

## ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОВСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ

**Б.С.Нагоев, З.А.Камбачокова, Н.В.Дубинина,  
О.В.Калюжин**

*Кабардино-Балкарский государственный университет  
им. Х.М. Бербекова, (Нальчик, КБР, РФ)*

*Национальный фармацевтический университет (Харьков)*

*Первый Московский государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова (Москва, РФ)*

### Введение

Вирусы простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов являются одними из наиболее распространенных возбудителей вирусных инфекций, уступая в этом отношении только вирусу гриппа [1, 4]. Генитальный герпес примерно в 80% случаев вызывается ВПГ-2, в 20% - ВПГ-1. На территории России и в странах СНГ от хронической герпесвирусной инфекции страдают более 25 миллионов человек. Число лиц с вновь выявленным генитальным герпесом ежегодно возрастает более чем на 10% [3,5]. ВПГ-инфекция представляет серьезную угрозу для репродуктивного здоровья населения. Первичное инфицирование или рецидивы во время беременности очень опасны для плода, так как могут привести к самопроизвольному выкидышу, мертворождению, формированию пороков развития. У женщин с бессимптомным течением генитального герпеса наиболее часто отмечается заражение плода или новорожденного. При герпесвирусной инфекции как и при других хронических заболеваниях с персистенцией вируса развиваются иммунодефицитные состояния, обусловленные недостаточностью различных звеньев иммунной системы и ее неспособностью элиминировать вирус из организма [2]. Профиль цитокинов в сыворотке крови можно рассматривать как

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

важнейшую характеристику иммунной системы, позволяющую глубже понять механизмы патогенеза многих инфекционных заболеваний, а также как один из ключевых критериев эффективности этиотропных и иммуотропных препаратов. В случае хронического рецидивирующего течения вирусной инфекции, в частности генитального герпеса, клетки-продуценты цитокинов, помимо патоген-ассоциированных иммуностимулирующих сигналов, подвержены различным иммуносупрессивным влияниям.

Вышесказанное говорит о целесообразности динамического исследования уровня основных цитокинов, обеспечивающих противовирусную активность и обладающих провоспалительной и иммунорегуляторной активностью, в частности ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ , у больных рецидивирующей генитальной герпесвирусной инфекцией (РГГИ), что стало целью данной работы.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находились 65 больных рецидивирующим генитальным герпесом (35 женщин и 30 мужчин) в возрасте от 18 до 55 лет. По тяжести клинического течения легкая форма инфекции (1-2 рецидива в год) диагностирована у 16 пациентов, средняя форма (3-5 рецидивов в год) - у 30, тяжелая (более 6 рецидивов в год) - у 19 человек. Основными жалобами больных были: боль, зуд и жжение в области герпетических высыпаний, общая слабость, недомогание, головная боль, понижение работоспособности. При объективном исследовании выявляли признаки герпесвирусной инфекции: наличие пузырьков, язв, трещин, эритемы, отека пораженных тканей, повышение температуры тела, увеличение регионарных лимфатических узлов. Контрольную группу составили 40 здоровых доноров, не имеющих антител к ВПГ-1 и ВПГ-2 в сыворотке крови и не содержащих ДНК ВПГ-1/2 и возбудителей других инфекций, передающихся половым путем, в соскобах из уретры, а у женщин еще из влагалища и шейки матки. Диагноз устанавливался на основании клинической картины, выделения ДНК ВПГ-1 и ВПГ-2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в соскобе непосредственно из зоны высыпаний, а также обнаружения в крови специфических антител к ВПГ методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Все больные обследованы клинически и лабораторно в период обострения и клинической ремиссии. С начала обострения паци-

Екологічна і клінічна імунологія та імунореабілітація

енты получали стандартную противовирусную терапию с пероральным и местным применением ациклических нуклеозидов.

Концентрацию ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНОα в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов ProCon IL1 beta, ProCon IL6 и ProCon TNF alpha (ООО "Протеиновый контур", г. Санкт-Петербург) в соответствии с инструкциями производителя. Результаты проведенных исследований обработаны с помощью компьютерных программ Microsoft Exel и Statistica с применением критериев Манна-Уитни и Вилкоксона для сравнения независимых и связанных выборок, а также корреляционного анализа.

**Полученные результаты и их обсуждение**

У больных РГТИ установлено значительное повышение содержания провоспалительного цитокина ФНОα в сыворотке крови в период обострения заболевания (табл. 1).

Таблица 1

**Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных рецидивирующей генитальной герпесвирусной инфекцией в зависимости от периода исследования**

Изучаемый показатель	Период исследования	n	X <sub>min</sub> -X <sub>max</sub> (пг/мл)	M±t (пг/мл)	P	P1
ИЛ-1β	Здоровые	40	32-60	46±1,9	-	-
	I	65	91-186	132±9,8	<0,001	-
	II	60	77-152	102±5,2	<0,001	<0,001
	III	52	41-112	78±2,1	<0,001	<0,001
ИЛ-6	Здоровые	40	28-39	27±1,6	-	-
	I	65	61-89	67±1,2	<0,001	-
	II	60	29-71	47±2,3	<0,001	<0,001
	III	52	30-68	39±1,4	<0,05	<0,05
ФНОα	Здоровые	40	15-51	42±2,1	-	-
	I	65	49-298	178±14,1	<0,001	-
	II	60	37-148	109±2,4	<0,001	<0,001
	TTI	52	34-122	81±2,5	<0,001	<0,001

**Примечание:** I - период разгара заболевания; II - период ранней реконвалесценции; III - период поздней реконвалесценции; P - достоверность отличий от показателей группы здоровых лиц; P1 - достоверность отличий от показателей предыдущего периода, n - число наблюдений, M - среднее арифметическое, t - стандартная ошибка среднего.

Параллельно положительной динамике заболевания (регрессу кожных проявлений) на фоне этиотропной терапии ацикли-

ческими нуклеозидами прослеживалось постепенное снижение концентрации этого цитокина. Тем не менее в период ранней реконвалесценции содержание ФНОα в целом оставалось на уровне, достоверно превышающем показатели здоровых лиц. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в межрецидивный период концентрация указанного цитокина была существенно выше референсных значений у здоровых лиц (табл. 2). Полная нормализация содержания ФНОα в период ремиссии наблюдалась только у больных с легкой формой РГТИ. Обнаружена прямая корреляционная связь концентрации ФНОα в сыворотке крови с тяжестью заболевания.

Таблица 2

**Динамика содержания противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных рецидивирующей генитальной герпесвирусной инфекцией в зависимости от степени тяжести заболевания**

Степень тяжести	Период исследования	n	ИЛ-1β			ИЛ-6			ФНОα			
			M±t (пг/мл)	P	P1	M±t (пг/мл)	P	P1	M±t (пг/мл)	P	P1	
Здоровые		40	46±1,9	-	-	27±1,6	-	-	42±2,1	-	-	
	Легкое	I	16	99±2,1	<0,001	-	58±1,7	<0,001	-	98±5,0	<0,001	-
		II	13	76±2,8	<0,001	<0,001	39±3,4	<0,001	>0,05	76±3,1	<0,001	<0,05
III		10	49±1,4	>0,05	<0,01	26±1,2	>0,05	>0,05	43±2,1	>0,05	>0,05	
Среднетяжелое	I	30	127±2,1	<0,001	-	65±1,9	<0,001	-	138±4,3	<0,001	-	
	II	28	92±1,2	<0,001	<0,001	48±1,2	<0,001	<0,05	110±4,1	<0,001	<0,05	
	III	25	80±2,8	<0,001	<0,001	34±1,1	<0,05	>0,05	76±3,2	<0,05	<0,001	
Тяжелое	I	19	178±2,9	<0,001	-	69±1,7	<0,001	-	187±2,2	<0,001	-	
	II	19	136±3,9	<0,001	<0,001	52±2,9	<0,001	<0,001	129±5,7	<0,001	<0,001	
	III	17	91±2,7	<0,001	<0,001	39±1,7	<0,001	<0,001	98±5,3	<0,001	<0,001	

В период обострения у обследованных больных выявлено увеличение концентрации ИЛ-1β в сыворотке крови с максимальным значением на высоте клинических проявлений, что, как и в случае с ФНОα, было вполне ожидаемым (табл. 1). В период ремиссии, несмотря на отсутствие герпетических высыпаний и подавление репликации вируса в местах типичной локализации, исследуемый показатель в целом оставался выше такового у здоровых лиц, хотя и снижался почти вдвое от пикового уровня при обострении.

Содержание ИЛ-1β в сыворотке крови зависело от тяжести заболевания. Так, более высокие концентрации этого цитокина определялись у больных с тяжелым и среднетяжелым течением болезни. Наименее выраженные изменения исследуемого показателя выявлены у больных с легким течением РГТИ, у которых в

межрецидивный период наблюдалась полная нормализация уровня ИЛ-1 $\beta$  (табл. 2). Отсутствие снижения уровня ИЛ-1 $\beta$  у обследованных больных в стадии ремиссии до референсных значений у здоровых лиц можно считать закономерными, учитывая биологическую роль и механизмы индукции этого цитокина, а также отсутствие полной эрадикации ВПГ в межрецидивный период. ИЛ-1 $\beta$  усиливает как неспецифические защитные реакции, обусловленные активацией дендритных клеток, моноцитов/макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов, так и специфический иммунный ответ. Механизм действия ИЛ-1 $\beta$  связан со стимуляцией дифференцировки T $\mu$ naive-клеток в направлении Th1 и повышением их функциональной активности, а именно усилением синтеза лимфоцитами ИФН $\gamma$  и ИЛ-2, повышением ИЛ-2-зависимой пролиферации.

В свою очередь ИЛ-2 активирует не только Т- и НК-клеточные противовирусные реакции, но и антителообразование. Кроме того, ИЛ-1 $\beta$  опосредованно индуцирует синтез ИФН I, II и III типов в организме хозяина. Таким образом, повышенный фоновый уровень ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  в сыворотке крови больных РГГИ в межрецидивный период отражает с одной стороны неполную эрадикацию ВПГ-1/2, а с другой - реализацию важных, если не ключевых, звеньев противовирусного иммунного ответа.

Динамика содержания ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов с РГГИ в целом коррелировала с таковой ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ : при обострении заболевания наблюдалось возрастание концентрации ИЛ-6, в стадии ремиссии уровень ИЛ-6 снижался, но не достигал нормальных значений (табл. 1). Так же, как и концентрация ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , уровень ИЛ-6 находился в прямой корреляционной связи со степенью тяжести РГГИ (табл. 2).

Значение повышения концентрации ИЛ-6 в разные стадии РГГИ еще предстоит раскрыть. По крайней мере отчасти этот цитокин выполняет защитные, в том числе противовирусные функции, активируя функцию нейтрофилов, антителообразование, продукцию белков острой фазы. Однако, его способность смещать баланс Th1/Th2 в сторону последних и при определенных обстоятельствах подавлять продукцию других провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 и ФНО $\alpha$ ) делает его роль при РГГИ двойственной. Ранее уже описана взаимосвязь

реактивации латентной герпесвирусной инфекции с хронической экспрессией ИЛ-6 [11]. Если иммунорегуляторные эффекты этого цитокина в острую фазу заболевания в определенной степени могут иметь протективное значение, то отсутствие нормализации концентрации ИЛ-6 при реконвалесценции таит в себе потенциал реактивации вирусной инфекции.

Достаточно хорошо известны фазные изменения иммунной системы при герпесвирусной инфекции *in vivo* и *in vitro*, которые в первую очередь затрагивают компоненты врожденного иммунитета, а именно дендритные клетки и моноциты/макрофаги. Ярким отображением этих изменений является продукция иммунокомпетентными клетками цитокинов. В частности, установлено, что в первые часы после инфицирования происходит активация выработки интерферонов (ИФН) I типа и фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ). Несколько позднее отмечается усиление продукции интерлейкина-12 (ИЛ-12), ИЛ-18 и ИФН III типа (ИЛ-28 и ИЛ-29), а в культурах с присутствием НК-клеток и на моделях *in vivo* - еще и ИФН $\gamma$  [6]. Все вышеуказанные цитокины обладают в той или иной степени прямой и/или опосредованной противовирусной активностью. Вопрос, касающийся выработки при герпесвирусной инфекции других плейотропных цитокинов - ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, остается во многих аспектах открытым, в частности в аспекте соотношения их защитного значения и патогенетической роли.

На различных тест-системах *in vitro* продемонстрирована способность ВПГ подавлять противовирусные реакции, в частности угнетать функциональную активность НК-клеток, продукцию ИФН I и II типов, реализацию адаптивного клеточного ответа [9]. Раскрыты некоторые молекулярные механизмы иммуносупрессивных эффектов ВПГ-1 и ВПГ-2. Так, вирусный протеин ICP34.5 нейтрализует действие ИФН- $\alpha/\beta$  обращая фосфорилирование эукариотического иницирующего фактора-2 $\alpha$ , опосредованное протеинкиназой R. При этом последний фермент является центральным компонентом индукции ФНО, ИЛ-6 и хемокина RANTES при герпесвирусной инфекции. Другой протеин ВПГ-ICP27 - блокирует активацию транскрипционных факторов IRF3 и NF- $\kappa$ B и тем самым подавляет экспрессию ИФН I типа и других провоспалительных цитокинов. Еще один вирусный белок-ICP47 - связывается с транспортером, ассоциированным с процессингом антигена (TAP), и ин-

гибрирует презентацию антигенов CD8+ Т-лимфоцитам в контексте главного комплекса гистосовместимости I класса [9].

Данные исследований цитокинов, в том числе ФНО $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, в образцах плазмы или сыворотки крови у больных различными герпесвирусными инфекциями более противоречивы, чем таковые, полученные на экспериментальных моделях. Так, у молодых женщин с перименструальными обострениями хронического орофарингеального герпеса отмечено снижение содержания ИЛ-2 и повышение концентраций ФНО $\alpha$  и ИЛ-6 в сыворотке крови [10]. Уровни ФНО $\alpha$  и ИЛ-6 в сыворотке крови больных инфекционным мононуклеозом, вызванным вирусом Эпштейн-Барр, в острую фазу заболевания не отличались от таковых у здоровых лиц, а концентрация ИЛ-6 была существенно повышена [7]. В случае длительного течения ВПГ индуцируют в организме вирусоносителя генерацию клонов регуляторных Т-клеток (Treg), которые модулируют врожденные и адаптивные защитные реакции и изменяют продукцию цитокинов [8].

#### Выводы

1. Полученные нами результаты изучения содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  при генитальном герпесе свидетельствуют о развившемся дисбалансе иммунной системы у больных генитальным герпесом. Изменения уровня изученных цитокинов в сыворотке крови больных герпесвирусными инфекциями зависело от периода заболевания и степени тяжести патологического процесса.

2. Сохранение повышенных концентраций ИЛ-1 $\beta$  и ФНО $\alpha$  у пациентов в период ремиссии говорит, что вторичная иммунная недостаточность, клиническим маркером которой и является рецидивирующая герпесвирусная инфекция, не связана с супрессией продукции указанных цитокинов. Вероятно, дефект противовирусной защиты у больных с хроническим рецидивирующим генитальным герпесом находится на уровне эффекторных клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов и НК-клеток) и процесса ингибирования/презентации вирусных антигенов, о чем уже говорилось выше. Вполне возможно, что рецидивирующий характер течения герпесвирусной инфекции связан в той или иной степени с активацией продукции ИЛ-6.

3. Результаты настоящего исследования позволяют заключить, что определение содержания провоспалительных цитокинов в сы-

воротке крови больных генитальным герпесом может использоваться как дополнительный критерий тяжести и прогноза течения заболевания, а также эффективности проводимого лечения.

#### Литература

1. Баскакова Д. В. Клинико-эпидемиологические характеристики заболеваний, вызванных герпесом простого герпеса / Д. В. Баскакова, А. А. Халдин, Н. Н. Бирко // Российский журнал кожных и венерических болезней. Приложение "Герпес". - 2006. - № 2. - С. 26-30.
2. Белозеров Е. С. Терапия вирусных инфекций / Е. С. Белозеров, Ю. И. Буланьков. - Элиста: АПП "Джангар", 2007. - 104 с.
3. Белозеров Е. С. Болезни иммунной системы / Е. С. Белозеров, Ю. И. Буланьков, Ю. А. Митин. - Элиста: АПП "Джангар", 2005. - 272 с.
4. Исаков В. А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В. А. Исаков, Е. И. Архипова, Д. В. Исаков. - СПб.: Спец. Лит., 2006. - 303 с.
5. Исаков В. А. Герпесвирусная инфекция: руководство для врачей / В. А. Исаков, С. Б. Рыбалкин, М. Г. Романцев. - СПб., 2006. - 94 с.
6. Eltermann-Eriksen S. Macrophages and cytokines in the early defence against herpes simplex virus / S. Eltermann-Eriksen // *Virology*. - 2005. - Vol. 2, № 59. - P. 112-113.
7. Homef M. W. Cytokine production in a whole-blood assay after Epstein-Barr virus infection in vivo / M. W. Homef, H. J. Wagner, A. Kruse, H. Kirchner // *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*. - 1995. - Vol. 2, № 2. - P. 209-213.
8. Lund J.M. Coordination of early protective immunity to viral infection by regulatory T cells / J. M. Lund, L. Hsing, T. T. Pham, A. Y. Rudensky // *Science*. - 2008. - Vol. 320, № 5880. - P.1220-1224.
9. Melchjorsen J. Activation and evasion of innate antiviral immunity by herpes simplex virus / J. Melchjorsen, S. Matikainen, S.R. Paludan // *Viruses*. - 2009. - Vol. 1, № 3. - P. 737-759.
10. Mvesliwska J. Lower interleukin-2 and higher serum tumor necrosis factor levels are associated with perimenstrual, recurrent, facial Herpes simplex infection in young women / J. Mvesliwska, P. Trzonkowski, E. Bryl [e.a.] // *European Cytokine Network*. - 2000. - Vol. 11, № 3. - P. 397-406.
11. Teng Y.C. Requirements for the upregulation of interleukin-6 by herpes simplex virus-infected gingival fibroblasts / Y. C.

Teng., Y. T. Chen, Y.Y. Cheng, S. L. Hung // *Viral Immunol.* - 2005. - Vol. 18. - P. 170-178.

## Резюме

Нагоев Б. С., Камбачокова З. А., Дубинина Н. В., Калюжин О. В. Динамика концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных рецидивирующим генитальным герпесом.

Проведено исследования динамики концентрации основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ ) в сыворотке крови 65 больных с рецидивом хронической генитальной герпесвирусной инфекции. Установлено достоверное повышение уровня этих цитокинов с максимальными значениями в период разгара заболевания. В период угасания клинических симптомов наблюдается понижение их концентрации с неполной нормализацией в период реконвалесценции. Изменения уровня ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в сыворотке крови больных с рецидивом генитального герпеса зависели от периода заболевания и степени тяжести патологического процесса.

**Ключевые слова:** рецидивирующая генитальная герпесвирусная инфекция, цитокины, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ .

## Резюме

Нагоев Б. С., Камбачокова З. А., Дубинина Н. В., Калюжин О. В. Динаміка концентрації протизапальних цитокинів у сироватці крові хворих на рецидивуючий генітальний герпес.

Проведено дослідження динаміки концентрації основних протизапальних цитокинів (ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 і ФНО $\alpha$ ) у сироватці крові 65 хворих з рецидивом хронічної генітальної герпесвірусної інфекції. Встановлено достовірне підвищення рівня цих цитокинів з максимальними значеннями у період розпаду захворювання. У період угасання клінічних симптомів спостерігається зниження їх концентрації з неповною нормалізацією у період реконвалесценції. Зміни рівня ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 і ФНО $\alpha$  у сироватці крові хворих з рецидивом генітального герпеса залежали від періода захворювання та ступеня тяжкості патологічного процесу.

**Ключові слова:** рецидивуюча генітальна герпесвірусна інфекція, цитокіни, ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, ФНО $\alpha$ .

## Summary

Nagoev B. S., Kambachokova Z. A., Dubinina N. V., Kalyuzhin O. V. Dynamics of proinflammatory cytokine concentration in serum of patients with recurrent genital herpes.

Dynamics of proinflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF $\alpha$ ) concentrations has been studied in serum of 65 patients with relapse of recurrent genital herpes. We found out the significant increase in the cytokines levels with a maximum at the peak of a disease. Concentrations of the cytokines were gradually decreasing at the stage of recovery but still remained elevated in remission. The changes of the serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF $\alpha$  in patients with relapse of genital herpes were dependent on the stage and severity of the disease.

**Key words:** recurrent genital herpes, cytokines, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ .

**Рецензент:** д. мед. н., проф. І. В. Лоскутова

УДК 617.736-003.8-08-053.9:612.017.1

## НАРУШЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ СУХОЙ ФОРМОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

А.М.Петруня, О.А.Евсюкова

Луганский государственный медицинский университет,  
Луганский областной центр глазных болезней

## Введение

Частой причиной необратимой слепоты у лиц пожилого возраста является возрастная макулярная дегенерация (ВМД), которая обладает высокой распространенностью, склонностью к прогрессированию, и считается одной из наиболее актуальных проблем современной офтальмологии [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в структуре слабовидения ВМД занимает второе место и, как правило, сопровождается двусторонним вовлечением в патологический процесс (оба глаза поражаются в 60% случаев) [2]. Распространенность данной патологии составляет 300 человек на 100 тысяч населения, около 25-30 млн. человек в мире страдает ВМД. В возрасте старше 40 лет заболевают 25-40% населения, среди лиц старше 60 лет данная патология выявляется у 58% [6]. Проблема изучения механизмов развития ВМД становится также более актуальной в связи с увеличением в структуре населения доли людей пожилого возраста [3-5]. Возрастная макулярная дегенерация является прогрессирующим заболеванием, проявляющимся хроническим дегенеративным процессом в пигментном эпителии, мембране Бруха и хориокапиллярном слое макулярной сетчатки [6,7]. На сегодняшний день патогенез развития возрастной макулярной дегенерации полностью до конца не изучен. Имеются предположения, что одними из основных механизмов развития ВМД являются нарушения микрогемодиализации глаза, иммунные и биохимические расстройства [3,4,5,8].

Ещё одним из предполагаемых механизмов развития ВМД, по мнению Стукалова В.Е. [5], является наличие иммунодефицитного синдрома у больных со склеротическими макулодист-