-1/2; 45 больных псориазом и HSV-1/2; 38 больных только псориазом и 26 клинически здоровых лиц без хронических болезней, которым не проводились вакцинации и назначения иммуностропных препаратов в течение последнего месяца. Среди них был 51 мужчина в возрасте от 18 до 70 лет и 34 женщины в возрасте от 18 до 70 лет.

Материалом для лабораторных методов (гематологических, биохимических, иммунологических, молекулярно-генетических) служила венозная кровь, слюна и соскоб эпителия с мест герпетических высыпаний пациентов [10]. Кровь забирали натошак из локтевой вены с помощью вакуумной системы забора крови, которая содержит EDTA-K3 в первые сутки госпитализации или при амбулаторном обращении. Перед отбором слюны пациентам рекомендовали не принимать пищу в течение 4 часов, больные проводили трехкратное полоскание полости рта физраствором. Слюну забирали в одноразовые сухие стерильные пробирки объемом 2 мл в количестве не менее 1,0 мл. Пробирку плотно закрывали крышкой, не допуская зазора и загибания ее внутренней части, и сразу же маркировали. Забор материала из мест герпетических поражений забирали стерильными специальными щеточками вращательными движениями 2 мл в количестве не менее 1,0 мл. Пробирку плотно закрывали крышкой и сразу маркировали. Общелабораторные исследования проводили общеизвестными стандартизированными методами [3, 4, 10].

Молекулярно-генетические методы определения ДНК HSV 1-го и 2-го типов. Для подтверждения диагноза, степени тяжести, оценки элиминационной эффективности лечения использовали полимеразно-цепную реакцию (ПЦР). Устанавливали количество фрагментов ДНК HSV в слюне и соскобах слизистой. Использовали стандартный набор праймеров «АмплиСенс» — 200 HSV430 («Биоком», Россия). Разведение контролей позволяло регистрировать полосу преципитации при содержании 1000 копий ДНК в мл ротовой жидкости и рассматривать результаты тестирования как полуколичественные: низкие показатели ДНК-вирусной активности — от 1000 до 10 000 вирусных частиц в мл, средние — от 10 000 до 100 000; высокие — от 100 000 и выше [3, 4, 10].

Определение экспрессии miRNA-146a и miRNA-155 в сыворотке крови проводили методом полимеразно-цепной реакции. Уровень экспрессии в образцах цельной крови проводили с помощью методики TagMan. Биологический материал хранили по методу криоконсервации при t 25°C. Тотальную РНК выделяли из крови в соответствии с рекомендациями miRvana™ PARIS™ Kit Ambion (USA), предложенных производителем. Концентрацию РНК измеряли

с помощью спектрофотометра NanoDrop ND 1000 (NanoDrop technologies, USA). Обратную транскрипцию проводили с использованием набора High Capacity cDNA Reverse Transkription Kit (Appliet biosystems, USA), специфических праймеров для miRNA-146a и десяти нанограмм тотальной РНК. Количественную ПЦР в реальном времени проводили с использованием TagMan MicroRNA Assays (Appliet biosystems, USA). Температурные циклы ПЦР были следующими: шаг иницирующей денатурации — t 95°C — 10 минут; 45 циклов — t 95°C — 15 с; t 60°C — 60 с. Амплификацию проводили на 7500 FastReal-Time PCR (Appliet biosystems, USA). Полученные результаты были проанализированы с помощью программного обеспечения на 7500 FastReal-Time PCR (Appliet biosystems, USA). Пределы нормальных физиологических концентраций были следующими: miR-146a — 0,00–0,80 U/6; miR-155 — 0,00–140,0 U/6 в сыворотке крови здоровых лиц [3, 4, 10].

Иммунологические исследования выполнялись в иммунологической лаборатории кожно-венерологического диспансера. Исследования предусматривали оценку уровней в сыворотке крови и слюне специфических иммуноглобулинов М и G к HSV-1/2, а также фенотипирование лимфоцитов в периферической крови. Специфические иммуноглобулины классов М и G к HSV-1/2 определяли иммуноферментным методом с помощью иммуноферментного анализатора Sunrise (Austria) с использованием тест-систем «Вектор-бест» (Россия). Пределы концентрации IgM в норме составляют 0,14–0,25 g/l, а IgG — 0,83–1,68 g/l, TGFb — 0–14 pg/ml, INFa (в слюне) — 2,93–7,71 ng/ml, INFa (в сыворотке) — 0,92–3,22 ng/ml; пределы IL 23 — 0,0–18,0 pg/ml.

Математико-статистическую обработку результатов осуществляли по общепринятому критерию Стьюдента в специализированной программе SPSS for Windows (IBM, USA).

Результаты исследования и их обсуждение

Молекулярно-генетические и молекулярно-иммунологические механизмы у больных псориазом с активной хронической простой герпесвирусной инфекцией, а особенно по сравнению с больными только псориазом и активированной хронической простой герпесвирусной инфекцией, еще недостаточно изучены [11, 12], поэтому и было проведено данное исследование.

Рассмотрим процентное выявление ДНК HSV-1/2 в различных биологических средах у больных псориазом и HSV-1/2 по сравнению с больными только на активированную хроническую HSV-1/2 (табл. 1).

Таблица 1

Выявление ДНК HSV-1/2 в различном биологическом материале у групп больных HSV-1/2 и в сравнении с больными псориазом и HSV-1/2 ($n = 252$)

Диагноз	Биологический материал					
	Кровь		Слюна		Соскоб пораженного эпителия	
	абс. $N = 252$	%	абс. $N = 252$	%	абс. $N = 252$	%
HSV-1/2	22	8,73	30	11,90	73	28,97
Псориаз и HSV-1/2	0	0	50	19,84	85	33,73

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования с помощью метода ПЦР было установлено, что у больных активированным рецидивирующим HSV-1/2 было обнаружено ДНК этого вируса в крови на 8,73 % больше, чем у пациентов с псориазом и HSV-1/2; в слюне частота выявления генома вируса была меньше на 7,94 % в сравнении с пациентами больными псориазом и HSV-1/2; в соскобе пораженного эпителия у пациентов с активированным рецидивирующим HSV-1/2 частота выявления участков генома вируса была меньше на 4,76 % в сравнении с пациентами с HSV 1/2 на фоне псориаза.

Далее в исследовании проведено сравнение активности синтеза специфических иммуноглобулинов класса М и G у больных псориазом и HSV-1/2 и у больных активированной HSV-1/2 в сравнении с практически здоровыми лицами (табл. 2).

Таблица 2

Уровни антител к HSV-1/2 в сыворотке у различных групп больных в сравнении с клиническими здоровыми особями ($n = 145$)

Диагноз	Биологический материал		
	сыворотка крови		
	абс. $N = 145$	Ig M, г/л	Ig G, г/л
Клинически здоровые	26	0,19 ± 0,01	1,25 ± 0,04
Псориаз	38	0,33 ± 0,01*	1,95 ± 0,10*
HSV-1/2	37	1,07 ± 0,03*	6,94 ± 0,20*
Псориаз и HSV-1/2	45	0,58 ± 0,02*	3,61 ± 0,16*

Примечание: * — $P < 0,001$ в сравнении с группой здоровых особей.

Полученные данные свидетельствуют, что уровень синтеза иммуноглобулинов класса М к HSV-1/2 был повышен у пациентов с активированным HSV-1/2 на 0,88 г/л ($P < 0,001$), а у больных псориазом и HSV-1/2 — на 0,39 г/л ($P < 0,001$) в сравнении со здоровыми лицами. Установлено, что повышенный уровень этого иммуноглобулина наблюдается у больных с активированной формой HSV-1/2 на 0,74 г/л ($P < 0,001$) и больных псориазом и HSV-1/2 на 0,25 г/л ($P < 0,001$) по сравнению с больными только псориазом.

Синтез специфического иммуноглобулина класса G у больных с активированной формой HSV-1/2 был значительно повышен. Уровень IgG был выше по сравнению со здоровыми лицами на 5,69 г/л ($P < 0,001$), в сравнении с больными псориазом на 4,99 г/л ($P < 0,001$). Уровень иммуноглобулина G у больных псориазом и HSV-1/2 также был выше на 2,36 г/л ($P < 0,001$) по сравнению со здоровыми лицами и больными лишь псориазом на 1,66 г/л ($P < 0,05$), но ниже по сравнению с больными активированной формой HSV-1/2 на 3,33 г/л ($P < 0,05$).

Из литературных источников известно, что различные эпигенетические воздействия могут изменять синтез молекул системы miR у исследуемых групп, что особенно сказывается на активности молекул регуляторных miR: активизационной провоспалительной miR-155 и тормозящей miR-146a [11, 12].

Анализ уровней экспрессии молекул miR-146a и miR-155 в сыворотке крови исследуемых групп больных и клинически здоровых лиц представлены в таблице 3.

Таблица 3

Уровни экспрессии молекул miR-155 и miR-146a в сыворотке крови у различных групп больных в сравнении с клиническими здоровыми особями (n = 145)

Диагноз	Биологический материал		
	сыворотка крови		
	абс. N = 145	miR-155, U / 6	miR-146a, U / 6
Клинически здоровые	26	10,2 ± 0,42	0,90 ± 0,04
Псориаз	38	98,3 ± 2,46***	0,50 ± 0,03**
HSV-1/2	37	60,3 ± 2,08***	0,79 ± 0,03*
Псориаз и HSV-1/2	45	123,2 ± 2,84***	0,39 ± 0,03***

Примечание: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,01$; *** — $P < 0,001$ в сравнении с группой клинически здоровых особей.

Установлено, что наиболее выраженная экспрессия активизационных провоспалительных молекул miR-155 наблюдалась в группе больных псориазом и HSV-1/2, что больше, чем у здоровых лиц, на 113 U / 6 ($P < 0,001$), больше, чем у больных только HSV-1/2, на 62,9 U / 6 ($P < 0,001$), больше, чем у больных только псориазом, на 24,9 U / 6 ($P < 0,001$).

В то же время экспрессия активизационной тормозящей miR-146a была наименьшей у больных псориазом и HSV-1/2, что было меньше, чем у здоровых лиц, на 0,51 U / 6 ($P < 0,001$), меньше, чем у больных только HSV-1/2, на 0,4 U / 6 ($P < 0,01$), меньше, чем у больных только псориазом, на 0,11 U / 6 ($P < 0,05$).

Таким образом было установлено, что экспрессия провоспалительной miR-155 была повышенной, а регуляторная miR-146a была, наоборот, сниженной у больных псориазом и HSV-1/2, что свидетельствует об их патогенетическом значении.

Далее нами был проведен анализ молекулярно-генетических и молекулярно-иммунологических изменений после рекомендованного лечения в исследуемых группах больных. Мы изучали влияние комбинированной терапии на основе применения базового лечения и противовирусных препаратов у пациентов с псориазом и активированной хронической простой герпесвирусной инфекцией. Рассмотрим особенности выявления ДНК HSV-1/2 в различных биологических средах больных псориазом с активированной хронической простой герпесвирусной инфекцией до и после комплексного лечения с применением ацикловира и инозин пранобекса или только ацикловира на фоне базовой терапии (рис. 1).

Анализ полученных данных рисунка свидетельствует, что процент выявления ДНК HSV-1/2 после противовирусной терапии (инозин пранобекс и ацикловир) снижался в слюне на 15,59 % ($P < 0,001$), а в соскобе — на 26,63 % ($P < 0,001$). В то же время при использовании базовой терапии с ацикловиром у группы больных выявлено снижение репликации HSV-1/2 в соскобах на 9,51 % ($P < 0,001$).

Таким образом, в комплексной терапии больных псориазом и HSV-1/2 со среднетяжелым и тяжелым течением применение комбинации противовирусных препаратов позволило снизить репликацию вируса простого герпеса в соскобах слизистой в 4,9 (5) раз. Это согласуется с данными зарубежных авторов, из чего следует, что чем более комплексная терапия осуществляется, тем меньший процент ДНК возбудителя вирусных инфекций выявляется в биологических жидкостях на фоне псориаза [14–17].

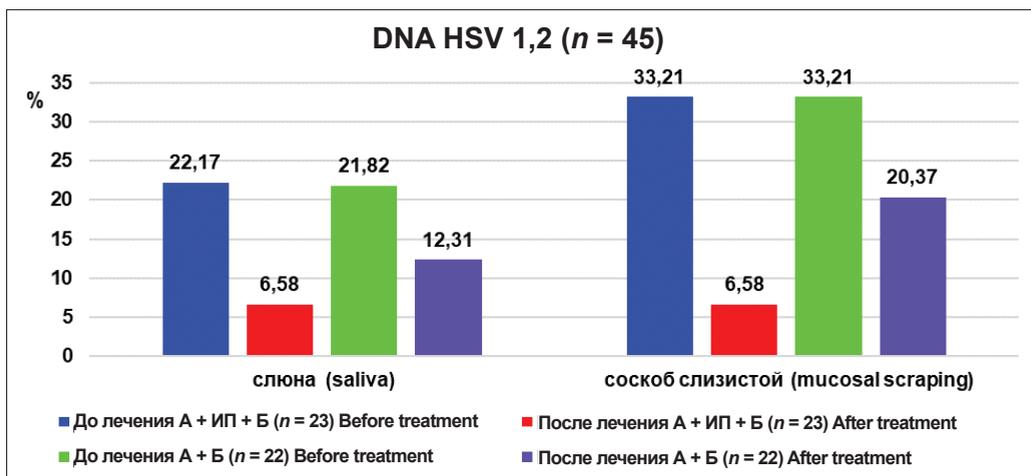


Рис. 1. Процентное обнаружение ДНК HSV-1/2 в разных биологических средах больных псориазом с активированной хронической простой герпесвирусной инфекцией до и после лечения с применением инозин пранобекса (ИП) и/или ацикловира (А) с базовой терапией (Б)

Заключение

В результате нашего исследования было установлено, что наибольшая экспрессия активизационных противовоспалительных молекул miR-155 наблюдалась в группе больных псориазом и HSV-1/2, что больше, чем у здоровых лиц, на 113 U / 6 ($P < 0,001$), больше, чем у больных только HSV 1/2, на 62,9 U / 6 ($P < 0,001$), больше, чем у больных только псориазом, на 24,9 U / 6 ($P < 0,001$). Экспрессия активизационной тормозящей miR-146a была наименее выраженной у больных псориазом и HSV-1/2, что было меньше, чем у здоровых лиц, на 0,51 U / 6 ($P < 0,001$), меньше, чем у больных только HSV-1/2, на 0,4 U / 6 ($P < 0,01$), меньше, чем у больных только псориазом, на 0,11 U / 6 ($P < 0,05$). Экспрессия противовоспалительной miR-155 была повышенной, а регуляторная miR-146a — сниженной у больных псориазом и HSV-1/2, что свидетельствует об их патогенетическом значении. Процент выявления ДНК HSV-1/2 после противовирусной терапии (инозин пранобекс и ацикловир) снизился в слюне на 15,59 % ($P < 0,001$), в соскобе — на 26,63 % ($P < 0,001$), а при использовании базовой терапии с ацикловиром у группы больных было выявлено снижение репликации HSV-1,2 в соскобах на 9,51 % ($P < 0,001$). Применение в комплексной терапии больных псориазом и HSV-1/2 со среднетяжелым и тяжелым течением комбинация противовирусных препаратов позволила снизить репликацию вируса простого герпеса в соскобах слизистой в 5 раз, а в слюне — в 3,3 (3,4) раза.

Список источников

1. Глухов А. И., Гордеев С. А., Альтшулер М. Л., Северин С. Е. Применение метода гнездовой полимеразной цепной реакции для дифференциальной диагностики вируса простого герпеса человека // Клиническая лабораторная диагностика. 2003. № 2. С. 45. EDN OIWGCR.
2. Рыбалкина Т. Н., Каражас Н. В., Лысенкова М. Ю., Бошьян Р. Е., Веселовский П. А., Корниенко М. Н., Косенчук В. В., Савенкова М. С. Формирование очагов герпесвирусных инфекций в семьях // Инфекционные болезни. 2020. № 18 (3). С. 119–125. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-119-125>
3. Соломай Т. В., Семененко Т. А., Ведунова С. Л., Исаева Е. И., Ветрова Е. Н., Каражас Н. В. Роль активной герпес-вирусной инфекции в формировании атопического дерматита и псориаза. Сибирский научный медицинский журнал. 2022. № 42 (3). С. 94–102. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220312>
4. Ali F. R., Green R., McMullen E., Motta L., Judge M. R. Cutaneous cytomegalovirus complicating pustular psoriasis // Br. J. Dermatol. 2014. № 71. P. 670–671. <https://doi.org/10.1111/bjd.13026>
5. Deng H. Y., Lin L., Zhou X. Expression and Significance of miR-146a in Skin Lesions of Patients with Psoriasis Vulgaris // Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine Dermatovenology. 2016. № 15. P. 142–144.
6. Gu D. C., Cheng M. J., Feng J. R. Expression of miR-155 and miR-146a in Skin Tissue, Peripheral Blood Mononuclear Cells and Serum of Patients with Psoriasis and Its Clinical Significance // Advances in Bioscience and Biotechnology. 2022. № 13. P. 207–215. <https://doi.org/10.4236/abb.2022.134011>

7. Hafez S. F., Shehata I. H., Abdel Aziz G. A., Kamal M. M. Active cytomegalovirus infection in patients with atopic dermatitis // *Egypt. J. Immunol.* 2005. № 12 (2). P. 1–12.
8. He Q., Pi X. M., Shi Q. Expression and Significance of microRNA-155 in Psoriasis Vulgaris // *Journal of Practical Medicine.* 2016. № 32. P. 900–903.
9. Jiyad Z., Moriarty B., Creamer D., Higgins E. Generalized pustular psoriasis associated with Epstein–Barr virus // *Clin. Exp. Dermatol.* 2015. № 40 (2). P. 146–148. <https://doi.org/10.1111/ced.12493>
10. Liu Q., Wu D. H., Han L., et al. Roles of microRNAs in Psoriasis: Immunological Functions and Potential Biomarkers // *Experimental Dermatology.* 2017. № 26. P. 359–367. <https://doi.org/10.1111/exd.13249>
11. Loh E., Fung M. A., Maverakis E. Acute Guttate psoriasis in a 15-year-old girl with Epstein-Barr virus infection // *Arch. Dermatol.* 2012. № 148. P. 658–659. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.3517>
12. Marwa A. A., Olfat G. S., Hanaa M. E., Eman E. M., Eman M. E., Sylvana N. G. Relationship between miR-155 and miR-146a polymorphisms and susceptibility to multiple sclerosis in an Egyptian cohort // *Biomedical Reports.* 2020. № 4. P. 276–284. <https://doi.org/10.3892/br.2020.1286>
13. Ruksha T. G., Komina A. V., Palkina N. V. MicroRNA in Skin Diseases // *European Journal of Dermatology.* 2017. № 27. P. 343–352. <https://doi.org/10.1684/ejd.2017.3024>
14. Thorleifsdottir R. H., Sigurdardottir S. L., Sigurgeirsson B., Olafsson J. H., Sigurdsson M. I., Petersen H., Gudjonsson J. E., Johnston A., Valdimarsson H. Patient-reported outcomes and clinical response in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with tonsillectomy: A randomized controlled trial // *Acta Derm. Venereol.* 2016. № 97. P. 340–345. <https://doi.org/10.2340/00015555-2562>
15. Wang, Z., Jinnin, M., Harada, M., Kudo H., Inoue K., Nakayama W., Honda N., Makino K., Kajihara I., Fukushima S., Ihn H. Diagnosis of Nail Psoriasis: Evaluation of Nail-Derived microRNAs as Potential Novel Biomarkers // *European Journal of Dermatology.* 2017. № 27. P. 20–27. <https://doi.org/10.1684/ejd.2016.2906>
16. Xu R., Zhou Y., Cai L., Wang L., Han J., Yang X., Chen J., Chen J., Ma C., Shen L. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19 // *Br. J. Dermatol.* 2020. № 183 (6). P. 1145–1147. <https://doi.org/10.1111/bjd.19484>
17. Zhang J. Z. The Epidemiology and Risk Factors of Psoriasis // *Clinical Surgery Journal.* 2013. № 10. P. 4–6.

References

1. Glukhov A. I., Gordeev S. A., Altshuler M. L., Severin S. E. Application of the nest polymerase chain reaction method for differential diagnosis of human herpes simplex virus // *Clinical laboratory diagnostics.* 2003;2:45. EDN OIWGCR. (In Russ.).
2. Rybalkina T. N., Karazhas N. V., Lysenkova M. Yu., Boshyan R. E., Veselovsky P. A., Kornienko M. N., Kosenchuk V. V., Savenkova M. S. Formation of foci of herpesvirus infections in families // *Infectious diseases.* 2020;18(3):119–125. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-119-125>
3. Solomai T. V., Semenenko T. A., Vedunova S. L., Isaeva E. I., Vetrova E. N., Karazhas N. V. The role of active herpesvirus infection in the formation of atopic dermatitis and psoriasis. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2022;42(3):94–102. (In Russ.). <https://doi.org/10.18699/SSMJ20220312>

4. Ali F. R., Green R., McMullen E., Motta L., Judge M. R. Cutaneous cytomegalovirus complicating pustular psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2014;71:670–671. <https://doi.org/10.1111/bjd.13026>
5. Deng H. Y., Lin L., Zhou X. Expression and Significance of miR-146a in Skin Lesions of Patients with Psoriasis Vulgaris. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine Dermatovenology.* 2016;15:142–144.
6. Gu D. C., Cheng M. J., Feng J. R. Expression of miR-155 and miR-146a in Skin Tissue, Peripheral Blood Mononuclear Cells and Serum of Patients with Psoriasis and Its Clinical Significance. *Advances in Bioscience and Biotechnology.* 2022;13:207–215. <https://doi.org/10.4236/abb.2022.134011>
7. Hafez S. F., Shehata I. H., Abdel Aziz G. A., Kamal M. M. Active cytomegalovirus infection in patients with atopic dermatitis. *Egypt. J. Immunol.* 2005;12(2):1–12.
8. He Q., Pi X. M., Shi Q. Expression and Significance of microRNA-155 in Psoriasis Vulgaris. *Journal of Practical Medicine.* 2016. № 32. P. 900–903.
9. Jiyad Z., Moriarty B., Creamer D., Higgins E. Generalized pustular psoriasis associated with Epstein-Barr virus. *Clin. Exp. Dermatol.* 2015;40(2):146–148. <https://doi.org/10.1111/ced.12493>
10. Liu Q., Wu D. H., Han L., et al. Roles of microRNAs in Psoriasis: Immunological Functions and Potential Biomarkers. *Experimental Dermatology.* 2017;26:359–367. <https://doi.org/10.1111/exd.13249>
11. Loh E., Fung M. A., Maverakis E. Acute Guttate psoriasis in a 15-year-old girl with Epstein-Barr virus infection. *Arch. Dermatol.* 2012;148:658–659. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2011.3517>
12. Marwa A. A., Olfat G. S., Hanaa M. E., Eman E. M., Eman M. E., Sylvana N. G. Relationship between miR-155 and miR-146a polymorphisms and susceptibility to multiple sclerosis in an Egyptian cohort. *Biomedical Reports.* 2020;4:276–284. <https://doi.org/10.3892/br.2020.1286>
13. Ruksha T. G., Komina A. V., Palkina N. V. MicroRNA in Skin Diseases. *European Journal of Dermatology.* 2017;27:343–352. <https://doi.org/10.1684/ejd.2017.3024>
14. Thorleifsdottir R. H., Sigurdardottir S. L., Sigurgeirsson B., Olafsson J. H., Sigurdsson M. I., Petersen H., Gudjonsson J. E., Johnston A., Valdimarsson H. Patient-reported outcomes and clinical response in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis treated with tonsillectomy: A randomized controlled trial. *Acta Derm. Venereol.* 2016;97:340–345. <https://doi.org/10.2340/00015555-2562>
15. Wang, Z., Jinnin, M., Harada, M., Kudo H., Inoue K., Nakayama W., Honda N., Makino K., Kajihara I., Fukushima S., Ihn H. Diagnosis of Nail Psoriasis: Evaluation of Nail-Derived microRNAs as Potential Novel Biomarkers // *European Journal of Dermatology.* 2017. № 27. P. 20–27. <https://doi.org/10.1684/ejd.2016.2906>
16. Xu R., Zhou Y., Cai L., Wang L., Han J., Yang X., Chen J., Chen J., Ma C., Shen L. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br. J. Dermatol.* 2020;183(6):1145–1147. <https://doi.org/10.1111/bjd.19484>
17. Zhang J. Z. The Epidemiology and Risk Factors of Psoriasis. *Clinical Surgery Journal.* 2013;10:4–6.