

© Р.Г. Исмаилов

УДК 616.5-003.829.85

Р.Г. Исмаилов

МЕЛАНОГЕНЕЗ ПРИ ДИСХРОМИЯХ КОЖИ

Городской кожно-венерологический диспансер (г. Баку)

Работа является фрагментом НИР кафедры дерматовенерологии Азербайджанского Медицинского Университета «Роль иммунологических, гормональных и метаболических факторов в нарушении меланогенеза при дисхромиях кожи», номер гос. регистрации 0106AZ00762.

Вступление. Меланогенез - сложный высококоординированный процесс в организме, который на различных этапах может нарушаться под влиянием как экзогенных, так и эндогенных факторов. Регуляция пигментного обмена обеспечивается многочисленными ферментами, гормонами гипофиза и надпочечников, микроэлементами и витаминами. Нарушения в этой сложной системе ферментативно-гормональной регуляции ведут к развитию патологических состояний [1,2,3,8].

На сегодняшний день в мире ведутся многочисленные исследования в области изучения меланогенеза, что заставляет пересмотреть ряд представлений о его природе. Так, D.J.Schwann и соавт., K.Jimbow и соавт. заключают, что ранняя смерть меланоцитов при витилиго связана с их увеличенной чувствительностью к оксидативному напряжению, которое может являться результатом сложных процессов неправильного синтеза и выработки тирозиназы и её взаимодействия с камиксином [6,7]. Исследованиями ряда авторов установлено, что альфа-МСТ нейроиммуномодулирующий гормон является главным физиологическим регулятором пигментации. Гормон найден в многочисленных участках кожи, где производится несколькими типами клеток. Он стимулирует меланоциты в меланогенезе, увеличивая синтез эумеланина [5,7]. Был подробно изучен механизм разрушения меланокортина под влиянием УФ лучей в этом процессе [4]. Актуальность проблемы диктует необходимость продолжения изучения процесса меланогенеза. Наша работа представляет собой попытку обобщить существующие современные представления о меланогенезе при дисхромиях, дополнив их результатами наших исследований.

Цель исследования. Изучить отдельные аспекты процесса меланогенеза при дисхромиях кожи.

Объект и методы исследования. Для изучения меланогенеза под нашим наблюдением находилось 226 больных с различными формами дисхромии кожи. Пациенты состояли на учёте и получали лечение в РКВД. Иммунологические исследования у обследуемых групп включали изучение Т- и В-системы иммунитета и факторов неспецифической защиты, а также иммунорегуляторных медиаторов-интерлейкинов.

Результаты исследований и их обсуждение.

У больных с дисхромией кожи наблюдались изменения в иммунной системе. Так, у больных витилиго наблюдалось достоверное повышение количества зрелых Т-лимфоцитов, (СДЗ), естественных киллеров, HLA-DRTgG и IL-8. Анализ синтеза цитокинов выявил повышенную экспрессию при дисхромиях кожи. Полученные данные указывают на участие цитокинов в патогенезе дисхромии. При этом, надо отметить, что уровни ИЛ-2, ИЛ-6 и ИЛ-8 в группе наблюдения оказались примерно одинаковыми с контрольной группой. В результате проведённых исследований можно констатировать, что формирование дисбаланса параметров иммунного и цитокинового статусов может являться одной из причин патологии меланоцитов.

При сравнении биохимических показателей у больных с разными степенями витилигозного процесса обнаружены различия между активностью ферментов антиоксидантной системы. Полученные результаты и данные литературы позволяют считать, что значительное повышение активности свободно-радикального окисления липидов может привести к нарушению функции клетки и как следствие к развитию патологии, а именно активация свободно радикального окисления может ускорить процесс меланогенеза. Естественно допустить существование прямых отношений между свободной радикальной концентрацией и депигментацией. Дисбаланс системы ПОЛ-АОС является одним из факторов расстройства пигментации кожи.

Современные исследования свидетельствуют, что меланоциты отвечают на изменение концентрации а-МСТ и АКТГ снижением или увеличением меланогенеза. Это объясняется тем, что скопление химических веществ, обладающих агрессивными свойствами или выраженной биологической активностью, ведёт к новым поломкам, а последние к новым биохимическим сдвигам. Видимо, с изучением L-МСТ, АКТГ и ферментов, деградирующие эти гормоны, связан поиск ключа к регуляции пигментации кожи у человека.

Проведённые нами исследования у больных витилиго выявили увеличение СДЗ", СД8\ СД16", СД20% СД25*, СД95-. HLA-DR-, ИЛ-1В, ИЛ-8, ДК, МДА, ГП, кортизола и снижение СД36, СД68, L-МСТ и АКТГ. У пациентов с пигментным невусом отмечен рост числа СД4", СД25", СД69, HLA-DR\ ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, АКТГ, L-МСТ, ДК, МДА, ГП и уменьшение СДЗ', СД8-, СД16", СД95". ИЛ-2, кортизола. В группе пациентов с мелаомой зарегистрировано увеличение уровня СД-20, СД25, HLA-DR" МСТ, АКТГ, ДК, МДА и

низкое содержание СДЗ\ СД4", СД8% СД16% СД69, СД95-, ИЛ-1, кортизола.

Между этими показателями был проведен корреляционный анализ по программе Statistika. Всего изучено 84 параметра. Ведущее значение в гибели меланоцитов при витилиго принадлежит клеточным механизмам, т.е. цитотоксическим эффектам фильтрующих кожу ауто-реактивных Т-лимфоцитов, в частности СД8-клеткам [3]. Обращает на себя внимание наличие тесной положительной связи между СД25" и СД95" клетками и показателями системы ПОЛ-АОС. а также системы гипофиз-надпочечники. На наш взгляд, в процесс разрушения меланоцитов в пигментарных расстройствах вносят свой вклад и HLA-DR" клетки, являющиеся мишенью для цитотоксических Т-клеток, их высокий уровень выявлялся как при гипо-, так и при гиперпигментации.

Корреляционный анализ показал участие гипофизарно-надпочечниковой системы в регуляции апоптоза при витилиго. Как известно, ИЛ-1, активирующий иммунокомпетентные клетки, служит основным эндогенным медиатором иммунного ответа. Выявлена существенная позитивная корреляционная связь между ИЛ-1 и кортизолом у пациентов с витилиго и мелазмом и отрицательная у пациентов с пигментным невусом.

Результаты исследования также подтвердили, что витилигозный процесс, особенно активно выраженный, протекает с интенсификацией процессов ПОЛ, изменением состояния АОС и иммунитета. Оксидативное напряжение, сниженная активность ферментов АОЗ, нарушение взаимодействия иммунокомпетентных клеток могут способствовать гипопигментации.

Депигментация кожи возникает как следствие гибели меланоцитов или чрезмерного их накопления в результате цитотоксического воздействия иммунологических агентов, свободных радикалов, гормонов и УФО, протекающих с участием апоптоза. О взаимосвязи секреции гормонов с интенсивностью меланогенеза свидетельствуют установленные нами коррелятивные связи. Снижение уровня а-МСТ и АКТГ выявлялось при гипопигментации и увеличение его при гиперпигментации. Меланоциты сами реагируют на УФ-лучи, являющимися для них специфическими раздражителями. Нарушение и усиление меланогенеза под влиянием УФО является не только местной реакцией кожи, именно эпидермиса, но и реакции всего организма. Об этом, в частности, свидетельствует отмеченная связь между секрецией гормонов

гипоталамус-гипофиз-надпочечниковой системы и интенсивностью меланогенеза у пациентов с дисхромиями. УФО принимает эффективное участие в деградации меланоцитов. Установлен двойной эффект УФ-лучей на кожу. С одной стороны, они увеличивают производство меланина, который после перемещения к кератиноцитам гарантирует защиту генетического материала через меланосомы. С другой стороны. УФО способствует фотоповреждению кожи. Наряду с гормонами УФО оказывает регулирующее влияние на нейтральную эндопептидазу в меланоцитах.

В ходе исследования мы не наблюдали при витилиго признаков воспаления, таких как отёк, боль, обычно сопровождающих некроз ткани, что указывало на другой механизм гибели меланоцитов в этих случаях. Вероятно, гибель клеток была результатом апоптоза.

Выводы. Результаты исследований показали, что витилигозный процесс особенно активно протекает с интенсификацией процессов ПОЛ. изменением состояния АОС и иммунитета. Филогенетически ПОЛ является более старой системой поддержания гомеостаза, чем АОС и иммунитет, что обуславливает возможность более быстрого истощения АОС с нарушением функции гомеостатических систем организма, в частности, иммунной, а также формирования условия для нарушения деятельности других органов. Поэтому, оксидативное напряжение, сниженная активность ферментов АОС, нарушение взаимодействия иммунокомпетентных клеток могут способствовать гипопигментации. Наряду с этим, была выявлена позитивная корреляционная связь между ИЛ-1 и кортизолом у больных витилиго и мелазмом и отрицательная у пациентов с пигментным невусом. По-видимому, возрастание уровня кортизола под влиянием ИЛ-1 больше необходимо для ограничения дальнейшего синтеза эндогенного ТЛ-1 во избежание токсического действия его высоких концентраций, а не для иммуно-супрессивного действия. При гиперпигментации мы отмечали увеличенный уровень СД95" клеток, приводящий к ослаблению апоптоза и обуславливающий увеличение количества меланоцитов. Следовательно, можно предположить, что при гиперпигментации наблюдается недостаточный, а при гипопигментации - избыточный апоптоз.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении. Будет продолжено изучение процесса меланогенеза: иммунологические исследования, гистохимические.

Список литературы

1. Абдуллаев М.Н. Витилиго / М.Н. Абдуллаев, Х.К. Шадыев, К.С. Сулейманов [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 1992. - № 4. - С. 28-33.
2. Зенков Н.К. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты / Н.К. Зенков, В.З. Ланкин, Е.Б. Меньшикова. – М : Наука-Интерпериодика, 2001. – 343 с.
3. Кожевенко Ю.Н. К вопросу о причинах гибели меланоцитов при витилиго. Иммунологические механизмы / Ю.Н. Кожевенко // Рос. Журн. кожных и венерических болезней. – 2001. - № 6. - С. 63-70.
4. Aberdam E. Nephilysin, a novel target for ultraviolet B regulation of melanogenesis via melanocortins / E. Aberdam, P. Auberger, J. Ortonne [et al.] // J. of Investigative Dermatology. – 2000. - V.115, № 3. - P.381-387.

5. Hara H. Role of gene expression and protein synthesis of tyrosinase, TRP-1, lamp-1. and CD63 in LVB-induced melanogenesis in human melanomas / H. Hara, M.H. Lee, H. Chen [et al.] // J Invest Dermatol. – 1994. - 102(4). – P. 495-500.
6. Jimenez-Cervantes C. Inhibition of melanogenesis in response to oxidative stress: transient downregulation of melanocyte differentiation markers and possible involvement of microphthalmia transcription factor / C. Jimenez-Cervantes, M. Martinez-Esparza, C. Perez [et al.] // Journal of Cell Science. – 2001. - V.114. - P. 2335-2344.
7. Schwahn D.J. Tyrosine levels regulate the melanogenic response to alpha-melano-cyte-stimulating hormone in human melanocytes: implications for pigmentation and proliferation / D.J. Schwahn, A.B. Herrin, E.S. Bales [et al.] // Pigment Cell Res. – 2001. - 14(1). – P. 32-39.
8. Westerhof W. Vitiligo. Management Update / W. Westerhof // Skin Therapy letter. – 2000. - V.5, № 6. - P.1-2,5

УДК 616.5-003.829.85

МЕЛАНОГЕНЕЗ ПРИ ДИСХРОМИЯХ КОЖИ

Исмаилов Р.Г.

Резюме. Наблюдали 226 пациентов с различными формами дисхромии кожи. Результаты нашего исследования показали, что более активным становится процесс формирования витилиго, более усиленными - процессы ПОЛ, и более явными - изменения в АОС и иммунной системе. Кроме того, положительная корреляция между ИЛ-1 и Кортизолом была обнаружена у пациентов с витилиго и мелазмой; и отрицательная - у пациентов с родинкой пигмента. В случаях уровня гиперпигментации CD95 + был увеличен и вызван апоптоз и увеличение количества меланоцитов. Таким образом, мы можем заключить, что гиперпигментация характеризуется недостаточным, и гипопигментация - увеличенным апоптозом.

Ключевые слова: меланогенез, дисхромия кожи, АОС, ПОЛ.

УДК 616.5-003.829.85

МЕЛАНОГЕНЕЗ ПРИ ДІСХРОМІЯХ ШКІРИ

Ісмаїлов Р.Г.

Резюме. Спостерігали 226 пацієнтів з різними формами дисхромії шкіри. Результати нашого дослідження показали, що активнішим стає процес формування вітиліго, посиленішими - процеси ПОЛ, і явнішими - зміни в АОС і імунній системі. Крім того, позитивна кореляція між ІЛ-1 і Кортизолом була виявлена у пацієнтів з вітиліго і мелазмой; і негативна - у пацієнтів з родимкою пігменту. У випадках рівня гіперпигментації Cd95 + був збільшений і викликаний апоптоз і збільшення кількості меланоцитів. Таким чином, ми можемо зробити висновок, що гіперпигментація характеризується недостатнім, і гіпопигментація - збільшеним апоптозом.

Ключові слова: меланогенез, дисхромія шкіри, АОС, ПОЛ.

UDC 616.5-003.829.85

Melanogenesis In Case Of Skin Dischromia

Ismailov R. G.

Summary. 226 patients observed with various forms of skin dischromia. The results of our investigation showed that the more active becomes process of vitiligo formation, the more intensified are LPO processes, and the more pronounced are changes in AOS and immune system. In addition, positive corellation between IL-I and Cortizol was discovered in patients with vitiligo and melasma; and negative - in patients with pigment nevus. In cases of hyperpigmentation level of CD95+ was increased and caused apoptosis and increase in the amount of melanocytes. Thus we may conclude, that hyperpigmentation is characterized by insufficient, and hypopigmentation - by increased apoptosis.

Key words: melanogenesis, skin dischromia, AOS, LPO.

Стаття надійшла 28.09.2011 р.