

Гендерные различия уровней цитокинов – показателей системного воспаления у больных псориазом

Аббуд Аймен, Федотов В. П.

Запорожский государственный медицинский университет

Псориаз является одним из наиболее часто регистрируемых заболеваний среди всей дерматологической патологии. Одним из факторов развития данного дерматоза является нарушение регуляции иммунного ответа с помощью *T*-лимфоцитов, поэтому проблема изучения нарушений регуляции иммунного ответа у больных псориазом является **актуальной** на современном этапе. **Цель исследования** – провести сравнительный анализ уровней показателей системного воспаления у больных псориазом разного пола и определить их роль в патогенезе заболевания. Уровни цитокинов в сыворотке крови **изучали** с помощью иммуноферментного анализа у 80 больных (40 мужчин и 40 женщин в возрасте 19-62 лет). **Выявлено** резкое увеличение содержания в сыворотке крови *IL-1 β* , *IL-4* и ФНО- α , которое прямо коррелировало с показателями *PASI* и было более выраженным у больных мужского пола; это можно объяснить наличием у них очагов хронической инфекции и связи обострения дерматоза после инфекционных процессов и использовать как прогностический фактор в профилактике рецидивов псориаза.

Ключевые слова: псориаз, гендерные различия, цитокины, воспаление, иммунитет.

Актуальность темы. Псориаз является одним из наиболее часто регистрируемых дерматозов, поражая около 3 % всего населения Земли; в Украине реальное количество больных превышает 1 млн. [3]. Учитывая значительную распространенность псориаза, недостаточную изученность его этиологии и патогенеза, несовершенство методов лечения, частые рецидивы, псориаз по-прежнему привлекает внимание исследователей. Интерес к этому дерматозу обусловлен не только высоким удельным весом среди всех кожных заболеваний, но и более частой регистрацией тяжелых и осложненных форм, серьезным поражением иммунной системы, резистентностью к традиционной терапии [4, 5].

Иммунологические механизмы развития при псориазе заключаются в активировании антиген-презентирующих клеток, которые мигрируют в регионарные лимфатические узлы, где и происходит запуск каскада реакций с последующей активацией и пролиферацией клеток иммунной системы. К началу активации антиген-презентирующих клеток и лимфоцитов на внедрение патогена реагируют кератиноциты, тканевые базофилы, макрофаги, эндотелиоциты сосудов, в результате чего продуцируются разнообразные медиаторы (цитокины). Цитокины являются одним из основных регуляторов межклеточного взаимодействия, принимают активное участие в реализации иммунного ответа, воспалительных реакций и др. [9].

Одним из факторов развития псориаза является нарушение регуляции иммунного ответа с привлечением *T*-лимфоцитов. Цитокины *T*-хелперов типов 4, 1 β приводят к гиперсекреции провоспалительных медиаторов с последующей активацией кератиноцитов, мастоцитов, нейтрофилов, эндотелиоцитов, что в конечном итоге манифестируется персистирующим хроническим воспалением [2, 16].

Динамику основных цитокинов *T*-лимфоцитов при псориазе изучают в основном по исследованию экспрессии этих медиаторов на поверхности клеток. По данным большинства авторов, воспаление в коже сопровождается не только локальным синтезом цитокинов, но и повышением их концентрации в крови. Результаты ранее проведенных исследований показали, что у больных псориазом высокие уровни в сыворотке крови *IL-4*, *IL-1 β* [10, 18, 20, 22].

IL-1 β продуцируется макрофагальными клетками лимфоцитами, фибробластами, выполняя следующие функции [1, 11, 12, 14, 21]:

- способствует тому, что *T*-лимфоциты-хелперы начинают продуцировать *IL-2*;
- инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы;
- активирует нейтрофилы, *T*- и *B*-лимфоциты;
- стимулирует синтез цитокинов (*IL-4*, ФНО- α), простагландинов;

- повышает хемотаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность.

IL-4 продуцируется *T*-клетками (*T*-хелперами II типа) и является фактором для дифференцировки *T*- и *B*-лимфоцитов, выполняя следующие функции [6, 9, 17]:

- ограничивает синтез макрофагами провоспалительных *IL-1β*, 6, 8, 12, ФНО- α ;
- активирует пролиферацию *B*-лимфоцитов;
- усиливает противоопухолевую активность макрофагов;
- модулирует воспалительные реакции, активирует *T*-хелперы;
- обладает противоопухолевой активностью.

Псориаз традиционно рассматривали как *Th1*-тип воспалительной реакции и ФНО-руководимый дерматоз [19, 13].

IL-1β и *IL-4* действуют на кератиноциты и приводят к эпидермальной гиперплазии, акантозу и гиперкератозу. Дермальные *Th1*- и *Tc1*-лимфоциты активируются дермальными дендритными клетками и продуцируют ФНО- α и ИФ- γ . Под воздействием ФНО- α фибробласты начинают синтезировать фактор роста кератиноцитов, приводящий к гиперпролиферации кератиноцитов, которые активируют иммунокомплектные клетки, активируют миграцию нейтрофилов, плазмочитарные дендритные клетки и фактор роста эндотелия сосудов, что в свою очередь приводит к повышенной секреции сывороточного уровня ФНО- α .

Цель работы – провести сравнительный анализ уровня показателей активаторов иммунного ответа и системного воспаления у больных псориазом различного пола и определить их роль в патогенезе дерматоза, а также в прогнозировании рецидивов.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находилось 80 больных псориазом (40 мужчин и 40 женщин в возрасте 19-52 лет) с диагнозом вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия. Мужчины и женщины были репрезентативные по возрасту, клиническим проявлениям дерматоза, продолжительности заболевания. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц.

Исследование показателей (измеряемых в пкг/мл) цитокинового профиля (*IL-1β*, *IL-4*, ФНО- α) проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов «Bender MedSystem ImbH» (Австрия). Материал для определения системы цитокинов – сыво-

ротка крови. Исследования выполнены на базе иммунологического отдела Учебного медико-лабораторного центра ЗГМУ (свидетельство об аттестации № 03914).

Все результаты подвергнуты статистической обработке для оценивания по параметрическим и непараметрическим критериям с использованием программы *MedStat* («Альфа», Украина).

Для проверки распределения на нормальность использовали χ^2 -распределение и критерий Шапиро–Уилка; сравнение центральных тенденций двух независимых выборок проводили с использованием *W*-критерия Вилкоксона, сравнение средних двух независимых выборок – с использованием распределения Стьюдента [7].

Обращало на себя внимание, что у мужчин началу заболевания и его последующим рецидивам способствовали различные простудные заболевания, ангины, бронхит и др. инфекционные факторы. У 29 из 40 больных мужского пола псориазу сопутствовали:

- хронический тонзиллит;
- хронический бронхит;
- гайморит, фронтит;
- хронический нефрит;
- простатит и др.

У женщин началу заболевания и его рецидивам предшествовали преимущественно различные психо-эмоциональные и нервные факторы. Из сопутствующих заболеваний, у 26 из 40 женщин были выявлены заболевания женской мочеполовой сферы, эндокринопатия, неврозы и др.

Полученные результаты и их обсуждение.

Как видно из табл. 1, у больных отмечено разное возрастание уровней *IL-1β*, *IL-4* и ФНО- α , статистически значимое ($p < 0,01$) при сравнении с их уровнями у здоровых людей. Сочетанное повышение цитокинов, обнаруженное нами, согласуется с данными литературы [15] о синергизме между их увеличением. Обращает на себя

Таблица 1 - Уровень интерлейкинов у больных псориазом различного пола ($M \pm m$)

Показатели (пкг/мл)	Здоровые (контроль) $n=20$	Больные псориазом	
		Мужчины ($n=40$)	Женщины ($n=40$)
ФНО- α	8,1 \pm 1,1	35,1 \pm 4,2*	28,4 \pm 2,1*, **
<i>IL-1β</i>	15,1 \pm 1,4	34,2 \pm 3,2*	30,1 \pm 4,1*, **
<i>IL-4</i>	2,4 \pm 0,1	5,8 \pm 0,2*	2,6 \pm 0,05**

ПРИМЕЧАНИЕ: * – различия со здоровыми достоверны;
** – различия показателей у мужчин и женщин достоверны.

внимание, что более выраженное, статистически достоверное увеличение концентрации этих цитокинов отмечено у больных псориазом мужчин.

По мнению некоторых авторов [8], основным медиатором, который запускает каскад реакций, приводящих к развитию псориаза, является *IL-1 β* ; поэтому увеличение его в сыворотке крови имеет принципиальное значение. Морфологические признаки псориаза в экспериментальных моделях более выражены при стимулировании *IL-1 β* , чем *IL-12* [23].

Необходимо подчеркнуть, что *IL-1 β* и *IL-4* интегрирует известные патологические пути с вовлечением *T*-хелперов типа 1, цитотоксических *T*-лимфоцитов типа 1 и дендритных клеток, которые являются основными причинами псориаза.

Обращает на себя внимание, что уровень изученных цитокинов, особенно *IL-4*, находился в

прямой зависимости от показателей *PASI* и пола изученных больных.

Более существенное повышение этих показателей было у больных псориазом мужского типа, что можно связать с наличием у них очагов хронической инфекции (учитывая прямые указания больных на роль простудного фактора и переохлаждения в обострении псориаза и его рецидивах).

Поэтому уровень этих цитокинов, особенно *IL-4*, на наш взгляд, может служить прогностическим симптомом возможного обострения псориаза, т. е. его можно использовать как один из элементов прогноза рецидива псориаза. Это позволяет провести профилактическое лечение и избежать рецидива дерматоза, что имеет значение в дерматологии, способствуя улучшению качества жизни больных псориазом и принося определенный экономический эффект.

Выводы

1. Содержание цитокинов – показателей системного воспаления (*IL-1 β* , *IL-4* и ФНО- α) синергично резко увеличено в сыворотке крови у исследованных больных псориазом и прямо коррелирует с показателями *PASI*, т. е. клиническими проявлениями дерматоза.

2. Наиболее показательно увеличивался уро-

вень цитокинов у больных псориазом мужского пола, что можно связать с наличием у них очагов хронической инфекции и связи обострения заболевания с инфекционными факторами.

3. Показатели уровня исследованных цитокинов можно использовать как один из прогностических элементов в профилактике рецидивов псориаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белозоров А. П. Новая субпопуляция эффекторных хелперных *T*-лимфоцитов (*Th22*) и ее участие в патогенезе заболеваний кожи / А. П. Белозоров // Дерматол. и венерол. – 2010. – № 2 (48). – С. 7-10.
2. Белозоров А. П. *T*-хелперы-17 (*Th17*) – новая популяция эффекторных *CD4+* лимфоцитов и их роль в патологии / А. П. Белозоров // Дерматол. и венерол. – 2008. – № 4 (42). – С. 19-21.
3. Коляденко В. Г. Вибір стратегії лікування хворих на псориаз з обмеженими висипами / В. Г. Коляденко, П. В. Чернишов // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол. – 2006. – № 4. – С. 23-26.
4. Кочергин Н. Г. Псориаз и современные представления и перспективы / Н. Г. Кочергин // Мед. вестник. – 2007. – № 5. – С. 9-11.
5. Кубанова А. А. Иммуные механизмы псориаза / А. А. Кубанова // Вестник дерматологии, венерологии – 2010. – № 1. – С. 35-47.
6. Кутасевич Я. Ф. Оптимізація зовнішньої терапії псориазу з урахуванням клінічної стадії та ступеня тяжкості; методичні рекомендації / Я. Ф. Кутасевич, І. О. Маштакова. – К., 2010. – 20 с.
7. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 319 с.
8. Ошивалова О. О. Актуальність гепатопротективної терапії у хворих на псориаз / О. О. Ошивалова // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол. – 2012. – № 1 (44). – С. 128-130
9. Чернишов П. В. Атопічний дерматит і псориаз. Спільні риси у порівняльній характеристиці / П. В. Чернишов // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол. – 2008. – № 2. – С. 11-15.
10. *The majority of epidermal T-cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines .interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor – alpha, defining TC1 and TH1 effector populations; a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T. cells in psoriatic patients / L. M. Austin, M. Ozava, T. Kikuchi et al. // J. Invest. Dermatol. – 1999. – Vol. 113. – P.752-759.*
11. *IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TWF and IL-20 R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis / J. R. Chan, W. Blumenschein, E. Murphy et al. // J. Exp. Med. – 2006. – Vol. 203. – P. 2557-2587.*
12. *The IL-23/Th17 Axis in the immunopathogenesis of psoriasis / DiCesare A. et al. // J. Invest. Dermatol. – 1999. – Vol. 129. – P. 1339-1350.*
13. *Human Langerhans cells induce distinct IL-22-producing CD4+ T-cells lasting IL-17 produc-*

- tion / H. Fujita, K. E. Wograles, T. Hiteuchi et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – Vol. 100, No 51. – P. 21795-21800.
14. *Th17 cytokines* stimulate CCL 20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis / E. J. Harper, C. Juo, H. Rizeo et al. // J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129. – P. 2175-2183.
 15. *TPA induction* leads to a Th17 – like response in transgenic K 14 / VE GF Krice a novel in vitro serecning model of psoriasis / H. Hvid, Tiegel., P. H. Kvist, L. Svensson, K. Kemp // Int. Immunol. – 2008. – Vol. 20. – P. 1097-1106.
 16. *Circulating Th17, Th22 and Th1 cells* are increased in psoriasis / S. Kagami, H. L. Rizzo, J. J. Ice et al. // J. Invest. Dermatol. – 2010. – Vol. 130. – P. 1373-1383.
 17. *Kurzeja M.* New interleukin-23 pathway inhibitors in dermatology: ustekinumab, briakinumab, and secukinumab / M. Kurzeja, L. Rudnicka, M. Olszewska // Am. J. Clin. Dermatol. – 2011. – Vol. 1, No 12 (2). – P. 113-122.
 18. *Miossec P.* Interleukin-17 and type 17 helper T-cell / P. Miossec, T. Koru, V. Kuchroo // W. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361. – P. 888-898.
 19. *DiMeglio P.* The role of IL-23 in the immunopathogenesis of psoriasis / P. diMeglio, F. O. Westle // F1000 Biology Reports. – 2010. – Vol. 2. – P. 40.
 20. *Kinetics* of circulation Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients / H. Wakajima, K. Wakajima, M. Tarutani et al. // Arch. Dermatol. Res. – 2011. – Vol. 303. – P.451-455.
 21. *IL-22 producing* T22 T cell account for upregulated IL22 in atopic dermatitis despite reduced IL17-produced IL-17 producing T(H) 17 T cells / H. E. Wograles, L. C. Zaba, A. Shemer et al. // J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 123. – P. 1244-1252.
 22. *Identification* and quantization of interferon-gaining producing T-cells in psoriatic lesions localization to both CD4+ and CD8+ subsets / S. K. Szabo, C. Hammerberg, Y. Yoshida et al. // J. Invest. Dermatol. – 1998. – Vol. 111. – P.1072-1078.
 23. *Interleukin-22*, a T (H) 17 cytokine, mediates IL-23 – induced. Dermal inflammation and acan-tosis / Y. Zheng, D. M. Danilenteo, P. Valdez et al. // Nature. – 2007. – Vol. 445. – P. 648-651.

ГЕНДЕРНІ ВІДМІННОСТІ РІВНІВ ЦИТОКІНІВ – ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ

Аббуд Аймен, Федотов В. П.

Запорізький державний медичний університет

Псоріаз є одним з найбільш часто реєстрованих захворювань серед усієї дерматологічної патології. Одним з факторів розвитку даного дерматозу є порушення регуляції імунної відповіді за допомогою T-лімфоцитів, тому проблема вивчення порушень регуляції імунної відповіді у хворих на псоріаз є **актуальною** на сучасному етапі. **Мета дослідження** – провести порівняльний аналіз рівнів показників системного запалення у хворих на псоріаз різної статі і визначити їх роль у патогенезі захворювання. Рівні цитокінів у сироватці крові **вивчали** за допомогою імуноферментного аналізу у 80 хворих (40 чоловіків і 40 жінок у віці 19-62 років). **Виявлено** різке збільшення вмісту в сироватці крові *IL-1 β* , *IL-4* і ФНП- α , яке прямо корелювало з показниками *PASI* і було більш вираженим у хворих чоловічої статі; це можна пояснити наявністю у них вогнищ хронічної інфекції та зв'язку загострення дерматозу після інфекційних процесів та використовувати як прогностичний фактор у профілактиці рецидивів псоріазу.

Ключові слова: псоріаз, гендерні відмінності, цитокіни, запалення, імунітет.

GENDER DIFFERENCES IN CYTOKINE LEVELS – THE SYSTEMIC INFLAMMATION INDICATORS IN PATIENTS WITH PSORIASIS

Abboud Aymen, Fedotov V. P.

Zaporizhzhya State Medical University

Psoriasis is one of the most frequently recorded diseases in all dermatological pathology. One of the factors in the development of the dermatosis is a deregulation of the immune response with the use of T-lymphocyte, so the problem of the study of disorders of the immune response regulation in patients with psoriasis is topical at the present stage. **The aim** of our study is to conduct a comparative analysis of the systemic inflammation indicators levels of in patients with psoriasis of different sex and to determine their role in the pathogenesis of the disease. **Methods and results.** Serum cytokine levels were studied in 80 patients (40 men and 40 women aged 19-62 years) using enzymeimmunoassay. The dramatic increase in serum of *IL-1 β* , *IL-4* and *TNF- α* directly correlated with *PASI*-indicators and more pronounced in male patients was **revealed**. That may be justified on the basis of the chronic infection focus presenting at the patients as a result of the dermatosis exacerbation after the infectious processes and also be used as a prognostic factor in the prevention of recurrence of psoriasis.

Keywords: psoriasis, gender differences, cytokines, inflammation, immunity.

Аббуд Аймен – очний аспірант кафедри дерматовенерології і косметології з курсом дерматовенерології і естетическої медицини ФПО Запорізького державного медичного університету. Федотов Валерій Павлович – доктор медичних наук, професор, завідує кафедрою дерматовенерології і косметології з циклом естетическої медицини ФПО Запорізького державного медичного університету. ad900@ua.fm