

- лечению детей, больных острыми лейкозами. – Москва, 2014. – С. 9-14.
6. Румянцев А.Г. Эволюция лечения острого лимфобластного лейкоза у детей // Педиатрия. – 2016. – №4. – С. 7-14.
 7. Серебрякова И.Н., Купрышина Н.А., Матвеева И.И. Острые лейкозы неоднозначной линейности у детей // Детская онкол. – 2018. – №1. – С. 65-71.
 8. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т., Тупицын Н.Н. Перспективы оценки минимальной остаточной болезни в постиндукционном периоде при В-линейном остром лимфобластном лейкозе у детей // Рос. журн. детской гематол. и онкол. – 2020. – Т. 7, №2. – С. 15-22.
 9. Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia // Leukemia. – 2008. – Vol. 22, №6. – P. 1144-115.

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

УДК 616.517-008-036:612.017.1

ДИСБАЛАНС ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ПСОРИАЗЕ (обзор)

Ахмеджанова З.И., Жанабаева Г.У., Тулаганова Ф.М., Кдырбаева Ф.Р., Мулдабекова К.А.

Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,
Республиканский КВД (Нукус, Республика Каракалпакстан),
Ташкентская медицинская академия,
Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников,
Ташкентский фармацевтический институт

ХУЛОСА

Псориаз – тери ва бўғимларнинг иммунитетли яллиғланиш жараёнлари билан намоён бўладиган энг кенг тарқалган оғир дерматозлардан. Касалликнинг асосий патогистологик белгиларидан бири эпидермисдаги кератиноцитларнинг гиперпролиферацияси бўлиб, натижада ҳужайралар дифференциацияси, эпидермис ва дерманинг яллиғланиш инфилтрацияси бузилади. Псориазда иммун яллиғланишнинг ривожланишида про- ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг номуаносиблиги муҳим рол ўйнайди. Шарҳ псориазда турли хил яллиғланишга қарши ва яллиғланишга қарши цитокинларнинг тадқиқотларини тақдим этади.

Калит сўзлар: цитокинлар, псориаз, кератиноцитлар, псориастик яллиғланиш.

Псориаз является одним из наиболее распространенных тяжело протекающих дерматозов [2,4], который проявляется иммуноопосредованными воспалительными процессами кожи и суставов. Один из главных патогистологических признаков заболевания – гиперпролиферация кератиноцитов в эпидермисе, в результате которой нарушается дифференцировка клеток и развивается воспалительная инфильтрация эпидермиса и дермы [6,19].

SUMMARY

Psoriasis is one of the most common severe dermatoses, manifested by immune-mediated inflammatory processes of the skin and joints. One of the main pathological signs of the disease is hyperproliferation of keratinocytes in the epidermis, resulting in impaired cell differentiation and inflammatory infiltration of the epidermis and dermis. An important role in the development of immune inflammation in psoriasis has an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines. The review presents studies of various pro- and anti-inflammatory cytokines in psoriasis.

Keywords: cytokines, psoriasis, keratinocytes, psoriatic inflammation

Важную роль в развитии иммунного воспаления при псориазе играет дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов [4,25,40,41], который проявляется повышенной экспрессией ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-2, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-22, ИЛ-23, ФНО-α, ИНФ-γ, ИНФ-α [4,11,25,29,40].

Особенностями цитокинов является высокая идентичность их биологического эффекта, а также способность отдельных групп взаимодействовать

с одной и той же рецепторной субстанцией [8]. На разных стадиях развития псориаза цитокины играют различную патогенетическую роль. Выделяют две стадии псориазического воспаления: проксимальную и дистальную. На I стадии инициатором воспалительного процесса, вероятно, является TNF- α , происходит инфильтрация кожи клетками иммунной системы. Этот цитокин индуцирует хемокины, привлекающие Th1- и Th17-клетки, ДК и нейтрофилы. IFN- γ и ИЛ-17, продуцируемые этими клетками, способствуют развитию воспаления, вызывая инфильтрацию кожи Th1-лимфоцитами и активируя АГ презентующие клетки. II стадия характеризуется развитием повреждения кожи, за развитие которых отвечают не только IFN- γ и ИЛ-17, но и ИЛ-22 и ИЛ-20.

Важные участники псориазического воспаления – кератиноциты, функциональная активность которых в коже больного существенно отличается от таковой в коже здоровых. Кератиноциты в верхних слоях эпидермиса, в отличие от нормальной кожи, экспрессируют адгезионную молекулу CEACAM1 и находятся в контакте с нейтрофилами, повышая их устойчивость к апоптозу и поддерживая воспаление [56]. В воспаленной коже кератиноциты синтезируют практически все провоспалительные цитокины. В частности, они интенсивно синтезируют ИЛ-1 β , количество которого в очагах поражения существенно выше, чем на непораженных участках [35]. В воспаленной коже кератиноциты синтезируют хемокины и цитокины CXCL8, CXCL20, ИЛ-1, ИЛ-18, ИЛ-17, ИЛ-23, ИЛ-20, IFN- γ , привлекающие в псориазический очаг практически все клетки иммунной системы [33,58].

В области псориазических высыпаний обнаружен повышенный уровень TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-17, ИЛ-18, ИЛ-19, ИЛ-20, ИЛ-22, ИЛ-23 и сниженный – ИЛ-1 α , ИЛ-4, ИЛ-10. Отмечается повышенная экспрессия рецепторов ИЛ-2R, ИЛ-6R, ИЛ-20R 2 и сниженная – ИЛ-10R, а в плазме крови выявляется повышенное содержание ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8 и снижение ИЛ-19, ИЛ-20 [12].

Фактор некроза опухоли (ФНО) вырабатывается макрофагами, лимфоцитами, адипоцитами, тучными клетками. Повышенная продукция ФНО- α и эпидермального фактора роста (EGF) при псориазе обусловлена гиперпролиферацией кератиноцитов [14,16]. Уровень ФНО- α при псориазическом артрите (ПА) достоверно повышен в псориазических бляшках, синовиальной оболочке, в сыворотке крови [1]. ФНО- α коррелирует с тяжестью псориазической болезни, его действие осуществляется путем синтеза провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-18, ИНФ- γ , TFR- β [40,52].

В развитии псориазического воспаления участвуют также цитокины семейства ИЛ-1 [43] ИЛ-1 β , ИЛ-18 и ИЛ-36. ИЛ-1 β , которые усиливают синтез основных провоспалительных цитокинов – TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β и ИЛ-23; способствуют дифференциров-

ке, пролиферации Th17-клеток [17]. Индуцированное ИЛ-23 развитие Th17-клеток происходит только в присутствии ИЛ-1 β [31].

Одна из ключевой роли в иммунном воспалении принадлежит активированным Th (Th1 и Th2), секретирующим цитокинам II поколения: Th1 продуцируют ИЛ-2, 3, ФНО- α , колониестимулирующий фактор (КСФ), ИНФ- γ и др.; Th2 клетки секретируют ИЛ-4, 5, 9, 10, 13 и др. [32]. В коже больных псориазом Т-клетки синтезируют большие количества IFN- γ , в связи с чем псориаз относят к Th1-опосредованным заболеваниям. Макрофаги и ДК интенсивно в воспаленной коже больных псориазом синтезируют ИЛ-12, так необходимый для индукции Th1-клеток и синтеза IFN- γ . Кератиноциты конститутивно синтезируют ИЛ-18, являющийся мощным индуктором IFN- γ . В ранней фазе воспаления ИЛ-2 и ИЛ-4 интенсивно продуцируются Т-лимфоцитами на фоне активации ИЛ-1 и ФНО- α , от чего зависит интенсивность и продолжительность воспалительного процесса. В исследованиях Е.Н. Гольцовой [3] показано высокое содержание ИФН- γ как в пораженной, так и в непораженной коже больных распространенным псориазом в прогрессивной стадии, причем содержание ИФН- γ в пораженной коже было в 2 раза больше, чем в непораженной и в 1,4 раза больше, чем в здоровой коже. Содержание ИЛ-4 у них практически не отличалось от нормы. Содержание ИФН- γ также было близко к норме [18].

Предполагают, что IFN- γ играет существенную, но все-таки вспомогательную роль, способствуя развитию Th17-клеток. В воспаленной коже больных псориазом между Th1-клетками и Th17-клетками возникает определенное взаимодействие. IFN- γ , синтезируемый Th1-клетками, индуцирует синтез ИЛ-1 и ИЛ-23 ДК и кератиноцитами, которые способствуют дифференцировке Th17-клеток. IFN- γ индуцирует также синтез ДК хемокина CCL20, привлекающего в очаг воспаления новые Th17-клетки [29,38].

Однако IFN- γ не является главным индуктором Th17-клеток.

Повышенные уровни ИЛ-6 и его рецепторов обнаружены в эпидермисе псориазических высыпаний, межклеточной жидкости папул, на фибробластах и даже в кератиноцитах [17,54]. Его производство активируют ИЛ-1 и ФНО. Уровень ИЛ-6 значительно выше в тканевой жидкости в псориазических элементах, чем в неповрежденной псориазом коже, а также коже здоровых людей и в сыворотке. ИЛ-1 и ФНО- α , синергически взаимодействуя с ИЛ-6, вызывает при псориазе гиперпродукцию эпидермального фактора роста и способствует гиперпролиферации клеток эпидермиса [18,42]. Т.В. Коротаевой и соавт. [6] выявлено повышение содержания ИЛ-6 при псориазическом артрите.

Интерлейкин-8 продуцируется разными клетками, включая и кератиноциты. Показало, что кератиноциты являются основным источником ИЛ-8 при

псориазе [51]. Основные функции ИЛ-8 заключаются в дегрануляции нейтрофилов, стимуляции хемотаксиса нейтрофилов, базофилов и лимфоцитов, индукция ангиогенеза [17, 54]. В.С. Сусковой [13] было установлено достоверное повышение в сыворотке крови содержания ИЛ-8 у больных всеми формами псориаза, что свидетельствует о формировании местной воспалительной реакции, направленной на перемещение нейтрофилов в очаг воспаления. При этом наблюдается резкое повышение в 10 раз и более уровня ИЛ-8 в культуре кератиноцитов из пораженной и непораженной псориазом кожи больных по сравнению с кератиноцитами нормальной кожи [54]. Его уровень строго коррелирует как с клинической тяжестью псориаза так и ответом на лечение.

Значительная роль в патогенезе псориаза отводится ряду интерлейкинов семейства ИЛ-10 (ИЛ-10, -19, -20, -22, -24, -26), опосредующих иммуносупрессивное действие [34,48]. ИЛ-10 подавляет функциональную активность моноцитов, ингибирует продукцию моноцитами провоспалительных цитокинов и хемокинов (ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12) [9,15].

Вместе с тем он определяет переход Th0 клеток в Th2, стимулируя пролиферацию В-лимфоцитов и секрецию иммуноглобулинов.

ИЛ-11 – цитокин, обладающий противовоспалительной активностью, переключает ответ с Th1 типа на Th2 тип, повышая уровень ИЛ-5 и ИЛ-4, стимулируя синтез белков острой фазы воспаления, снижая наработку провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-12p40, ИЛ-6 и TNF- α , INF- γ и ICAM-1.

Выявлен повышенный уровень ИЛ-11 в биоптатах кожи больных псориазом [19].

Отмечено, что в развитии псориаза важную роль играет подтип Т-хелперов – Th17, секретирующий ИЛ-17 и ИЛ-22, продукция которых связана с развитием аутоиммунных заболеваний, в том числе псориаза [53]. Одним из важнейших биологических эффектов ИЛ-17 – его способность к продукции многих цитокинов и хемокинов, обладающих плеiotропным действием на разные клетки – ИЛ-8, ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1, а также простагландин E2(ПГЕ-2), который имеет особое значение при псориазическом артрите [10,43]. В регуляции образования и активации Th17-клеток особую роль играют ИЛ-12 и ИЛ-23 [6,24,52]. Доказана роль избыточно синтезирующихся ИЛ-17A, ИЛ-12/23 в развитии различных форм псориаза [2,39].

Кератиноциты конститутивно экспрессируют ИЛ-18 мРНК. При псориазе его количество в кератиноцитах резко возрастает. ИЛ-18 может обладать как про-, так и противовоспалительной активностью, в частности стимулирует продукцию такие провоспалительные цитокины, как IFN- γ , GM-CSF, TNF- α [61], ИЛ-2, ИЛ-5, ИЛ-6 [49], ИЛ-8, ИЛ-1 β , простагландин E2 [37] и противовоспалительные ИЛ-4, ИЛ-13 [45]. На синергичность действия ИЛ-18, ИЛ-12 и некоторых других цитокинов (ИЛ-15, ИЛ-2) указывают

многие авторы. ИЛ-18 может сдвигать баланс цитокинов в пользу клеточного иммунитета, стимулируя продукцию IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, ИЛ-2 и некоторых других; регулирует перфорин зависимую цитотоксичность; стимулирует продукцию молекул адгезии, которые участвуют в механизмах клеточной миграции, что имеет особое значение как при формировании иммунного ответа, так и в патогенезе некоторых заболеваний.

ИЛ-20 синтезируется эпителиальными клетками, ДК и моноцитами. На кератиноцитах имеется два вида гетеродимерных рецепторов для ИЛ-20: ИЛ-20R1/ИЛ-20R2 и ИЛ-22R1/ИЛ-20R2. Связывание ИЛ-20 с этими рецепторами ведет к активации STAT3, хотя в меньшей степени, чем связывание с ИЛ-22 [50]. При сверхэкспрессии ИЛ-20 у трансгенных мышей наблюдаются псориазические поражения, аналогичные изменениям в коже ИЛ-22-трансгенных мышей и в коже больных псориазом [22,60].

ИЛ-21 поддерживает баланс Th17-клеток, увеличивает экспрессию рецепторов для ИЛ-23 (ИЛ-23R) на Т-лимфоцитах, поступивших в воспалительный очаг, способствует вовлечению в патологический процесс новых Th17-клеток [44].

Нарушению терминальной дифференцировки кератиноцитов при псориазе способствует ИЛ-22, который продуцируется Th-17- и Th-22 лимфоцитами, вызывая характерные нарушения в эпидермисе больных. ИЛ-22 синтезируют активированные Th1-, Th17-, Th22- и NK-клетки, активированные CD8+ (Tc22)-, и $\gamma\delta$ T-клетки. В отличие от Th1- и Th17-клеток, Th22-клетки синтезируют ИЛ-22 и TNF- α , но не ИЛ-17 и IFN- γ [28].

ИЛ-22 участвует в защите слизистых оболочек и кожи человека от внеклеточных бактерий и грибов. Из-за интенсивной инфильтрации псориазической кожи Т-клетками их абсолютное количество при псориазе значительно выше, чем в здоровой коже [57]. Индукторами синтеза ИЛ-22 являются цитокины ИЛ-23 и ИЛ-6. Одним из отличий ИЛ-22 от других провоспалительных цитокинов является его способность непосредственно действовать на эпителиальные клетки кожи, кишечника, легких и почек при псориазическом воспалении. В отличие от ряда провоспалительных цитокинов, участвующих в псориазическом воспалении, лишь ИЛ-22 mRNA и белок обнаруживаются не только в коже, но и в крови больных. Чем выше уровень ИЛ-22 в псориазической бляшке, тем сильнее экспрессия на этих участках кожи АМР и металлопротеиназ. Выявлена четкая корреляция между уровнем ИЛ-22 в крови и тяжестью заболевания [60].

ИЛ-23 продуцируется дендритными и другими антиген презентующими клетками [40]. Усиливая пролиферацию, он нарушает дифференцировку кератиноцитов, что приводит к формированию акантоза в эпидермисе и характерных псориазических высыпаний на коже [25,30,34,59], а также ИЛ-23 играет важную роль в развитии псориазического артрита [55].

В патогенезе аллергических и неаллергических дерматитов, а также псориаза большое значение имеет ИЛ-31. Под его влиянием в кератиноцитах происходит экспрессия генов хемокинов различных семейств, в связи с чем этот интерлейкин рассматривается как хемоаттрактант нейтрофилов, базофилов, Т-лимфоцитов, моноцитов, способствующий развитию воспалительной реакции. Содержание ИЛ-31 достоверно повышено у больных псориазом, выявлено достоверное снижение его у больных под влиянием ультрафиолетовой терапии [26,27,46].

Интерлейкин-33 активизирует кардиомиоциты, клетки глии, CD34+клетки, увеличивает синтез TNF- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-13, стимулирует секрецию ИЛ-6, ИЛ-8 и VEGF кератиноцитами человека. Его уровень у больных всеми формами псориаза достоверно выше контроля. Выявлена корреляция ИЛ-33 с концентрацией ФНО- α и его снижение на фоне терапии ингибиторами ФНО- α . Таким образом, уровень ИЛ-33 отражает степень воспалительной активности у больных псориазом.

Активное участие в развитии псориаза принимает также ИЛ-36, который экспрессируется преимущественно в эпителиальных клетках и в коже. Уровень ИЛ-36 существенно повышен в псориазической бляшке, коррелирует с уровнем основных цитокинов, вовлеченных в псориазическое воспаление: ИЛ-17A,

ИЛ-22, ИЛ-23, TNF- α и IFN- γ . В первичной культуре кератиноцитов здоровой кожи человека ИЛ-36 самостоятельно индуцирует синтез TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-36 [21,23], АМП и металлопротеиназ [36].

Внимания заслуживает концепция развития псориаза Н.Г. Короткого и М.Ю. Песляка, считающая в себе кишечную и инфекционно-иммунологическую теории [7]. Авторы рассматривают развитие болезни как процесс постепенного накопления BSP-антигенов в коже, приводящий к гиперпролиферации эпидермоцитов и активизации иммунного ответа. В.С. Вакер и соавт. [20,21] выявили, что основными β -стрептококковыми антигенами, провоцирующими и поддерживающими хронический псориаз, являются BSP-антигены (b-Streptococci Proteins).

Таким образом, изучение различных цитокинов при псориазе выявило их определенное значение в патогенезе развития и течения данного заболевания. Несмотря на полученные результаты, псориаз остается хроническим заболеванием, при котором сложно добиться стойкой и долгосрочной ремиссии и выздоровления, в связи с чем изучение цитокинов, их взаимосвязи, изменений при различных формах и лечении остается актуальной проблемой.

Со списком литературы можно ознакомиться в редакции журнала.

УДК: 616.5-056.3:616.53-002.282:576.851.252-092-07

РОЛЬ КОЛОНИЗАЦИИ УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ СЕМЕЙСТВА MICROSCOPACEAE В ПАТОГЕНЕЗЕ И КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ КОЖНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Мавлянова Ш.З., Махсудов М.Р., Муминова С.Р.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр дерматовенерологии и косметологии

ХУЛОСА

Адабиётлар таҳлили натижаларига кўра терининг алергик яллигланиши билан кечувчи касалликларнинг сонини ортиши экологик вазият, аҳоли соғлигининг ёмонлаши, фармакологик дори воситаларига нисбатан таъсирга чидамли бактериялар, вирусли ва микотик флоранинг агрессив тарқалиши билан боғлиқ. Атопик дерматит билан оғриган беморларнинг терисига асосан Staphylococcus aureus муҳим рол ўйнайди.

Тадқиқотнинг мақсади. *Алергик дерматит билан оғриган беморларда зарарланган терининг микробиологик манзараси ва микробиологик ҳолатини касалликнинг клиник кечиши билан боғлиқлигини ўрганиш.*

SUMMARY

Recently, the development of severe forms of allergic diseases characterized by a continuously recurrent course of pronounced microbial-inflammatory manifestations of the skin is associated with an unfavorable environmental situation, deterioration of public health, aggressive spread of bacterial, viral and mycotic flora, which is resistant to pharmacological effects. Among the microbial agents infecting the skin of patients suffering from atopic dermatitis, a significant role belongs to Staphylococcus aureus.

The aim of this study *was to study the microbiological landscape of the affected skin in patients with allergic dermatitis and the relationship of the microbiological status with the clinical course of the disease.*