

## Перспективні імунні механізми лікування пацієнтів з акне

Вугрова хвороба (ВХ), або акне, за поширенням посідає одне з перших місць серед хронічних захворювань шкіри людини. ВХ є поліетіопатогенетичним захворюванням, в основі якого лежить ураження пілосебоцейного комплексу шкіри. Переважними ділянками ураження при ВХ є так звані схильні до акне зони (щоки, ніс, лоб, груднина, спина), де сальні залози найактивніші [11]. Аналіз епідеміологічної ситуації щодо акне свідчить, що ВХ уражає від 70 до 80 % підлітків та молоді й майже 11 % дорослого населення після 25 років. Пік захворюваності на ВХ припадає на вік 12–14 років, у дівчат простежується тенденція до раннішого початку. У юнаків і чоловіків дерматоз перебігає зазвичай у тяжкій формі.

Найбільш значущими патогенними факторами акне є аномальна кератинізація вивідних проток сальних залоз, підвищене виділення шкірного сала, що призводить до себореї, мікробна гіперколонізація і запалення [11, 16]. Механізми виникнення акне до кінця не з'ясовані, хоча є достатня кількість нових даних про кожен з патогенетичних факторів. Комедони при ВХ вказують на гіперкератинізацію проток, що призводить до obturaції сальних залоз [5, 9, 12, 16]. Однак механізм гіперпродукції кератиноцитів невідомий. Важливим фактором гіперкератозу можуть бути зміни складу шкірного сала. Визначено, що ліпіди найчастіше асоційовані з виникненням вугрів. Це лінолева кислота, вільні жирні кислоти, сквален, сфінгозин. Однак є точка зору, що проліферація й диференціювання кератиноцитів також регулюють ліпіди. Так, ацетиловані форми сфінголіпідів (кераміди) є промоторами диференціювання кератиноцитів, а сфінгозин і сфінгозилфосфорилхолін активізують їхню проліферацію [4, 16]. Цитокіни — також важливий фактор, що може стимулювати проліферацію кератиноцитів [8, 13]. У експерименті продемонстровано, що утворення комедонів індукується ІЛ-1 $\alpha$  та блокується ІЛ-1 рецептором-антагоністом. Значно знижує утворення комедонів *in vitro* епідермальний фактор росту.

Самої лише підвищеної продукції шкірного сала недостатньо для виникнення акне. У дослідженнях продемонстровано, що пацієнти мають значну індивідуальну гетерогенність секреції сальних виділень, що припускає існування «схильних до акне» залоз [6, 16]. Один із патогенних факторів акне — проліферація нормальної флори, особливо *Propionibacterium acnes*. Спостерігається високий ступінь кореляції гіперпродукції шкірного сала із кількістю *P. acnes*, що визначається створенням оптимального анаеробного середовища для їхнього росту. Проте чіткого зв'язку між кількістю *P. acnes* і ступенем тяжкості захворювання не встановлено, а також не визначено того порогу кількості *P. acnes*, що відокремлює здорову і проблемну шкіру, уражену акне [15]. Однак важливість ролі цих бактерій підтверджується успіхом антибіотикотерапії при ВХ, а також даними спостережень про те, що стійкі штами *P. acnes* погіршують наслідки лікування. Відкритими лишаються вірулентність та специфічність цього збудника, а також характер запалення, спричиненого *P. acnes*. Попри безпосередній вплив факторів патогенності на розвиток акне, результати численних досліджень довели, що імунна реакція на *P. acnes* важливіша [9, 13, 15]. Подальше вивчення тонких механізмів патогенезу акне відбувається крізь призму проблеми місцевого імунітету.

За даними дослідження [7], зосередженого на активізації адаптивного і вродженого імунітету при клінічно ранніх видимих виявах акне, значно підвищуються рівні цитокінів лінії Th17 при акне порівняно з неураженою шкірою. Підвищену експресію ІЛ-17 було підтверджено на рівні білка та РНК за допомогою ПЛР у реальному часі (RTPCR) і технології Luminex. Цитокіни, що беруть участь у диференціації лінії Th17 (ІЛ-1b, ІЛ-6, TGF- $\beta$ , ІЛ23p19), були значимо індуковані на рівні РНК. Крім того, були індуковані прозапальні цитокіни і хемокіни (TNF- $\alpha$ , ІЛ-8, CSF2 і CCL20), Th1-маркери (ІЛ12p40, CXCR3, T- $\beta$ , IFN- $\gamma$ ), T-клітинні регу-

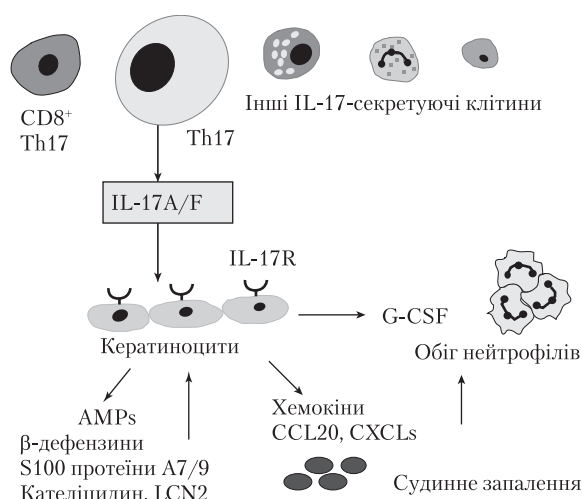


Рисунок. Вплив IL-17 на кератиноцити

Th17-клітини секретують цитокіни IL-17. Крім того, IL-17-цитокіни можуть секретувати деякі інші клітини. IL-17A і IL-17F регулюють гени кератиноцитів, які беруть участь у природженій імунній відповіді, такі як протимікробні пептиди (бета-дефензинів, S100 протеїнів A7/9, кателіцидину, LCN2) і низки хемокинів G-CSF, CXCLs і CCL20, які регулюють обіг лімфоцитів і нейтрофілів. IL-17A і IL-17F стимулюють кератиноцити, що призводить до їхньої проліферації. Крім того, запускаються процеси судинного запалення.

ляторні маркери (FOXP3, IL-10, TGF- $\beta$ ) і IL-17-залежні антимікробні пептиди (S100A7, S100A9, ліпокалін, hBD2, hBD3, hCAP18). Імуногістохімічно продемонстровано значне збільшення кількості IL-17A-позитивних Т-клітин і CD83-дендритних клітин у вугрових висипках. Таким чином, дослідження засвідчило наявність IL-17A-позитивних Т-клітин і активізацію Th17-пов'язаних цитокинів у акне, що свідчить про активізацію Th17-механізму та може відігравати ключову роль у процесі хвороби (рисунок), потенційно виявляючи нові цілі терапії.

У іншому дослідженні доведено, що IL-10-дефіцитні і IL-10R-дефіцитні макрофаги продукують високі рівні IL-17 і IL-22. Додавання екзогенного IL-10 з IL-10-дефіцитних макрофагів заблокувало продукцію IL-17. Коли IL-10-дефіцитні й IL-10R-дефіцитні спленоцити (клітини селезінки) культивували при Th17-поляризаційних умовах, популяція IL-17-продукуючих клітин збільшувалася, і культура клітин продукувала значимо вищі рівні IL-17 і IL-22. Додавання рекомбінантного IL-10 з IL-10-дефіцитних спленоцитів значно знижувало відсоток IL-17-продукуючих CD4<sup>+</sup> Т-клітин. І нарешті, мРНК фактора транскрипції Th17 ROR $\gamma$ t була значно підвищена в IL-10-дефіцитних клітинах селезінки і макрофагах. Ці дані свідчать про те, що відбувається також експресія Th17-цитокінів і ROR $\gamma$ t у макрофагах, і IL-10 негативно регулює

експресію Th17-цитокінів та ROR $\gamma$ t як макрофагів, так і Т-клітин [14].

Існують дані на користь того, що в загостренні акне особливу роль відіграють стійке специфічне порушення мікробіоценозу кишечника й зумовлені цим зміни в складі шкірного сала зі зниженням його бактерицидних властивостей [1]. У біотопі кишечника пацієнтів з акне різко зменшується кількість *Lactobacillus*, підвищується активність *Staphylococcus aureus*, зростає роль *E. coli hemolitica*. Таке стійке порушення призводить до пригнічення імунологічної реактивності організму і виснаження місцевого імунітету шкіри, посилення росту і проліферації *P. acnes*, бактеріального обсіменіння шкіри і посилення виразності запальних симптомів акне [1, 3]. Таким чином, попри гадану вивченість патогенезу акне, досі ще далеко не на всі питання є відповіді.

Особливої уваги потребує проблема лікування акне. З огляду на викладене вище, доцільно використовувати препарати, що нормалізують мікрофлору кишечника та підвищують імунітет шкіри. Препарат вибору повинен блокувати гемосорбцію токсинів і відновлювати місцевий імунітет шкіри та слизових оболонок. На сьогодні єдиним таким засобом є імунобіотик швейцарської компанії SCHONEN «ДермаПРО®», який містить високоадгезивні молочнокислі бактерії *Lactobacillus rhamnosus GG* (LGG) і фруктоолігосахариди. Бактерії LGG нормалізують бар'єрну і імунну функції кишечника, знижують гіперсекрецію шкірного сала, відновлюють місцевий імунітет, підвищуючи проліферацію Т- і В-лімфоцитів, синтез IgA, а фруктоолігосахариди відновлюють індивідуальний «мікробний пейзаж», нормалізують і підтримують імунну функцію кишечника [2], що сприяє усуненню запальних симптомів акне і збільшує тривалість ремісії дерматозу.

Водночас, якщо традиційно ми розглядали застосування пробіотиків при акне під кутом корегування так званого індивідуального мікробного пейзажу, то сучасні дослідження властивостей LGG демонструють нові можливості й резони їхнього застосування. Наприклад, американські автори [10] зазначають, що, хоча вплив пробіотиків на IL-10 і його сигнальний шлях вивчені ще недостатньо, проте в дослідях на тваринах ПЛР профілювання в реальному часі виявлено взаємодію MIP-2, TNF- $\alpha$ , IL-12, IL-10 та IL-10R2-субодиниці рецептора IL-10. Ентеральне введення пробіотика LGG знижувало експресію TNF- $\alpha$  і MIP-2, і все ж таки не вдалося змінити експресію мРНК і білка IL-10. LGG все-таки індукує експресію мРНК IL-10R2-субодиниці рецептора IL-10. Активізація рецептора

IL-10 була пов'язана із залежною від перетворювача сигналу і активатора транскрипції (STAT3) індукцією супресорів цитокинових сигналів (SOCS). Відповідно LGG знижували експресію прозапальних цитокинів завдяки підвищенню IL-10-рецептор-опосередкованих сигналів, швидше за все — внаслідок комбінованої індукції фосфо-STAT3 і SOCS3. Крім того, LGG-залежне

збільшення вмісту IL-10R2 автори пов'язали зі зниженням рівнів TNF-альфа та MIP-2.

Таким чином, можна зробити висновок про потенційну доцільність розширення спектра застосування пробіотика «ДермаПРО®», який містить високоадгезивні молочнокислі бактерії LGG, при різних формах акне з метою впливу на визначені ланки патогенезу хвороби. □

Підготував В.В. Короленко

за матеріалами, наданими Delta Medical Promotions AG (Switzerland)

## Список літератури

1. Анохин В.А., Тюрин Ю.А. Роль основных представителей анаэробной кишечной микрофлоры в норме и патологии // Казан. мед. журн. — 2001. — Т. 82, № 2. — С. 149—151.
2. Проценко Т.В., Проценко О.А., Бутурлинова А.С., Лукьянченко Е.Н. Инновационные аспекты в патогенезе и терапии акне // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. — 2015. — № 1 (56). — С. 22—26.
3. Чубарь О.В. Клинико-патогенетическое обоснование новых подходов к комплексной терапии больных розовыми угрями: автореф. дис. ...канд. мед. наук: 14.01.20. — Харьков, 2006. — 16 с.
4. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Management of acne: a report from a global alliance to improve outcomes in acne // J. Am. Acad. Dermatol. — 2003. — Vol. 49. — 31—37.
5. Guy R., Kealey T. Modelling the infundibulum in acne // Dermatol. — 1998. — Vol. 196. — P. 32—37.
6. Jeremy A.H., Holland D.B., Roberts S.G. et al. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation // J. Invest. Dermatol. — 2003. — Vol. 121. — P. 20—27.
7. Kelhala H.-L., Palatsi R., Fyhrquist N. et al. IL-17/Th17 Pathway Is Activated in Acne Lesions // PLoS ONE. — 2014. — 9(8): e105238. doi:10.1371/journal.pone.0105238.
8. Kim J., Ochoa M.T., Krutzik S.R. et al. Activation of tolllike receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses // J. Immunol. — 2002. — Vol. 169. — P. 1535—1541.
9. Kurokawa L., Mayer-da-Silva A., Gollnick H., Orfonos C.E. Monoclonal antibody labeling for cytokeratins and filaggrin in the human pilosebaceous unit of normal, seborrheic and acne skin // J. Invest. Dermatol. — 1988. — Vol. 91. — P. 566—571.
10. Mirpuri J., Sotnikov I., Myers L. et al. Lactobacillus rhamnosus (LGG) Regulates IL-10 Signaling in the Developing Murine Colon through Upregulation of the IL-10R2 Receptor Subunit // PLoS ONE. — 2012. — 7(12): e51955. doi:10.1371/journal.pone.0051955.
11. Plewig G., Kligman. Acne & rosacea, 3rd ed. — Berlin: Springer, 2002.
12. Thiboutot D.M., Knaggs H., Gilliland K., Hagari S. Activity of type 15-Alpha reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis // Br.J. Dermatol. — 1997. — Vol. 136. — P. 166—171.
13. Tsutsui H., Yoshimoto T., Hayashi N. et al. Induction of allergic inflammation by interleukin-18 in experimental animal models // Immunol. Rev. — 2004. — Vol. 202. — P. 115—138.
14. Yongpeng Gu., Jianfei Yang, Xinshou Ouyang et al. Interleukin 10 suppresses Th17 cytokines secreted by macrophages and T cells // Eur. J. Immunol. — 2008 July. — 38 (7). — P. 1807—1813— Doi:10.1002/eji.200838331.
15. Yoshimoto T., Takeda K., Tanaka T. et al. IL-12 up regulates IL-18 receptor expression on T cells, Th1 cells, and B cells: synergism with IL-18 for IFN-gamma production // J. Immunol. — 1998. — Vol. 161. — P. 3400—3407.
16. Zouboulis C.C., Eady A., Philpott M. et al. What is the pathogenesis of acne? // Exp. Dermatol. — 2005. — Vol. 14. — P. 143—152.