

ІНТЕНСИВНІСТЬ АПОПТОЗУ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНОВИЙ СТАТУС У ХВОРИХ НА РОЗПОВСЮДЖЕНИЙ ПСОРИАЗ

Е.М. Солошенко, Н.В. Жукова

ДУ «Інститут дерматології та венерології АМНУ», Харків

Резюме. Представлені результати дослідження інтенсивності апоптозу та вмісту інтерлейкінів у хворих на розповсюджений псоріаз в залежності від стадії процесу, клінічних його прояв та сезонності перебігу. На фоні вірогідно підвищеного вмісту усіх інтерлейкінів в прогресивну і стаціонарну стадії псоріазу, у порівнянні з практично здоровими особами контрольної групи, встановлено вірогідно підвищену інтенсивність запрограмованої загибелі клітин тільки в прогресивну стадію.

Ключові слова: псоріаз, апоптоз, інтерлейкіни.

ВСТУП

Відомо, що фізіологічно існують дві форми загибелі клітин – некроз, як пасивний процес масового руйнування клітин на відповідь агресивної дії якогось агента, та апоптоз, як активний, фізіологічний процес, що строго генетично контролюється організмом. Основу апоптозу складають зміни біохімії клітини: активація ферментативних шляхів, виникнення енергетичного дисбалансу з дисфункцією мітохондрій, порушення йонного гомеостазу та фізико-хімічних якостей клітинних мембран. Фактично апоптоз є механізмом, за допомогою якого відбувається елімінація пошкоджених та чужерідних клітин, а також клітин з генетично дефектним апаратом [1]. Якщо стан епідермісу при псоріазі є відображенням трьох фундаментальних процесів, що протікають в клітинах шкіри–кератиноцитах: проліферації, диференційовки та апоптозу, то можна припустити, що здійснення запуску апоптозу в кератиноцитах відбувається за допомогою активованих Т-клітин, на яких експресується FAS-ліганд, котрий з'єднується з FAS-рецептором, який, в свою чергу, експресується на кератиноцитах лише пошкодженого епідермісу. Щодо ж ключового моменту в патогенезі псоріазу, то можна погодитися з останніми літературними даними, що при псоріазі головними є порушення взаємодії Т-клітин та кератиноцитів, коли зменшується кількість стоволових кератиноцитів, які не приймають участь в активному життєвому

циклу, і, навпаки, збільшується кількість активно проліферуючих кератиноцитів, апоптична загибель котрих дуже знижена, а, при цьому, як слідство вказаних процесів, розвивається гіперпроліферація кератиноцитів, що і обумовлює появу на шкірі хворих папул та бляшек [2].

Мета даної роботи – дослідження інтенсивності апоптозу та вмісту інтерлейкінів у хворих на розповсюджений псоріаз в залежності від стадії процесу, клінічних його прояв та сезонності перебігу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Інтенсивність фактору апоптозу досліджували за допомогою тест-системи ІФА(Австрія). Вміст інтерлейкінів 1 β (ІЛ-1 β), 2 (ІЛ-2), 4 (ІЛ-4), 6 (ІЛ-6), а також фактор некрозу пухлин альфа людини (TNF- α) в сироватці крові виявляли за допомогою імуноферментних тест-систем виробництва ВАТ «Протеїновий контур» (Росія), вміст інтерлейкінів 8 (ІЛ-8) та 10 (ІЛ-10) – тест-систем виробництва «Diaclone» (Франція), інтерлейкіну 13 (ІЛ-13) – тест-системи виробництва «Biosource» (США).

Статистична обробка результатів дослідження виконана за допомогою пакетів прикладних програм STATISTIKA 6.0 та SPSS 7.5. Графічна інтерпретація виконана за допомогою стандартного пакета прикладних програм «Office Professional 2007» фірми Microsoft Corporation на ПК типу «Pentium».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під наглядом знаходилось 137 хворих на псоріаз, з яких у 16 – була стаціонарна стадія, а у 121 – прогресивна стадія псоріазу. Дослідження інтенсивності апоптозу в залежності від стадії перебігу захворювання дозволило виявити вірогідне його підвищення у зрівнянні з практично здоровими особами у хворих лише на прогресивну стадію. У хворих на стаціонарну стадію цей показник мав тільки тенденцію до підвищення і вірогідно не відрізнявся від показників осіб контрольної групи (табл.).

Ці дані дають підставу розглядати високий рівень інтенсивності апоптозу при прогресивній стадії перебігу псоріазу не тільки в якості одного із важливих механізмів його патогенезу, але й в якості критерія гостроти процесу. Аналіз результатів досліджень в залежності від клінічних варіантів перебігу свідчив, що інтенсивність апоптозу вірогідно підвищена у хворих на великобляшковий, ексудативний та бляшковий псоріаз, що асоційований з псоріатичною артропатією, у порівнянні зі хворими на краплевидний псоріаз.

В залежності від сезонності перебігу результати досліджень вказували на вірогідне зниження інтенсивності апоптозу у хворих на літній тип перебігу у порівнянні з відповідними показниками у хворих на зимовий тип та у хворих з перебігом процесу, при якому відмічається втрата сезон-

ності. Дослідження в залежності від типу вищої нервової діяльності дозволило виявити різницю даних між меланхоліками та флегматиками, які були вірогідно вищими у меланхоліків. В залежності від соматотипів встановлена відмінність інтенсивності процесів апоптозу між нормостеніками і астениками, гіперстеніками і астениками, при цьому у астеників показники інтенсивності апоптозу були вірогідно знижені у порівнянні з нормостеніками і гіперстеніками.

Щодо вивчення механізмів індукції апоптозу, то досліджували вміст вітаміна Е, оскільки відомо, що цей вітамін впливає на функції передавання апоптичного сигналу. Результатами цих досліджень встановлено, що у хворих, незалежно від стадії перебігу псоріазу, виявляється значне підвищення вмісту вітаміну Е, що дозволяє припустити, що цей вітамін при псоріазі, поряд з антиоксидантною дією, може мати вплив на функції передачі апоптичного сигналу, а саме – на активацію каспаз і FAS-рецепторів, а також на процеси, які відбуваються в мітохондріях і ядрах [3].

Серед інших індукторів апоптозу проводили дослідження в сироватці крові вмісту поліпептиду Ендотелеїну-1 (ЕТ-1), що складається із 21 амінокислотного залишка. Аналіз цих досліджень дозволив виявити вірогідне підвищення вмісту ЕТ-1 у хворих як на прогресивну, так і стаціонарну стадії. Можна припустити, що підвищений рівень ЕТ-1 у хворих з різними стадіями процесу вказує як на ускорення темпу диференційовки

Таблиця

Фактор апоптозу та інтерлейкіни у хворих на псоріаз залежно від стадії перебігу

Показники	Прогресивна стадія		Стаціонарна стадія		Контрольна група	
	Кількість хворих	$M \pm m$	Кількість Хворих	$M \pm m$	Кількість хворих	$M \pm m$
Фактор некрозу пухлин ФНП- α (пкг/мл)	121	357,61 \pm 20,40 ³	14	331,02 \pm 28,15 ³	23	55,50 \pm 2,13 ^{1,2}
ІЛ-1в (пкг/мл)	115	49,57 \pm 2,42	12	43,45 \pm 1,96	26	27,63 \pm 2,27
ІЛ-2 (пкг/мл)	106	49,86 \pm 4,85	15	70,38 \pm 8,55	26	23,93 \pm 2,41
ІЛ-4 (пкг/мл)	107	43,73 \pm 20,44	15	38,40 \pm 3,45	26	32,96 \pm 1,87
ІЛ-6 (пкг/мл)	78	49,11 \pm 1,47 ³	16	55,10 \pm 11,65 ³	26	17,99 \pm 1,14 ^{1,2}
ІЛ-8 (пкг/мл)	78	61,69 \pm 1,49	16	67,01 \pm 1,12	26	34,65 \pm 2,27
ІЛ-10 (пкг/мл)	29	9,1 \pm 0,45	10	6,3 \pm 0,31	10	3,39 \pm 0,22
Фактор апоптозу FASx (пкг/мл)	121	428,22 \pm 40,712,3	16	4,93 \pm 4,121	26	3,63 \pm 0,781

Примітка: 1 – вірогідно відрізняється від показників хворих на прогресивну стадію, 2 – вірогідно відрізняється від показників хворих на стаціонарну стадію, 3 – вірогідно відрізняється від показників контрольної групи.

тканин та інтенсивності апоптозу [4], так і на порушення ендотелія судин при псоріазі. Останні припущення підтверджувались результатами вивчення згортаємості крові, оскільки у хворих на прогресивну стадію псоріазу реєструвалось вірогідне підвищення вмісту розчинених фібрिनмономерних комплексів, що вказувало на активацію внутрішньосудинного згортання крові. Результатами досліджень регуляторів міжклітинних взаємодій – інтерлейкінів, які продукуються активованими імункомпетентними клітинами і впливають на процеси клітинної проліферації, диференціювання та функціональну активність клітин, встановлено, що у хворих на псоріаз, як в прогресивну, так і в стаціонарну стадії, в сироватці крові виявлявся вірогідно підвищений вміст фактору некрозу пухлин у порівнянні з особами контрольної групи, що може вказувати на його значення не тільки в проліферації та диференціюванні різних типів клітин, активації Т- і В – лімфоцитів, але й в регулюванні процесів інтенсивності апоптозу.

Аналіз вмісту низькомолекулярних гормоноподібних біомолекул – інтерлейкінів, що продукуються активованими імункомпетентними клітинами і впливають на процеси клітинної проліферації, диференціювання та функціональну активність клітин, являясь фактично регуляторами міжклітинних взаємодій, представлені в таблиці. Як свідчать дані табл., серед усіх досліджених інтерлейкінів у хворих на псоріаз, як в прогресивну, так і в стаціонарну стадію, реєструється вірогідно підвищений вміст усіх інтерлейкінів: інтерлейкіну 1 (ІЛ-1), інтерлейкіну 2 (ІЛ-2), інтерлейкіну 4 (ІЛ-4), інтерлейкіну 6 (ІЛ-6), інтерлейкіну 8 (ІЛ-8), інтерлейкіну 10 (ІЛ-10) та фактору некрозу пухлин (ФНП) у порівнянні з практично здоровими особами контрольної групи. Ці дані дають можливість припустити, що в прогресивну і стаціонарну стадії псоріазу активується гуморальний імунітет та міжклітинні відносини. Щодо ІЛ-6, то не виключено, що у хворих на псоріаз цей цитокін приймає активну участь в стимулюванні проліферації та індукції цитотоксичних Т-лімфоцитів (СД8), а також в індукції диференціювання В-клітин в антитілопродуценти [5]. Є підстави вважати, що ІЛ 8, як прозапальний цитокін, виконує роль індуктора гострої запальної реакції за рахунок міграції нейтрофілів в ланку проникнення антигена, а в кооперації з іншими інтерлейкінами посилює проліферацію і диференціювання ствольних клітин, активацію СД4 і СД8 Т-лімфоцитів, оскільки відомо, що цей інтер-

лейкін продукується не тільки Т-лімфоцитами, на яких виявлені рецептори для ІЛ-8, але й епідермоцитами псоріатичних ланок уражень, макрофагами, епітеліальними клітинами нирок, ендотеліоцитами [6]. Вміст ІЛ-10, як антизапального цитокіна, вірогідно підвищено у 89,6 % обстежених, до того ж значно більше підвищення його вмісту реєструється у хворих на стаціонарну стадію. Можна припустити, що ІЛ-10, як один із самих важливих регуляторних цитокінів, направляє характер імунної відповіді (пригнічує клітинну відповідь і стимулює гуморальну відповідь) [7]. Щодо фактору некрозу пухлин (ФНП), який в нормальних фізіологічних умовах функціонує як імунорегуляторний медіатор, за рахунок котрого забезпечується зріст, проліферація та диференціювання різних типів клітин, активація Т- і В-лімфоцитів, а також регулювання апоптозу, то його підвищений вміст у хворих на псоріаз пов'язано, не виключено, з порушеннями процесів апоптозу [5]. При порівняльному аналізі вмісту інтерлейкінів у хворих на прогресивну і стаціонарну стадії псоріазу встановлено, що вірогідних відзнак між ними не виявлено.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на прогресивну стадію псоріазу виявлено вірогідне підвищення інтенсивності фактору апоптозу, навпаки, у хворих на стаціонарну стадію цей показник вірогідно не відрізнявся від відповідного показника осіб контрольної групи.

2. Інтенсивність запрограмованої загибелі клітин вірогідно підвищена у хворих на великобляшковий, ексудативний та бляшковий псоріаз, асоційований з псоріатичною артропатією.

3. Встановлено вірогідне зниження інтенсивності фактору апоптозу у хворих на літній тип перебігу псоріазу у порівнянні з відповідними показниками у хворих на зимовий тип та у хворих з втраченою сезонністю.

4. У хворих на псоріаз-астеників реєструється вірогідне зниження інтенсивності фактору апоптозу у порівнянні з нормостеніками і гіперстеніками.

5. При прогресивній і стаціонарній стадіях псоріазу виявлено вірогідне підвищення вмісту усіх інтерлейкінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10 та ФНП) у порівнянні з практично здоровими особами контрольної групи, що свідчить про активацію гуморального імунітету та міжклітинних відносин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Программированная клеточная гибель кератиноцитов и ее роль в патогенезе некоторых заболеваний кожи / В.И. Прохоренков, Т.Г. Рукша, Л.Л. Петрова, А.Б. Салмина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 4. – С. 4-7.
2. Клиническая иммунология и аллергология: Учебное пособие / Под ред. А. В. Караулова. – М.: Медицинское информационное агенство, 2002. – 651 с.
3. Петрова Г.В., Капралов А.А., Донченко Г.В. Витамин Е и апоптоз // Укр. біохім. журн. – 2003. – Т. 75, № 6. – С. 25-33.
4. Визир В.А., Березин А.Е. Роль Эндотелина-1 в прогрессировании сердечной недостаточности // Укр. медичний часопис. – 2003. – № 3 (35). – С. 5.
5. Аутоиммунные нарушения, интерлейкины 10, 4, 6 и фактор некроза опухоли у больных системной красной волчанкой / С.М. Иванова, Н.Н. Вейко, Т.А. Рязанцева, А.И. Сперанский // Клини. лаб. диагностика. – 2004. – № 3. – С. 21-39.
6. Кудрина М.И. Антицитокиновая терапия – новое направление в лечении псориаза // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 1. – С. 3-8.
7. Оценка продукции различных цитокинов у больных псориазом / Л.И. Макрушева, В.А. Самсонов, А.Г. Саруханова, М.В. Савватеева // Вестник дерматологии и венерологии. – 2004. – № 4. – С. 4-6.

**ИНТЕНСИВНОСТЬ АПОПТОЗА
И ИНТЕРЛЕЙКИНОВЫЙ СТАТУС
У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ
ПСОРИАЗОМ****Э.Н. Солошенко, Н.В. Жукова**

Резюме. Представлены результаты исследования интенсивности апоптоза и содержания интерлейкинов у больных распространенным псориазом в зависимости от стадии процесса, клинических проявлений и сезонности течения. На фоне достоверно повышенного содержания всех интерлейкинов при прогрессивной и стационарной стадиях псориаза, по сравнению с практически здоровыми лицами контрольной группы, установлена достоверно ускоренная запрограммированная гибель клеток только в прогрессивную стадию.

Ключевые слова: псориаз, апоптоз, интерлейкины.

**APOPTOSIS INTENSITY
AND INTERLEUKIN STATUS
IN PATIENTS WITH SPREAD
PSORIASIS****E.M. Soloshenko, N.V. Zhukova**

Resume. The results of apoptosis intensity and interleukin content are presented in patients with spread psoriasis depending on process stage, clinical manifestations and course seasonality. Reliably accelerated programmed cell destruction is revealed only at progressive stage on the background of reliably increased content of all interleukins during progressive and stationary stages of psoriasis in comparison with practically healthy persons of the control group.

Keywords: psoriasis, apoptosis, interleukins.