

УДК: 616.517-091.818

Куц Л. В.

АПОПТОЗ ЯК ОДНА ІЗ КЛЮЧОВИХ ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЛАНОК ПСОРИАЗУ

Сумський державний університет

Одним з основних патогістологічних проявів псоріазу є феномен нестримного мітозу кератиноцитів. Виявлено зниження рівня вмісту р53 у крові хворих на псоріаз білку р53, що може свідчити про значення порушень процесу апоптозу при цьому захворюванні.

Ключові слова: псоріаз, апоптоз, білок р53, діагностика

Постановка проблеми, її зв'язок з важливими науковими та практичними завданнями

Псоріаз відноситься до одного з поширених захворювань шкіри і характеризується хронічним рецидивуючим перебігом [3, 5, 6]. Незважаючи на стрімкий розвиток медичної науки, на сьогодні не існує чіткої відповіді відносно його етіології, залишаються недостатньо з'ясованими численні ланки патогенезу дерматозу [7]. Відмічається тенденція до збільшення частоти тяжкого перебігу псоріазу, що може призводити до інвалідизації хворих, і як наслідок – втрати працездатності. Наявність косметичного дефекту у таких хворих, у свою чергу, стає не менш вагомим причинним фактором загострень/рецидивів, негативно впливає на якість життя пацієнтів. Все це і визначає актуальність подальшого дослідження проблем псоріазу не тільки з медичної, але й з соціально-економічної точки зору [1].

Однією з головних проблем псоріазу є розвиток нестримного мітозу кератиноцитів, який в 100 разів перевищує мітотичні ділення клітин здорової шкіри і впливає на прояви типової клінічної картини захворювання (гіперкератоз, лущення та ін.). Цей феномен може залежати і від порушень апоптозу, який морфологічно визначається як «колапс ядра». Для апоптозу характерним є поетапна фрагментація ДНК з наступним формуванням т. з. «апоптозних тілець», які в подальшому фагоцитуються макрофагами та сусідніми клітинами. Фізіологічний апоптоз протікає за такими фазами: 1) ініціація апоптозу; 2) проведення сигналу; 3) активація каспаз; 4) активація ендонуклеаз; 5) специфічна деградація ДНК. Даний процес контролюється відповідною генетичною програмою, в індукції якої провідна роль належить білку р53 – т. з. «стражу геному» [2, 8]. Цей білок локалізується в ядрі клітини і відноситься до числа одного з факторів, що регулюють транскрипцію генів, які задіяні в процесах затримки клітин в фазі клітинного циклу G1. При пошкодженні ДНК і відбувається активація експресії гену р53, а блокування клітинного циклу в фазах G1 і G2 до реплікації ДНК і мітозу робить можливим репарацію пошкодженої ДНК і попереджає тим самим появу мутантних клітин. У випадках, коли репараційні системи неспроможні/неповноцінні (недостатні) і пошкодження ДНК зберігається, відбувається ініціація апоптозу – як механізм захисту організму від наявності в ньому ДНК-пошкоджених клітин (тобто, «гене-

тично чужих», атипових, мутантних). На сьогодні відомо, що р53 володіє багатьма функціями, а їх характер дає підставу стверджувати, що даний білок забезпечує дотримання «інтересів цілісного організму»; тобто – забезпечує генетичну стабільність, генетичну однорідність соматичних клітин [4, 9]. Таким чином, з'ясування ролі білка р53 в процесах апоптозу при псоріазі є також актуальною проблемою, що може дати нові напрямки щодо діагностично-лікувальних заходів такої категорії пацієнтів.

Робота виконана у відповідності з плановою науково-дослідною роботою Донецького національного медичного університету ім. М. Горького: «Удосконалення діагностики, лікування та профілактики дерматовенерологічних захворювань у осіб, що зазнали впливу шкідливих факторів виробничого та навколишнього середовища» (номером державної реєстрації 0208U004249).

Мета дослідження

Вивчення вмісту у крові хворих на звичайний псоріаз регулятора клітинного циклу – білка р53 (маркеру апоптозу), визначаючи його значення в системі діагностичних критеріїв захворювання.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням знаходилось 115 хворих на звичайний псоріаз (в прогресуючу стадію захворювання), чоловіків – 52, жінок – 63, у віці від 18 до 55 років. У всіх захворювання носило хронічний рецидивуючий характер, ступінь тяжкості патологічного процесу на шкірі відповідала середньотяжкому перебігу дерматозу. Діагноз встановлювали з урахуванням рекомендацій МОЗ України щодо діагностично-лікувальних заходів псоріазу. Давність захворювання в середньому складала до 15 років. Серед факторів, які сприяли виникненню рецидивів/загострень, найбільш часто були нервово-психічні, загострення хронічної супутньої патології (насамперед – з боку органів травлення). Найбільш частими місцями ушкодження була шкіра колінних та ліктьових згинальних поверхонь, тулуба. Майже у половині пацієнтів відмічався сезонний тип захворювання. Свербіж осередків ушкодження шкіри відмічали майже дві третини хворих. У 80 хворих, репрезентативних за основними ознаками, було досліджено вміст у крові маркера апоптозу – білка р53.

Групу контролю склали 30 практично здо-

рових осіб-добровольців, 15 – чоловіків та 15 – жінок у віці від 20 до 35 років, які протягом останніх 2 місяців не приймали імуноотропних засобів.

Забір крові проводили ранком, натщесерце. Вміст p53 визначали імуноферментним методом дослідження сироватки крові, при цьому використовували набори для кількісного визначення даного білка за допомогою тест-системи фірми Bender MedSystems (Австрія).

Отримані результати опрацьовували за допомогою сучасних статистичних методів аналізу з використанням пакету ліцензійної програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5) з визначенням середніх значень (M), їх стандартних похибок (m), достовірності різниці досліджуваних показників при 95% довірливому інтервалі (p) та коефіцієнту кореляції Спірмена (r).

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження дозволили встановити наявність в сироватці крові хворих на псоріаз достовірне зниження кількості білка p53 (у порівнянні з групою контролю). Встановлено також корелятивну залежність між ступенем тяжкості перебігу захворювання та вмістом у сироватці крові p53.

Отримані дані можуть свідчити про «зрушення» в процесі т. з. «фізіологічного апоптозу» кератиноцитів при псоріазі, та опосередковано вказувати на мутацію генів одного з маркерів апоптозу – білка p53.

Так, відомо, p53 є транскрипційним фактором – регулятор клітинного циклу. Його кодує одноіменний ген p53, який знаходиться в хромосомі 17q13.1. Білок p53 постійно синтезується клітиною, хоча базальний його рівень в більшості нормально функціонуючих клітин є низьким, що, насамперед, зумовлено коротким періодом напіврозпаду (близько 20 хвилин). Підвищення його рівня спостерігається у відповідь на різноманітні стресорні фактори, що призводить до пригнічення процесів клітинного ділення шляхом індукції транскрипції генів p21WAF1/CIP1, bax, GADD45 та hdm2. Пошкодження ДНК викликає апоптоз в клітинах як кишечного епітелію, тимоцитів, так і шкіри (що й обумовлено зростанням концентрації p53). Це опосередковується блокуванням G1 «арешту» що й індукує апоптоз. Тобто, активація p53 надає потужний апоптогенний сигнал, в реалізації якого задіяні різноманітні механізми індукції каспаз. Т. з. p53-залежний апоптоз здійснює елімінацію із організму не тільки пошкоджених клітин, але й тих клітин, в яких спостерігається нерегульована стимуляція проліферації (що має місце й при псоріазі). Елімінація p53 тісно пов'язана з протеїном mdm2 (від англ. *major double minute 2 gene*), який вперше був знайдений в мишних мініхромосомах, звідки й отримав свою назву. Його гомолог у людини – це зазначений вище hdm2. В першому інтроні

гену mdm2 розміщені дві копії p53-респонсивного елемента, які здатні виступати в якості p53-залежного промотору з наступною появою альтернативного транскрипту, старт якого знаходиться в другому екзоні mdm2. Так mdm2 зв'язується з N-кінцем p53 і інгібує p53-залежну активацію промоторів. В p53-mdm2 залучені N-кінці як самого p53, так і mdm2. Для цієї взаємодії важливими є гідрофобні амінокислотні залишки Leu-14, Phe-19, Leu-22, Trp-23, які необхідні також і для трансактиваційних властивостей p53. Отже, передбачається, що mdm2 інгібує p53-залежну активацію промоторів, блокуючи при цьому взаємодію p53 з транскрипційними факторами. Сама ж взаємодія цих двох білків, у свою чергу, може слугувати прикладом регулювання один одного за принципом зворотного зв'язку (p53 активує mdm2 на рівні транскрипції, а mdm2 – блокує p53).

Результати дослідження можуть також опосередковано свідчити про підвищення активності експресії ще одного білка, який залучається в процес апоптозу кератиноцитів при псоріазі – mdm2, що вказує на нездатність до повноцінного захисту організму від генетично ушкоджених клітин, одним із свідчень чого і може бути визначений дефіцит маркера апоптозу p53. З урахуванням особливостей проявів фізіологічних ефектів p53 та залученням численних факторів щодо регуляції його впливу на організм (перш за все спрямованих на збереження «чистоти» генетичної інформації всього організму) актуальним і перспективним є також подальше вивчення вмісту mdm2 у хворих на псоріаз, особливо – в процесуючу його стадію.

Висновки

У хворих на псоріаз виявлено достовірне зниження рівня білка p53 в сироватці крові, що свідчить про наявність порушень фізіологічного апоптозу і супроводжується підвищенням мітозу кератиноцитів. Даний феномен має важливе діагностичне значення для псоріазу а також може слугувати критерієм ступеня тяжкості його перебігу.

Література

1. Возняк І. Я. Вивчення якості життя у пацієнтів з псоріатичною хворобою / І. Я. Возняк, Т. В. Святечко // Дерматовенерологія. Косметологія. Сексопатологія. – 2009. – № 1-2 (12). – С. 273-275.
2. Желтухин А. О. Повседневные и индуцируемые функции гена p53 / А. О. Желтухин, П. М. Чумаков // Успехи биологической химии. – 2010. – Т. 50. – С. 447-454.
3. Каленська О. В. Псоріаз: етіологія, патогенез, клініко-морфологічна картина, принципи лікування / О. В. Каленська, Л. В. Каленська, О. Г. Курик // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2009. – № 3 (34). – С. 5-9.
4. Копнин Б.П. Многоликий p53: разнообразие форм, функций, опухольсупрессирующих и онкогенных активностей / Б.П. Копнин, П.Б. Копнин, Н.В. Хромова [и др.] // Клиническая онкогематология. – 2008. – Т. 1. – № 1. – С. 2-9.
5. Кошкин С. В. К вопросу о патогенезе псориаза / С. В. Кошкин, Т. В. Черных, С. С. Коробейникова // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 1. – С. 32-36.
6. Кубанова А. А. Иммуные механизмы псориаза. Новые стратегии биологической терапии / А. А. Кубанова, Д. Ф. Николас, Л. Пьюиг [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2010. – № 1. – С. 35-47.

7. Песляк М. Ю. Модель патогенеза псоріаза. Часть 1. Системный псоріатический процесс / М. Ю. Песляк. – М. : Эко-Трендз, 2010. – 72 с.
8. Чумаков П. М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме / П. М. Чумаков // Успехи биологической химии. – 2007. – Т. 47. – С. 3-53.
9. Batinac T. P53 protein expression and cell proliferation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases / T. Batinac, G. Zamolo, N. Jonjic [et al.] // Tumori. – 2004. – V. 90, №1. – P. 120-127.

Реферат

АПОПТОЗ КАК ОДНА ИЗ КЛЮЧЕВЫХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ ПСОРИАЗА

Куц Л. В.

Ключевые слова: псориаз, апоптоз, белок p53, диагностика

Одним из основных патогистологических проявлений псориаза является феномен неуправляемого митоза кератиноцитов. Выявлено достоверное снижение уровня содержания в крови больных псориазом белка p53, что может свидетельствовать о значении нарушений процесса апоптоза при данном заболевании.

Summary

APOPTOSIS AS KEY PATHOGENETIC MECHANISM IN PSORIASIS

Kutz L.V.

Key words: psoriasis, apoptosis, protein p53, diagnosis.

The major pathohistological manifestations of psoriasis are the phenomenon of uncontrollable mitosis of keratocytes. Our research demonstrates the reliable decrease of protein p53 content in the blood of psoriatic patients. This may be evidence of apoptosis impairment typical for this disease.

УДК 616.24-006.04-08

Лисенко С.А., Лисенко Н.М., Шибинський В.В.

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНІ ПІД ВПЛИВОМ КОНСЕРВАТИВНОГО ПРОТИПУХЛИННОГО ЛІКУВАННЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Вінницький медичний коледж ім. академіка Д.К. Заболотного

Вінницький обласний клінічний онкологічний диспансер

Досліджено імунологічні маркери периферичної крові 57 хворих на рак легені (з них – 29 з проявами паранеопластичного ревматологічного синдрому (ПНРС)) на фоні проведення консервативної протипухлинної терапії. Доведено, що у хворих на рак легені з проявами ПНРС спостерігається виражена системна імуносупресія: достовірне зниження в динаміці кількості лімфоцитів (на 68,3%), CD4+ (в 2,33 рази), CD8+, CD16+ та CD25+ лімфоцитів (зниження всіх трьох показників в 2 рази). Встановлено, що у хворих на рак легені з ПНРС на відміну від аналогічних значень у хворих без даного синдрому, відмічаються достовірно нижчі абсолютні значення CD4+ (на 95,2%), CD8+ (на 75%), CD19+ (на 28%), CD95+ (на 50%), CD16+ (в 2,33 рази) та CD25+ лімфоцитів (в 2,5 рази) та достовірно вищі рівні ЦІК (на 99,9%) та індекс міграції лейкоцитів (на 32,6%). Дані зміни свідчать про гірший прогноз захворювання у хворих на рак легені з проявами ПНРС.

Ключові слова: рак легені, циркулюючі імунні комплекси, індекс міграції, субпопуляції лімфоцитів, паранеопластичний ревматологічний синдром, консервативне протипухлинне лікування.

Вступ

Актуальна проблема онкологічних захворювань як і раніше залишається пріоритетною для сучасного суспільства. Рак легені займає перше місце в структурі онкологічної захворюваності та є головною причиною смерті від злоякісних новоутворень дорослого чоловічого населення в світі та Україні. Щорічно від раку легені в усьому світі помирає близько 1 млн. 200 тисяч хворих [2, 6].

Рак легені – одна із найбільш частих локалізацій злоякісних новоутворень у чоловіків та жінок у віці старше 40 років. При первинному зверненні у третині хворих даною патологією виявляється III ст., що об'єднує різноманітні випадки місцево-розповсюджених форм [5]. На сьогодні «стандартними» для хворих на рак легені, вважаються комплексні підходи, які

включають радикальну операцію, хіміотерапію та дистанційну гамма-терапію. Провідним методом лікування недрібноклітинного раку легені є радикальне хірургічне втручання [11]. Коли виявлено протипокази до оперативного лікування або запущений пухлинний процес основним для даної категорії хворих є консервативна протипухлинна терапія (хіміотерапевтичне, променево або комбіноване хіміопроменеве лікування) [1].

На сьогодні з розвитком раку легені пов'язують велику кількість паранеопластичних синдромів, домінуючим з яких є паранеопластичний ревматологічний синдром (ПНРС) [12, 13]. Так відомо, що в основі ПНРС лежать імунозапальні гіперергічні реакції імунокомплексного, реактивного типу [8, 9]. Доволі цікавими в даній ситуації постають зміни різних імунологічних параметрів крові, особливо в динаміці різних методів ліку-