

УДК 616.5-002-078.33

DOI 10.17816/pmj36338-42

ОЦЕНКА УРОВНЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНА И БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

Н.М. Иванова, И.В. Кибалина, Н.Н. Цыбиков*

Читинская государственная медицинская академия, Россия

ESTIMATION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINE AND HEAT SHOCK PROTEIN LEVELS IN ATOPIC DERMATITIS

N.M. Ivanova, I.V. Kibalina, N.N. Tsybikov*

Chita State Medical Academy, Russian Federation

Цель. Оценить уровень провоспалительного цитокина IL-17 α , HSP-70 и аутоантител к нему у пациентов с atopическим дерматитом в стадии обострения.

Материалы и методы. Обследовано 20 больных от 18 до 35 лет. Исследовали уровни цитокина IL-17 α , шаперонов HSP-70 и аутоантител к нему у пациентов, страдающих распространенной формой atopического дерматита в стадии обострения. Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакетов Statistica 6.1 для Windows.

Результаты. При atopическом дерматите происходит хроническое воспалительное повреждение кожи, клетки длительное время находятся в стрессовом состоянии, что способствует накоплению в них поврежденных белков и значительному увеличению синтеза шаперонов.

Выводы. В период активной клинической симптоматики у пациентов с atopическим дерматитом выявлено снижение концентрации IL-17 α в крови, а также увеличение уровня HSP70 и аутоантител к нему.

Ключевые слова. IL-17 α , белки теплового шока, шапероны, HSP 70, atopический дерматит, аутоантитела.

Aim. To estimate the proinflammatory cytokine IL-17 α level, HSP-70 level and autoantibodies to it in pathogenesis of atopic dermatitis (AD) at its exacerbation stage.

Materials and methods. Twenty patients aged 18–35 years were examined; cytokine IL-17 α levels, HSP-70 chaperone levels and autoantibodies to it were studied in patients, suffering from typical form of atopic dermatitis at exacerbation stage. Statistical processing of the obtained material was implemented with STATISTICA 6.1 for Windows.

Results. Atopic dermatitis causes chronic inflammatory damage of the skin, the cells are in stress state for a long time that contributes to accumulation of the damaged proteins in them and significant growth of chaperone synthesis.

Conclusions. In the period of active clinical symptomatology, patients with atopic dermatitis demonstrated decrease in blood IL-17 α concentration and increase in HSP70 level and autoantibodies to it.

Key words. IL-17 α , heat shock proteins, HSP 70, atopic dermatitis, autoantibodies.

© Иванова Н.М., Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н., 2019

тел: +7 914 486 45 95

e-mail: 89148008008@mail.ru

[Иванова Н.М. (*контактное лицо) – аспирант кафедры патологической физиологии, врач-дерматовенеролог; Кибалина И.В. – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры дерматовенерологии; Цыбиков Н.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии].

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что от 1 до 5 % взрослого населения любой страны страдает атопическим дерматитом (АД). Однако, несмотря на широкую распространенность, этиология и патогенез данного заболевания окончательно не установлены. Основными патогенетическими звеньями дерматита считаются: наследственная предрасположенность, нарушение целостности кожного покрова, расстройство нейровегетативной регуляции, иммунное воспаление с вовлечением в процесс различных иммунокомпетентных клеток и ряда биологически активных веществ [1, 3, 4].

Наибольший интерес в последние годы вызывают вопросы нарушения в клеточно-опосредованном звене иммунитета и внутриклеточного содержания цитокинов. Недавно были получены данные, позволяющие предположить участие в поддержании аллергического воспаления одного из малоизученных при заболеваниях кожи провоспалительного цитокина IL-17 [5]. Основной функцией IL-17 является стимуляция нейтрофилов в месте воспаления, увеличение активности TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, INF- γ [4]. IL-17 α – гомодимерный белок, принадлежащий к семейству IL-17, является цитокином лейкоцитарного происхождения, оказывающим выраженное влияние на различные клеточные субпопуляции, в особенности на эпителиальные клетки, находящиеся в очаге воспаления, стимулирует активность фибробластов и участвует в аутоиммунной патологии [7–9].

Кроме того, в последнее время большой интерес при изучении патогенеза АД вызывают белки теплового шока (БТШ) – Heart Shock Proteins (HSP), или молекулярные шапероны, представляющие семейство высококонсервативных специализированных молекул, которые участвуют во многих внутриклеточных процессах. Развитие различных патофизиологических механизмов аллергических заболеваний происходит с участием многих БТШ, относящихся к разным семействам и обладающих множеством биологических свойств. Известно, что практически любое массивное повреждение тканей приводит к выбросу HSP из клетки, а в дальнейшем они обнаруживаются в жидких средах организма [10]. Являясь высокоиммуногенными белками, в силу своей эволюционной стабильности, шапероны также способны вызвать синтез аутоантител, которые могут усиливать воспаление и способны запустить новые звенья патогенеза. Одним из наиболее широко исследованных и представляющих наибольший интерес является семейство белков теплового шока с молекулярной массой 70 кДа – HSP 70. Данные белки обладают широким спектром шаперонных функций и способствуют нормальному протеканию многих внутриклеточных процессов, обеспечивая устойчивость клеток к стрессу. Однако до сих пор роль HSP-70 при АД остается неизвестной [11].

Цель настоящей работы – оценить уровень провоспалительного цитокина IL-17 α , HSP-70 и аутоантител (аАт) к нему у пациентов с атопическим дерматитом в стадии обострения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование пациентов с верифицированным диагнозом АД проводили на базе ГУЗ «Краевой кожно-венерологический диспансер» МЗ РФ г. Читы. В исследовании приняли участие 20 пациентов в возрасте от 18 до 35 лет с распространенной формой атопического дерматита в стадии обострения (10 женщин и 10 мужчин), а также 20 соматически здоровых добровольцев. Средний возраст составил 28,5 г., что соответствовало взрослому периоду АД. Диагноз выставлялся согласно классификации МКБ-10, шкале SCORAD и частоте обострений 2–3 раза в год. Все пациенты, включенные в исследование, имели среднюю степень тяжести атопического дерматита. Клиническая картина характеризовалась наличием папул, интенсивной лихенификацией и активным шелушением, выраженными экскориациями и геморрагическими корочками с локализацией на лице, шее, сгибательной поверхности суставов. Часто регистрировались хейлиты и интенсивный зуд у пациентов производили забор венозной крови при поступлении на госпитализацию. Все участники исследования дали письменное добровольное информированное согласие. Пункция вены проводилась с помощью вакуумного стерильного устройства BD Vacutainer® (США). Сыворотку от сгустка отделяли методом центрифугирования.

В сыворотке крови определяли концентрацию IL-17 α , HSP-70 и аАт к последнему иммуноферментным анализом (реактивы фирмы «Вектор-Бест», Россия, и Enzo Life Science, США).

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакетов Statistica 6.1 для Windows. Для сравнения независимых выборок использовали *U*-критерий Манна – Уитни. Различия сравниваемых величин признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все данные приведены в виде медианы значений и представлены в интерквартильном размахе 25–75 %.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Концентрация IL-17 α в сыворотке крови лиц контрольной группы ($n = 20$) составляет 96,96 [57,14; 139,70] пг/мл. В период обострения у пациентов с атопическим дерматитом ($n = 20$) уровень IL-17 α снижался до 75,9 [56,14; 103,54] пг/мл ($p < 0,05$). Данный факт можно объяснить переходом IL-17 α из крови в очаге поражения, что и сопровождается формированием характерных морфологических изменений в эпидермисе и дерме. Можно предположить, что хронизация процесса, частота обострений, а также длительность ремиссии АД могут быть связаны с колебаниями уровня IL-17 α [10].

Содержание HSP-70 в сыворотке здоровых людей составило 3,23 нг/мл, у больных АД – 6,14 нг/мл ($p < 0,02$) (таблица). Как видно из таблицы, аАт к HSP-70 обнаруживались в сыворотке крови как у здоровых лиц, так и в группе больных, страдающих атопическим дерматитом. Однако уровень аАт в крови пациентов практически в 2 раза выше. HSP-70 – это растворимые внутриклеточные белки, и их появление во внеклеточном пространстве является сигналом активации иммунного ответа. При АД происходит

Уровень HSP-70 и аутоантител к ним у здоровых лиц и больных atopическим дерматитом в стадии обострения

Параметр	Здоровые ($n = 20$)	Больные АД ($n = 20$)
Уровень HSP-70, нг/мл	3,23 [3,04; 3,32]	6,14 [3,18; 8,32] $p < 0,02$
Уровень аАт классов IgG/A/M суммарно к HSP-70, нг/мл	260 [248; 281]	511 [368; 611] $p < 0,01$

Примечание: n – число обследованных; p – уровень значимости достоверных различий по сравнению с контролем.

хроническое воспалительное повреждение кожи, клетки длительное время находятся в стрессовом состоянии, что способствует накоплению в них поврежденных белков и значительному увеличению синтеза шаперонов. С одной стороны, БТШ «помогают» клеткам реагировать на стресс: индукторные изменения создают механизм адаптации защитных сил клетки. С другой стороны, избыточное накопление HSP в условиях поврежденных клеток дермы сопровождается экспрессией БТШ и, как следствие, выбросом их в биологические жидкости организма и включением афферентного звена иммунитета с синтезом аАт, которые усиливают воспаление уже по вторичным аутоиммунным механизмам [2]. Вполне возможно, что образующиеся иммунные комплексы аАт HSP-70 запускают новые звенья патогенеза в очагах воспаления при АД [11].

Выводы

1. Концентрация IL-17 α в период активной клинической симптоматики у пациентов с atopическим дерматитом ниже, чем в контрольной группе.
2. У здоровых лиц концентрация HSP-70 определяется в сыворотке крови и значительно возрастает при АД.

3. Суммарный уровень аутоантител к HSP-70 в сыворотки крови возрастает практически в 2 раза у лиц с atopическим дерматитом.

Библиографический список

1. Баранов А.А., Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология. М.: Союз педиатров России 2011; 15–75.
2. Иванов М.О., Цыбиков Н.Н., Максименя М.В. Изменение содержания белков теплового шока и антител к ним в крови и в клетках слизистой оболочки носа при ринитах и риносинуситах различной этиологии. Пермский медицинский журнал 2018; 35 (6): 23–28.
3. Иванова Н.М., Цыбиков Н.Н., Софмолотова И.Н. Современные представления о патогенезе «atopического марша» и возможной роли белков теплового шока. Вестник дерматологии и венерологии 2018; 94: 27–32.
4. Красницкая А.С., Полятика А.Н. Особенности локального цитокинового статуса у пациентов с хроническим тонзиллитом различной этиологии. Тихоокеанский медицинский журнал 2013; 1: 46–48.
5. Петрищева И.В. Современные теории патогенеза atopического дерматита. Забайкальский медицинский вестник 2014; 4: 169–177.

6. Шишкин С.С., Ковалев Л.И., Ковалева М.А. Протеомные исследования мышечных белков человека и некоторых других позвоночных. Биохимия 2014; 69 (11): 1574–1591.
7. Цыбиков Н.Н., Егорова Е.В., Пересторонин В.И. Белок теплового шока HSP-70 и аутоантитела к нему при хроническом риносинусите. Российская оториноларингология 2011; (6): 183–186.
8. Commins S., Borish L., Steinke J. Immunologic messenger molecules: Cytokines, interferons, and chemokines. J Allergy Clin Immunol 2009; 123 (5): 1004–1011. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.008
9. Kolls J.K., Linden A. Interleukin-17 family members and inflammation. Immunity 2004; 21: 467–476. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.08.018
10. Souwer Y., Szegedi K., Kapsenberg M. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease. Current Opinion Immunol 2010; 22: 821–826. DOI: 10.1016/j.coi.2010.10.013
11. Gaffen S.L. Biology of recently discovered cytokines: interleukin 17-a unique inflammatory cytokine with roles in bone biology and arthritis. Arthritis Res Ther 2004; 6 (6): 240–247. DOI: 10.1186/ar1444
12. Tsybikov N.N., Petrisheva I.V., Fefelova E.V., Kuznik B.I., Magen E. Expression of TLR2 and TLR4 on peripheral blood monocytes during exacerbation of atopic dermatitis. Allergy and Asthma Proceedings 2015; 36 (6): 140–145.

Материал поступил в редакцию 02.04.2019