
ПОКАЗАТЕЛИ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К АНТИГЕНАМ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ ГРИБОВ MALASSEZIA И CANDIDA У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАМИ С МУТАЦИЯМИ ГЕНА ФИЛАГГРИНА

**А.П. Белозоров, М.И. Зуева, Т.В. Частий,
Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова.**

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», Харьков

Резюме: *Обнаружена выраженная ассоциация мутаций гена филаггрина 2282del4 и R501X с развитием аллергических заболеваний кожи, в особенности, атопическим дерматитом. У больных, являющихся носителями мутаций, значительно чаще выявлялись IgE-антитела к антигенам условно-патогенных грибов Candida и Malassezia, при этом для атопического дерматита было характерно преобладание антител к антигенам Malassezia.*

Ключевые слова: *ген филаггрина (FLG), атопический дерматит, экзема, IgE-антитела, Candida, Malassezia.*

ВВЕДЕНИЕ

Изучение взаимоотношения эндогенных и экзогенных этиологических факторов аллергических заболеваний кожи может представлять большой интерес для понимания их патогенеза. В течение последних лет выявлено, что предрасположенность к аллергическим заболеваниям кожи может быть связана с нуль-мутациями (мутациями с потерей функции) гена филаггрина (*FLG*) – белка, участвующе-

го в формировании рогового слоя эпидермиса [2,3]. Предполагается, что нарушение синтеза филаггрина повышает проницаемость кожи и интенсивность антигенного воздействия, что способствует развитию сенсibilизации. Представляет интерес изучение распространенности данных мутаций в украинской популяции, а также влияние их на формирование сенсibilизации по IgE-типу к наиболее важ-

ным аллергенам, к которым в соответствии с данными литературы можно отнести антигены условно-патогенных грибов *Candida* и *Malassezia*, играющих важную роль в сенсибилизации организма. Данные литературы свидетельствуют об особенностях спектра образующихся антител при различных формах аллергодерматозов. Выявление специфических IgE к антигенам *Malassezia* – признак, специфичный для атопического дерматита, но не других форм аллергодерматозов [4,5]. Ча-

стота выявления мутаций филагтрина при аллергических заболеваниях кожи в украинской популяции изучена недостаточно.

В настоящем исследовании представлены данные о частоте мутаций гена филагтрина у больных украинской популяции с различными формами аллергических заболеваний кожи и влиянии данного предрасполагающего фактора на уровень IgE-антител к аллергенам условно-патогенных грибов *Candida* и *Malassezia*.

Цель работы

Изучить у больных аллергическими заболеваниями кожи в украинской популяции частоту мутаций *2282del4* и *R501X* гена филагтрина и уровень IgE-антител к антигенам условно-патогенных грибов *Malassezia* и *Candida*, а также взаимоотношение между этими показателями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 177 больных экземой, 45 – атопическим дерматитом, 36 – аллергическим дерматитом и 96 контрольных лиц. Мутации *2282del4* та *R501X* гена *FLG* выявляли методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов [3]. Первая мутация - делеция (выпадение четырёх нуклеотидов), приводит к сдвигу рамки считы-

вания. Вторая – транзигция 1501 С/Т, приводит к появлению стоп-кодона на 107 нуклеотидов ниже. Содержание IgE антител против антигенов *C. albicans* 885, *C. parapsilosis* 1872 и *M. sympodialis* 97 определяли иммуноферментным методом с использованием анти-IgE пероксидазных конъюгатов фирмы «Полигност» [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Относительная частота выявления специфических IgE-антител к антигенам *Malassezia* и *C. albicans* и *C. parapsilosis* приведено в таблице 1.

Таблица 1

Частота выявления IgE антител к антигенам *Malassezia* и *Candida* у больных атопическим дерматитом и экземой

| Заболевание | n | К-во больных с выявленными антителами (в процентах) | | | |
|------------------------|----|---|-------------------------|--------------------------|------------------------------|
| | | IgE к антигенам грибов | IgE к <i>Malassezia</i> | IgE к <i>C. albicans</i> | IgE к <i>C. parapsilosis</i> |
| Атопический дерматит | 35 | 14 40,0±8,28* | 13 37,1±8,16** | 4 8,6±4,73 | 2 5,7±3,9 |
| Экзема | 99 | 18 18,2±3,87 | 5 5,1±2,19 | 12 12,1±3,2 | 5 5,1±2,19 |
| Аллергический дерматит | 25 | 2 8,0±5,42 | 0 | 0 | 2 8,0±5,42 |

*P<0,01

** P<0,0001

Можно отметить, что при атопическом дерматите IgE-антитела к антигенам *Malassezia* были выявлены почти у 40%, а при экземе – у 5% обследованных. При этом анализ клинической картины позволяет выявить у больных экземой, сенсibilизированных к *Malassezia*, отчетливые проявления „атопического компонента”, свидетельствующего о смешанном характере патологии.

Сенсibilизация к антигенам *Candida* наблюдается при атопическом дерматите и экземе одинаково часто приблизительно у 10% обследованных.

Выявленное расхождение в частоте выявления IgE различной специфичности при атопическом дерматите и экземе подтверждается количественными показателями концентрации специфических IgE (таблица 2).

Таблица 2

Содержимое IgE антител к *Malassezia*, *C. albicans* и *C. parapsilosis* у больных атопическим дерматитом и экземой

| Заболевание | Средняя оптическая плотность ИФА-определения специфических IgE-антител | |
|----------------------|--|---|
| | IgE к <i>Malassezia</i> | IgE к <i>C.albicans</i> и <i>C.parapsilosis</i> |
| Атопический дерматит | 0,814 ±0,168 | 0,30±0,026 |
| Экзема | 0,355±0,066 | 0,729±0,357 |
| p | <0,01 | =0,05 |

При атопическом дерматите ответ на антигены *Malassezia* значительно выше, чем при экземе (p<0,01). В отношении антигенов грибов *Candida* наблюдается обратная зависимость - у больных экземой преобладали антитела к антигенам *Candida*, и разность между ними на границе статистической достоверности.

Результаты настоящего исследования подтверждают данные о том, что образование IgE-антител к антигенам *Malassezia* – специфический для атопического дерматита показатель, наблюдающийся почти у половины больных. Это позволяет считать его одним из иммунологических маркеров атопического дерматита [4,5]. Можно предположить, что данный феномен связан с высокой обсемененностью кожи больных атопическим дерматитом грибами *Malassezia* и более важной ролью IgE-опосредованных механизмов при данном заболевании. Необходимо также учитывать высокую алергизирующую способность грибов *Malassezia*, образовывать значительно больше алергенов, чем грибы *Candida*.

Результаты определения частоты мутаций *FLG R501X* и *FLG 2282del4* у больных аллергическими дерматозами, приведенные в таблице 3.

Какие-либо особенности клинических проявлений у больных, гетерозиготных по мутации филагтрина, не были обнаружены, однако у лиц, гомозиготных по мутации *2282del4* наблюдалось раннее начало и тяжелое течение заболевания, что можно объяснить более выраженными нарушениями проницаемости эпидермиса.

Наличие мутаций *R501X* или *2282del4* у больных аллергическими дерматозами значительно увеличивало вероятность образования IgE-антител к антигенам условно-патогенных грибов. При атопическом дерматите такие антитела были обнаружены в сыворотке 75,00 ± 7,31 % носителей мутаций, и у 33,33 ± 7,96 % лиц, у которых мутации не выявлялись (p<0,05). При экземе положительными по антителам были 58,33 ± 4,95 % больных с мутациями и только 12,64 ± 3,56 % в группе без мутаций (p<0,05).

Таблица 3

Частота мутаций *FLG R501X* и *FLG 2282del4* у больных аллергодерматозами (в процентах)

| Группа | N | Генотипы <i>FLG R501X</i> | | Генотипы <i>FLG 2282del4</i> | |
|----------------------------------|-----|---------------------------|--------------------|------------------------------|--------------------------|
| | | <i>wt/R501X</i> | <i>R501X/R501X</i> | <i>wt/2282del4</i> | <i>2282del4/2282del4</i> |
| Больные экземой | 177 | 4,0* | 0,0 | 6,2* | 0,0 |
| Больные атопическим дерматитом | 45 | 4,4* | 0,0 | 24,5* | 2,2 |
| Больные аллергическим дерматитом | 36 | 2,8 | 0,0 | 11,1* | 0,0 |
| Контроль | 96 | 2,1* | 0,0 | 1,04 | 0,0 |

Примечание *wt* – нормальный гаплотип, * $p < 0,05$ Полученные результаты свидетельствуют о выраженной ассоциации мутаций филаггрина *R501X* и *2282del4* с аллергическими заболеваниями кожи, особенно это заметно для мутации *2282del4*. Частота мутации *R501X* у больных экземой и атопическим дерматитом в 2 раза, а мутации *2282del4* почти в 25 раз превосходили показатели контрольной группы. При атопическом дерматите мутация *2282del4* встречалась у $24,4 \pm 6,41$ %, при экземе - у $6,2 \pm 1,83$ %, при аллергическом дерматите – у $11,1 \pm 5,23$ % больных, во всех случаях отличия от контрольных показателей достоверны.

Выявленная взаимосвязь между мутациями гена филаггрина и образованием специфических IgE-антител к антигенам грибов подтверждалась также положительной корреляцией между наличием мутации *2282del4* и образованием специфических IgE-антител, выявляемой при анализе всего массива данных ($\rho = 0,272349$, $p < 0,001$). Эффект мутации *R501X* в этом случае был менее выраженным.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у лиц с мутациями гена филаггрина *2282del4* и *R501X* вероятность развития аллергических заболеваний кожи, особенно атопического дерматита, значительно повышена, и одним из механизмов данной предрасположенности может быть повышенная тенденция к выработке специфических IgE-антител на антигены, действующие эпикутанно. Антигены условно-патогенных грибов *Candida* и *Malassezia* могут быть примером таких антигенов в связи со значительной обсемененностью кожи больных данными возбудителями и длительностью антигенного воздействия.

Следует отметить, что в настоящем исследовании были изучены только две наиболее часто встречающиеся в европейской попу-

ляции мутации гена филаггрина, кроме которых описано еще 17 нуль-мутаций, из них 3 превалирующие в европейской популяции [2]. Можно предположить, что дополнительное включение в исследование этих мутаций позволит выявить еще более сильную взаимосвязь между дефектом гена филаггрина и предрасположенностью к аллергодерматозам, так как в группах «без мутации» на самом деле могли находиться больные - носители мутаций гена филаггрина, которые не выявлялись в данном исследовании.

Влияние мутаций гена филаггрина на предрасположенность к аллергическим дерматозам можно связать, в первую очередь, с повышением проницаемости эпидермального барьера и возросшей антигенной нагрузкой. Однако различия в клинической картине заболеваний свидетельствуют о наличии других, специфических для каждого заболевания предрасполагающих факторов. По-видимому, в такой же степени преобладание сенсibilизации к антигенам *Malassezia* у больных атопическим дерматитом является результатом действия дополнительных предрасполагающих факторов или механизмов, которые отсутствуют у больных экземой.

ВЫВОДЫ

1. В группах больных атопическим дерматитом, экземой и аллергическим дерматитом мутации с потерей функции гена филаггрина *2282del4* и *R501X* встречаются значительно чаще, чем в контроле, что позволяет считать нарушение синтеза филаггрина важным predisposing фактором к развитию аллергических дерматозов, особенно, атопического дерматита.

2. У больных атопическим дерматитом и экземой, являющихся носителями мутаций *2282del4* и *R501X*, значительно чаще выяв-

ляются IgE-антитела к антигенам условно-патогенных грибов *Candida* и *Malassezia*, что свидетельствует о том, что нарушение синтеза филаггрина predisposes к эпикутанной сенсibilизации по IgE-типу.

3. Образование IgE-антител к *Malassezia* выявляется у 40% больных атопическим дерматитом и значительно реже при других аллергодерматозах, что позволяет считать данный показатель относительно специфичным для данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арзумян В.Г. Антитела классов IgE и IgG к экстракту из дрожжей *Malassezia* spp. у больных атопическим дерматитом / В.Г. Арзумян, О.А. Сердюк, Н.Н. Козлова [и др.] // Бюл. Экспер. Биол. и Мед. - 2003- Т.135, № 5.- С.541-544.

2. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease / D. Alan A. Sandilands, C. Sutherland [et al.] // J Cell Sci. - 2009. – Vol 122, № 9. - P. 1285–1294.

3. Palmer CN. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / C.N. Palmer, A.D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski // Nat. Genet. -2006. - Vol 38, N 2. – P. 441-446.

4. Schmid-Grendelmeier P. The Role of Sensitization to *Malassezia* *Sympodialis* in Atopic Eczema / P. Schmid-Grendelmeier, A. Scheynius, R. Cramer. // In.: Cramer R. (ed): Allergy and Asthma in the Modern Society: The Scientific Approach. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger. – 2006. - Vol 91.- P. 98–109.

5. Sensitisation to the yeast *Malassezia* *sympodialis* is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema / B. F. Casagrande, S. Flückiger, M.T. Linder [et al.] // J.Invest. Dermatol. - 2006 - vol/126, №6 - p.2414-2421.

ПОКАЗНИКИ СЕНСИБІЛІЗАЦІЇ ДО АНТИГЕНІВ УМОВНО-ПАТОГЕНИХ ГРИБІВ MALASSEZIA І CANDIDA У ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ З МУТАЦІЯМИ ГЕНУ ФІЛАГРИНУ.

**О.П Білозоров,
М.І. Зуєва, Т.В. Частій,
Я.Ф. Кутасевич,
І.О. Маштакова.**

Резюме: Виявлено виражену асоціацію мутацій гена філагрина (FLG) 2282del4 і R501X з розвитком алергічних захворювань шкіри, особливо - атопічним дерматитом. У хворих - носіїв мутацій - значно частіше виявлялись IgE-антитіла до антигенів умовно-патогенних грибів Candida і Malassezia, при цьому при атопічному дерматиті переважали антитіла до антигенів Malassezia.

Ключові слова: ген філагрин (FLG), атопічний дерматит, екзема, IgE-антитіла, Candida, Malassezia

IG-E SENSITIZATION TO OPPORTUNISTIC FUNGI CANDIDA AND MALASSEZIA IN ALLERGIC DERMATOSES PATIENTS WITH GENE FILAGGRIN MUTATIONS.

**O.P Bilozorov,
M.I. Zuyeva, T.V. Chastij,
J.F. Kutasevitch,
I.O. Mashtakova.**

Resume: Mutations of filaggrin (FLG) gene 2282del4 and R501X were more frequent in patients with allergic skin diseases, especially atopic dermatitis. Patients with mutations more often produced IgE-antibodies to antigens of opportunistic fungi, in atopic dermatitis prevailed antibodies to Malassezia.

Keywords: filaggrin (FLG) gene, atopic dermatitis, eczema, IgE-antibodies, Candida, Malassezia

Новости медицины

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПУПОВИННОЙ КРОВИ ЗА ПОСЛЕДНИЕ 10 ЛЕТ ВЫРОСЛО

Новые данные по изучению и применению стволовых клеток огласили ученые на симпозиуме Международной исследовательской ассоциации тканевой инженерии (ITERA). Научные исследования подтвердили, что стволовые клетки кордовой крови — один из основных источников материала для клеточных трансплантатов и медицины будущего.

Симпозиум, который состоялся в Маастрихте (Голландия), открыла проф. Глюкман, которая стояла у истоков использования стволовых клеток пуповинной крови. Она подчеркнула, что именно пуповинная кровь становится всё более предпочтительным источником клеток для неродственных трансплантаций. Впервые пуповинная кровь была использована при лечении ребёнка с анемией Фан-кони ещё в 1988 году. По сей день у пациента наблюдается стойкая ремиссия, он живет полноценной жизнью, имеет семью и ребенка. Прогресс в использовании этого материала просто поражает: частота использования кордовой крови возросла с 1% в 2000 году до более 22% сейчас. Такой рост востребованности пуповинной крови врачи и ученые связывают с доступностью и безопасностью этого источника стволовых клеток по сравнению с «традиционным» костным мозгом.

Источник: www.itera-ls.org