

отерапевт. 2017; 1: 64-70 [Talibova A.M., Kruglova L.S., Sten'ko A.G. Laser therapy in the correction of atrophic scars. The physical therapist. 2017; 1: 64-70].

16. Колчева П.А., Круглова Л.С. Комбинированная терапия акне с применением изотретиноина в режиме «низких доз» и радиочастотных микроигл. Пластическая хирургия. 2015; 2: 204-209 [Kolcheva P.A., Kruglova L.S. Combination therapy of acne with the use of isotretinoin in the

«low-dose» microneedles and radiofrequency. Plastic surgery. 2015; 2: 204-209].

Для корреспонденции/Corresponding author
Круглова Лариса Сергеевна/Kruglova Larisa
kruglovals@mail.ru

Роль адипокинов и цитокинов в патогенезе псориаза у пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями

М.М. Хобейш¹, К.А. Сысоев², Е.В. Соколовский¹, С.В. Лапин¹

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» МЗ РФ, Санкт-Петербург,

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт физиологии им. И.П. Павлова» Российской академии наук, Санкт-Петербург

The role of adipokines and cytokines in the pathogenesis of psoriasis in patients with concomitant metabolic disorders

M.M. Khobeys¹, K.A. Sysoev², E.V. Sokolovskiy¹, S.V. Lapin¹

¹First Saint-Petersburg State Medical University n.a. academician I.P. Pavlov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, St.-Petersburg, Russia,

²Institute of Physiology n.a. I.P. Pavlov of Russian Academy of Sciences, St.-Petersburg, Russia

Аннотация

Актуальность. Псориаз - системное иммуноассоциированное заболевание с характерным коморбидным фоном. Проявления метаболического синдрома у пациентов с псориазом - это изменения, развивающиеся на фоне системного иммуноассоциированного воспалительного процесса и, в свою очередь, способствующие прогрессированию хронического воспаления. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 36 пациентов с псориазом. Целью исследования было определение содержания основных адипокинов, цитокинов в сыворотке периферической крови и проведение корреляционного анализа со степенью тяжести, активностью псориаза, характером метаболических нарушений. **Результаты исследования и выводы.** Полученные данные позволили судить об адипокинах как посредниках между иммунной и эндокринной системами. Нарушение баланса между провоспалительными и противовоспалительными эффектами адипокинов, наблюдаемое при псориазе, демонстрирует дисфункцию липидного обмена как один из возможных провоцирующих факторов хронического воспаления, определяющих тяжесть основного заболевания. Уровни адипокинов и цитокинов при этом, вероятно, являются ранними биологическими маркерами тяжести процесса у пациентов с метаболическим синдромом и псориазом, контроль за которыми можно использовать для оптимизации терапии.

Ключевые слова: псориаз, метаболические нарушения, патогенез, адипокины, цитокины.

Abstract

Relevance. Psoriasis is a systemic immune-associated disease with a specific comorbidity. The manifestations of the metabolic syndrome in this category of patients presented as changes that develop on systemic immune-associated inflammatory psoriatic process background and contribute to the progression of chronic inflammation. **Material and methods.** We supervised 36 patients with psoriasis. The aim of the study was to determine main adipokines and cytokines content in the serum of peripheral blood, severity and activity of the disease in patients with psoriasis; clinical and laboratory evaluation of metabolic disorders. **The results of the study and conclusions.** The interconnection between the production of adipokines and cytokines in psoriasis was analyzed depending on the severity and activity of the psoriatic process and the nature of metabolic disorders. The obtained data allow us to define adipokines as mediators between immune and endocrine systems. The imbalance between the proinflammatory and anti-inflammatory effects of adipokines observed in psoriasis demonstrates lipid metabolism dysfunction as one of the possible provoking factors of chronic inflammation determining the severity of the underlying disease. The levels of adipokines and cytokines are probably the earliest biological markers in patients with metabolic syndrome and psoriasis, the control of adipokines and cytokines level can be used to optimize therapy.

Key words: psoriasis, metabolic disorders, pathogenesis, adipokines, cytokines.

В настоящее время следует считать доказанным, что псориаз – системное иммуноассоциированное заболевание мультифакториальной природы с доминирующим значением в развитии генетических факторов, характеризующееся ускоренной пролиферацией эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме и синовиальных оболочках, дисбалансом между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, хемокинами; частыми патологическими изменениями опорно-двигательного аппарата и внутренних органов. При псориазе, псориатическом артрите наблюдается нарушение развития и функционирования определенной популяции Т-лимфоцитов с последующим высвобождением провоспалительных цитокинов и хемокинов. Этот постоянный процесс характеризует своеобразный «порочный круг» в иммунопатогенезе псориаза. Провоспалительные цитокины и хемокины в связи с этим рассматриваются как привлекательные «мишени», избирательно воздействуя на которые можно контролировать это заболевание.

Благодаря многочисленным исследованиям последних лет стал очевидным тот факт, что для псориаза, псориатического артрита характерно повышение частоты встречаемости ряда коморбидных состояний, таких как метаболический синдром, инсулинорезистентность, сахарный диабет II типа, дислипидемия, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, неалкогольная жировая дистрофия печени, воспалительные заболевания кишечника, повышенная тревожность, депрессия [1, 2].

Коморбидный фон значительно осложняет течение псориаза, особенно среднетяжелой и тяжелой формы, псориатического артрита; снижает эффективность терапии и уменьшает продолжительность жизни пациентов, преимущественно за счет сердечно-сосудистых нарушений [3, 4]. Выявлено повышение значения стандартного показателя смертности больных со среднетяжелым и тяжелым псориазом, псориатическим артритом по сравнению с популяционными показателями, при этом основными причинами летальных исходов (у 36,2% пациентов) являются сердечно-сосудистые заболевания. У данной категории больных показано повышенное, по сравнению с популяцией, распространение атеросклероза – в 1,4 раза, ишемической болезни сердца – в 1,3 раза, заболеваний, связанных с нарушением периферического кровообращения, – в 1,6 раза, сахарного диабета II типа – в 1,5 раза, гиперлипидемии – в 1,2 раза, артериальной гипертензии – в 1,3 раза [5]. При среднетяжелом и тяжелом псориазе, псориатическом артрите у половины пациентов выявляют метаболиче-

ский синдром, а также нарушения сердечной проводимости, признаки субклинического атеросклероза в виде утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий, повышение артериальной ригидности, дисфункцию эндотелия магистральных артерий [6, 7]. Таким образом, нельзя не учитывать, что среднетяжелый и тяжелый псориаз, псориатический артрит могут быть ассоциированы с серьезными сердечно-сосудистыми нарушениями.

В последнее десятилетие адипокинам уделяется особое внимание в связи с наличием возможной взаимосвязи метаболических нарушений и хронического иммуноассоциированного воспаления. Обсуждается значение адипокинов в формировании и прогрессировании ожирения, инсулинорезистентности и ассоциированных с ними сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы

Под наблюдением в клинических условиях находилось 36 пациентов с псориазом (18 мужчин и 18 женщин), из них у 25 (69,44%) пациентов был диагностирован псориатический артрит. Медиана возраста составила 46,55 года (min 19 – max 70).

Пациентам проводилась клиническая, лабораторная оценка проявлений метаболических нарушений (индекса массы тела – ИМТ, метаболического синдрома, дислипидемии, нарушений углеводного обмена), заболеваний сердечно-сосудистой системы. У всех пациентов определяли длительность заболевания, степень тяжести и распространенности псориаза по рекомендованным индексам (BSA, PASI). У пациентов с псориатическим артритом определяли длительность суставного процесса; для оценки активности заболевания пациентом, а также выраженности боли использовали оценку заболевания пациентом (ОЗП), визуальную аналоговую шкалу (ВАШ, мм) и шкалу Likert; для общей оценки активности псориатического артрита врачом использовали шкалу Likert, оценивали число болезненных суставов (ЧБС) и число припухших суставов (ЧПС) из 28, скорость оседания эритроцитов по Вестергрену, рассчитывали индекс DAS28CRP.

Было проведено исследование содержания адипокинов: С-пептида, грелина, инсулина, глюкагона, лептина, висфатина, резистина, GIP, GLP-1 и PAI-1, а также концентрации цитокинов: IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, эотаксина, FGF-2, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α и VEGF. Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой группой.

Для определения адипокинов и цитокинов использовали коммерческие наборы Bio-Plex Pro фирмы Bio-Rad (Bio-Plex Pro Human Diabetes 10-Plex для адипокинов и Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay для цитокинов). Сыворотку крови получали стандартным способом, помещали в микропробирки и замораживали до температуры -20°C до проведения исследования. Проведение анализа осуществляли согласно инструкциям производителя.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета Statistica 10.0. Применялись непараметрические критерии (Манна–Уилкоксона–Уитни — для сравнения групп и Спирмена — для корреляционного анализа). Значимыми считали значение $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средняя масса тела обследованных пациентов составила 76,77 кг (min 53 – max 142), среднее значение индекса массы тела (ИМТ) – 26,15 (min 18 – max 43,8). Признаки абдоминального ожирения (по критериям ожирения ВОЗ и Критериям абдоминального ожирения Американской ассоциации кардиологов – объем талии более 88 см у женщин и 102 см у мужчин) [2] были определены у 11 пациентов. У 15 больных, согласно диагностическим Критериям метаболического синдрома Американской ассоциации кардиологов [2], констатирован метаболический синдром (наличие у пациентов 3 и более показателей: объем талии более 88 см у женщин и 102 см у мужчин; ТГ > 150 мг/дл или специфическое лечение; ЛПВП < 40 мг/дл у мужчин и < 50 мг/дл у женщин или специфическое лечение; АД $> 130/85$ мм рт. ст. или специфическая гипотензивная терапия; уровень глюкозы $> 5,5$ ммоль/л). Заболевания сердечно-сосудистой системы, в частности гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, диагностированы у 21 пациента (58,33%). Сахарный диабет II типа определен у 5 пациентов (13,9%). Лабораторные признаки дислипидемии (согласно диагностическим критериям «National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines» [2], выявлены у 8 пациентов: гипертриглицеридемия (ТГ $> 2,3$ ммоль/л) у 1 (2,77%), гиперхолестеринемия (ХС $> 6,2$ ммоль/л) у 7 (19,44%).

Длительность заболевания псориазом варьировала от 10 до 35 лет (в среднем – 17,92 года). Общая площадь поражения кожи псориазом по индексу BSA (Body Surface Area, %) у обследованных пациентов была более 10%, диапазон значений индекса PASI (Psoriasis Area Severity Index) составил от 11 до 68 баллов (медиана 19), что соответствует среднетяжелому и тяжелому псориазу [8].

Длительность псориатического артрита в группе обследованных варьировала от 5 до 33 лет (в среднем составила 15,56 года). У всех обследованных отмечалось преимущественное поражение периферических суставов. Для оценки активности заболевания пациентом использовали оценку заболевания пациентом (ОЗП), визуальную аналоговую шкалу (ВАШ, мм) и пятибалльную шкалу Likert (общая оценка активности псориатического артрита пациентом). Для общей оценки активности псориатического артрита врачом использовали пятибалльную шкалу Likert, оценивали число болезненных суставов (ЧБС) и число припухших суставов (ЧПС) из 28 (оценивали следующие суставы: плечевые, локтевые, лучезапястные, 1-5-е пястно-фаланговые, 1-е межфаланговые, 2-5-е проксимальные межфаланговые, коленные), скорость оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену, ОЗП – общая оценка заболевания пациентом, ВАШ, мм. Рассчитывали индекс DAS28СОЭ по формуле: $\text{DAS28} = 0.56 \times (\sqrt{\text{ЧБС}}) + 0.28 \times (\sqrt{\text{ЧПС}}) + 0.70 \times \ln(\text{СОЭ}) + 0.014 \times (\text{ОЗП})$ [9]. Среди обследованных больных с псориатическим артритом, по принятым категориям пороговых значений DAS28СОЭ, у 11 пациентов была выявлена высокая активность псориатического артрита ($\text{DAS} > 5.1$), у 14 – умеренная ($\text{DAS} > 3.2 < 5.1$).

В исследовании было выявлено снижение концентрации С-пептида, GIP, резистина, инсулина, PAI-1 по сравнению с контролем (табл. 1).

Достоверных различий относительно содержания грелина в сыворотке крови больных псориазом по сравнению с данными в группе контроля не выявлено.

У пациентов с псориазом наблюдалось достоверное повышение содержания глюкагона, GLP-1, лептина, висфатина в сыворотке крови по сравнению с контролем (табл. 2).

В результате исследования выявлены положительные корреляции между концентрациями С-пептида, GIP, PAI-1, эотаксина, FGF-2, GM-CSF, инсулина, резистина и содержанием ряда интерлейкинов (табл. 3-5).

При исследовании у пациентов с псориазом отмечено повышение содержания IL-1 β , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17, эотаксина, FGF-2, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 β и TNF- α по сравнению с контролем ($p < 0,01$).

Дополнительно проведено статистическое исследование с использованием показателя Ln(PASI)*ИМТ. Выбор такого параметра был обусловлен тем, что, несмотря на выявление в данном исследовании слабой статистической взаимосвязи между показателями ИМТ и PASI ($r = 0,249$), оче-

Таблица 1

Содержание адипокинов в плазме крови у пациентов с псориазом

Адипокин, пг/мл	Псориаз			Контроль			p
	1 квартиль	медиана	3 квартиль	1 квартиль	медиана	3 квартиль	
С-пептид	130.15	306.81	400.09	593.34	1223.44	5615.28	3.90E-06
GIP	9.70	43.23	62.11	86.53	305.22	1238.70	8.00E-06
Инсулин	7.54	28.09	53.26	1117.17	2778.43	3858.28	1.15E-10
РАI-1	3085.13	4738.03	6913.06	19533.15	31695.28	47195.66	1.15E-10
Резистин	213.53	398.12	568.56	18559.77	21877.00	42191.76	1.15E-10

Таблица 2

Содержание адипокинов в сыворотке крови у пациентов с псориазом

Адипокин, пг/мл	Псориаз			Контроль			p
	1 квартиль	медиана	3 квартиль	1 квартиль	медиана	3 квартиль	
GLP-1	4.46	12.14	16.82	0.00	0.00	0.00	1.15E-10
Глюкагон	71.07	239.28	315.67	0.01	0.01	0.02	1.15E-10
Лептин	1380.44	2279.06	4660.18	152.43	619.20	1339.75	2.00E-03
Висфатин	35.66	239.28	352.46	0.00	0.00	163.38	6.00E-03

Таблица 3

Корреляции между содержанием цитокинов и адипокинов

Цитокин Адипокин	IL-1 β	IL-1ra	IL-2	IL-4	IL-5	IL-7	IL-8
С-пептид	$r=0.37$ $p=0.037$	-	-	-	-	$r=0.37$ $p=0.035$	-
GIP	$r=0.48$ $p=0.006$	-	$r=0.46$ $p=0.008$	$r=0.44$ $p=0.011$	$r=0.41$ $p=0.021$	$r=0.52$ $p=0.002$	$r=0.41$ $p=0.021$
Инсулин	$r=0.43$ $p=0.015$	$r=0.38$ $p=0.033$	$r=0.44$ $p=0.011$	$r=0.42$ $p=0.025$	$r=0.42$ $p=0.016$	$r=0.49$ $p=0.004$	$r=0.38$ $p=0.033$
РАI-1	$r=0.54$ $p=0.001$	$r=0.49$ $p=0.005$	$r=0.54$ $p=0.001$	$r=0.54$ $p=0.002$	$r=0.54$ $p=0.001$	$r=0.58$ $p=0.0006$	$r=0.50$ $p=0.004$
Резистин	$r=0.44$ $p=0.011$	-	$r=0.40$ $p=0.012$	$r=0.37$ $p=0.037$	$r=0.37$ $p=0.040$	$r=0.39$ $p=0.028$	$r=0.38$ $p=0.033$

Таблица 4

Корреляции между содержанием цитокинов и адипокинов

Цитокин Адипокин	IL-10	IL-12 (p70)	IL-13	IL-15	IL-17	ССL11/ эотаксин
С-пептид	-	-	$r=0.41$ $p=0.019$	-	-	-
GIP	$r=0.36$ $p=0.043$	$r=0.35$ $p=0.047$	$r=0.49$ $p=0.004$	$r=0.45$ $p=0.010$	$r=0.36$ $p=0.043$	-
Инсулин	-	$r=0.41$ $p=0.021$	$r=0.49$ $p=0.005$	$r=0.38$ $p=0.032$	-	-
РАI-1	$r=0.53$ $p=0.002$	$r=0.54$ $p=0.002$	$r=0.57$ $p=0.0007$	$r=0.49$ $p=0.005$	$r=0.42$ $p=0.016$	$r=0.40$ $p=0.024$
Резистин	-	-	$r=0.42$ $p=0.016$	$r=0.38$ $p=0.031$	-	$r=0.37$ $p=0.039$

видно, что и тяжесть, распространенность кожного поражения, и избыточная масса тела связаны с активностью заболевания. Введение в формулу логарифма PASI позволило увеличить связь

между предложенным интегральным показателем и исходным значением PASI. Коэффициент корреляции между значением $\text{Ln}(\text{PASI}) \cdot \text{ИМТ}$ и величиной PASI составил 0.611 (средняя статистиче-

Корреляции между содержанием цитокинов и адипокинов

Цитокин \ Адипокин	FGF-2	GM-CSF	IFN- γ	CXCL10/ IP-10	CCL3/ MIP-1 α	TNF- α
С-пептид	-	-	-	-	-	$r=0.37$ $p=0.039$
GIP	$r=0.37$ $p=0.035$	$r=0.39$ $p=0.030$	$r=0.41$ $p=0.019$	-	$r=0.40$ $p=0.022$	$r=0.36$ $p=0.046$
Инсулин	$r=0.39$ $p=0.026$	$r=0.38$ $p=0.034$	$r=0.38$ $p=0.031$	-	$r=0.42$ $p=0.017$	$r=0.39$ $p=0.027$
PAI-1	$r=0.50$ $p=0.003$	$r=0.52$ $p=0.002$	-	-	-	$r=0.50$ $p=0.003$
Резистин	$r=0.35$ $p=0.042$	-	$r=0.40$ $p=0.023$	$r=0.37$ $p=0.034$	$r=0.39$ $p=0.036$	-

ская взаимосвязь). Значение коэффициента корреляции между Ln(PASI)*ИМТ и ИМТ составило 0,895 (сильная статистическая взаимосвязь). Таким образом, предложенный показатель продемонстрировал выраженную связь как со значением ИМТ, так и с PASI и может рассматриваться в качестве интегральной величины, которая позволяет учесть вклад как ИМТ, так и PASI. За пограничное значение выбрали Ln(PASI)*ИМТ = 75. Пациенты с уровнем ниже 75 – группа А, с уровнем выше 75 – группа В. В группе А были выявлены достоверные зависимости Ln(PASI)*ИМТ

и С-пептида ($p<0,0001$) и GLP-1 ($p<0,001$). Определены достоверные различия в группах А и В по инсулину, PAI-1 ($p<0,01$) и резистину ($p<0,001$).

У пациентов с псориазом не выявлено достоверных различий относительно содержания грелина в сыворотке крови по сравнению с контролем. Вместе с тем обнаружены положительные корреляции между содержанием грелина, GLP-1, лептина, висфатина и уровнями отдельных интерлейкинов в сыворотке крови (табл. 6-8).

Несмотря на многочисленные проведенные исследования, патогенетические механизмы раз-

Таблица 6

Корреляции между содержанием цитокинов и адипокинов

Цитокин \ Адипокин	IL-1 β	IL-1ra	IL-2	IL-4	IL-5	IL-6	IL-7	IL-8
Грелин	$r=0.37$ $p=0.036$	$r=0.49$ $p=0.004$	$r=0.37$ $p=0.038$	-	$r=0.38$ $p=0.032$	$r=0.35$ $p=0.046$	$r=0.54$ $p=0.001$	-
GLP-1	$r=0.37$ $p=0.035$	-	$r=0.40$ $p=0.025$	-	$r=0.38$ $p=0.034$	-	$r=0.43$ $p=0.015$	-
Глюкагон	-	$r=0.38$ $p=0.033$	$r=0.36$ $p=0.041$	-	$r=0.37$ $p=0.039$	-	$r=0.46$ $p=0.008$	-
Лептин	$r=0.45$ $p=0.010$	$r=0.41$ $p=0.019$	$r=0.43$ $p=0.014$	$r=0.39$ $p=0.029$	$r=0.44$ $p=0.013$	-	$r=0.52$ $p=0.002$	$r=0.36$ $p=0.042$
Висфатин	$r=0.46$ $p=0.008$	$r=0.47$ $p=0.007$	$r=0.43$ $p=0.014$	$r=0.40$ $p=0.025$	$r=0.44$ $p=0.011$	-	$r=0.56$ $p=0.0008$	$r=0.40$ $p=0.024$

Таблица 7

Корреляции между содержанием цитокинов и адипокинов

Цитокин \ Адипокин	IL-10	IL-12 (p70)	IL-13	IL-15	IL-17
Грелин	$r=0.40$ $p=0.022$	$r=0.45$ $p=0.009$	$r=0.55$ $p=0.001$	$r=0.44$ $p=0.012$	-
GLP-1	-	$r=0.36$ $p=0.046$	$r=0.53$ $p=0.002$	$r=0.47$ $p=0.006$	$r=0.36$ $p=0.041$
Глюкагон	-	$r=0.39$ $p=0.029$	$r=0.50$ $p=0.003$	$r=0.42$ $p=0.016$	-
Лептин	$r=0.40$ $p=0.025$	$r=0.43$ $p=0.015$	$r=0.51$ $p=0.003$	$r=0.38$ $p=0.032$	-
Висфатин	$r=0.41$ $p=0.019$	$r=0.46$ $p=0.008$	$r=0.55$ $p=0.001$	$r=0.50$ $p=0.003$	$r=0.39$ $p=0.027$

Корреляции между содержанием цитокинов и адипокинов (грелин, GLP-1, глюкагон, лептин, висфатин)

Цитокин \ Адипокин	FGF-2	G-CSF	GM-CSF	IFN- γ	CCL3/ MIP-1 α	TNF- α	VEGF
Грелин	$r=0.39$ $p=0.028$	-	-	$r=0.41$ $p=0.019$	$r=0.45$ $p=0.010$	$r=0.39$ $p=0.029$	$r=0.37$ $p=0.036$
GLP-1	-	-	-	$r=0.39$ $p=0.029$	$r=0.41$ $p=0.020$	-	-
Глюкагон	-	-	-	$r=0.36$ $p=0.046$	$r=0.40$ $p=0.023$	$r=0.37$ $p=0.038$	-
Лептин	$r=0.40$ $p=0.025$	-	$r=0.39$ $p=0.026$	$r=0.38$ $p=0.021$	$r=0.44$ $p=0.011$	$r=0.39$ $p=0.028$	-
Висфатин	$r=0.44$ $p=0.012$	$r=0.59$ $p=0.0006$	$r=0.41$ $p=0.021$	$r=0.48$ $p=0.005$	$r=0.48$ $p=0.005$	$r=0.43$ $p=0.015$	$r=0.35$ $p=0.048$

вития и прогрессирования псориаза нуждаются в дальнейшем изучении. Перспективы современной патогенетической терапии псориаза заключаются в применении и разработке таргетных супрессивных средств и методов, направленных на подавление иммунных реакций в дерме, синовиальных оболочках и устранение дисбаланса между противовоспалительными и провоспалительными цитокинами, хемокинами. Продолжается поиск принципиальных «мишеней», воздействие на которые будет способствовать селективному влиянию на самые значимые звенья иммунопатогенеза. Такая терапия, обеспечивая контроль над системным иммуноассоциированным воспалительным процессом, будет давать возможность достижения и обеспечения стойкой ремиссии кожного процесса; уменьшения прогрессии, предотвращения развития и уменьшения степени суставных и костных деструкций; корригирующего влияния на развитие коморбидных заболеваний, значительного улучшения качества жизни пациентов с псориазом, улучшения общего прогноза.

Лимфатическая система, жировая ткань и кожа представляют собой взаимосвязанные структуры, нарушение связей между которыми может быть провоцирующим фактором, осложняющим течение псориаза. Иммунная система, жировой обмен и кожные покровы являются звеньями взаимодействия между внутренней и внешней средой. Обменные нарушения, часто сопровождающие псориаз, являются одной из возможных причин иммунных нарушений, которые обуславливают клинические проявления. Жировая ткань, по современным представлениям, является эндокринным органом. В этом, однако, есть существенное противоречие: в понятие «орган» входит анатомически локализованная структура с изученными функциями (например, щитовидная железа, надпочечники, поджелудочная железа), в то время как жировая ткань диффузно представлена по всему организму.

Подкожная жировая клетчатка пронизана лимфатическими сосудами и насыщена лимфоузлами. Таким образом, корректнее было бы назвать жировую ткань посредником между иммунной и эндокринной системами.

Адипокины обладают широким спектром биологической активности и затрагивают различные аспекты физиологических и патологических процессов.

С-пептид образуется путем расщепления проинсулина на две молекулы — инсулин и С-пептид. В норме соотношение инсулина и С-пептида эквивалентно, однако период полураспада С-пептида значительно больше, чем инсулина (20-30 против 3-5 мин). Хотя рецептор для С-пептида до сих пор не найден, опубликованы сведения о широком спектре биологической активности данной молекулы [10]. Согласно P. Lippri и соавт. [11], С-пептид способен проникать в клетки-мишени путем эндоцитоза через ранние эндосомы. По данным N. Marx и соавт., а также D. Walcher и соавт. [12, 13], С-пептид *in vitro* обладает хемокиноподобной активностью, аналогичной действию хемокинов CCL2/MCP-1 и CCL5/RANTES в отношении Т-лимфоцитов и моноцитов/макрофагов. Не обладая инсулиноподобной активностью, С-пептид способен действовать как противовоспалительный фактор [14]. С-пептид снижает продукцию активных форм кислорода (АФК), ингибирует активность ядерного фактора каппа В (NF- κ B), подавляет экспрессию адгезионных молекул [15].

Грелин является гормоном, стимулирующим выработку соматотропного гормона [16]. Основными продуцентами грелина являются специфические эндокринные клетки слизистой оболочки желудка [16]. Грелин-продуцирующие клетки представлены и в других отделах ЖКТ, однако значительно менее выражены [16]. Выявлено влияние грелина на пищевое поведение, обмен глюкозы, память, а также антидепрессивный эффект

[17]. Считается, что грелин оказывает супрессивный эффект на Т-лимфоциты и моноциты [18].

GIP (глюкозозависимый инсулиотропный полипептид) и GLP-1 (глюкогоноподобный пептид) относят к инкретинам - гормонам, синтезируемым в кишечнике и регулирующим выработку инсулина после приема пищи [19]. Рецепторы инкретинов, помимо β -клеток поджелудочной железы, представлены в тканях кишечника, сердца, почек, ЦНС, а также экспрессируются лимфоцитами [19]. GIP стимулирует липогенез, оказывает нейропротективное действие, увеличивает метаболизм триглицеридов тканями сердца, повышает функциональную способность остеобластов [19]. Глюкогоноподобный пептид GLP-1 синтезируется L-клетками тонкой и толстой кишки. Также GLP-1 может продуцироваться в ЦНС в области ствола мозга (клетками ядра солитарного тракта). GLP-1 глюкозозависимым путем стимулирует продукцию инсулина и подавляет синтез глюкагона.

Инсулин и глюкагон являются гормонами, регулирующими обмен глюкозы. Инсулин - гормон, вырабатываемый β -клетками поджелудочной железы, занимает центральное место в регуляции углеводного и жирового обмена. Инсулин регулирует поглощение глюкозы в крови, обмен веществ в печени, скелетных мышцах и жировой ткани. Глюкагон синтезируется α -клетками поджелудочной железы. Наиболее изученным фактором является антагонизм глюкагона в отношении действия инсулина. Помимо этого, глюкагон стимулирует аппетит, увеличение массы жировой ткани и расход энергии. Активность инсулина преобладает в сытом состоянии, способствуя поглощению глюкозы клетками-мишенями, в то время как глюкагон активен натощак, мобилизует выработку глюкозы печенью для поддержания нормогликемии. Баланс продукции инсулина и глюкагона нарушается при метаболическом синдроме, часто осложняющем течение псориаза.

Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) является многофункциональным белком, не только регулирующим фибринолиз путем ингибирования активации плазминогена, но и активирующим процессы клеточной сигнализации. PAI-1 ингибирует сериновые протеазы, ферменты, играющие значительную роль для внутриклеточных сигнальных путей. PAI-1 синтезируется эндотелием, адипоцитами, макрофагами, кардиомиоцитами и фибробластами. Недавние исследования выявили ассоциацию PAI-1 с атеросклерозом и метаболическим синдромом [20]. В последнее десятилетие повышенный уровень PAI-1 рассматривается как фактор прогрессирования абдоминального

ожирения, инсулинорезистентности, гипертриглицеридемии и сердечно-сосудистой патологии [21]. PAI-1 рассматривается как патогенетический фактор развития сахарного диабета 2-го типа [22] и метаболического синдрома [23].

Лептин является гормоном, секретируемым жировой тканью и регулирующим энергетический обмен на центральном уровне [24]. В последнее время особое внимание исследователей обращено к взаимосвязи механизмов иммунитета, питания и метаболизма. Изучение влияния лептина занимает в этой связи ведущее место в логических построениях на стыке иммунологии и эндокринологии. В этой связи эффекты лептина не ограничиваются снижением аппетита, увеличением расхода энергии и стимуляцией термогенеза. Воздействие лептина на иммунную систему включает регуляцию дифференцировки, пролиферации, созревания и активации нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов [25]. Данные механизмы обусловлены экспрессией на поверхности перечисленных клеток рецептора лептина, принадлежащего к первому классу цитокиновых рецепторов. Применительно к псориазу лептин изучается с нескольких позиций. Во-первых, продемонстрировано влияние ожирения на тяжесть течения псориаза [26]. Во-вторых, показано, что лептин находится в прямой корреляции с PASI — индексом тяжести и распространенности псориаза [27]. В-третьих, помимо адипоцитов, лептин способны синтезировать кератиноциты и фибробласты, на которые лептин аутокринно оказывает провоспалительный эффект, стимулируя выработку TNF- α и хемокина CXCL8/интерлейкина 8 (CXCL8/IL-8) [28]. Роль лептина в развитии метаболических нарушений при псориазе активно изучалась в нескольких исследованиях [29]. В ряде работ было показано, что лептин усиливает синтез и продукцию моноцитами и макрофагами ряда провоспалительных цитокинов — IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , G-CSF, GM-CSF, относящихся к Th1-цитокиновому профилю. Провоспалительные цитокины, такие как IL-1, TNF- α , IL-6, непосредственно индуцируют секрецию лептина мононуклеарными фагоцитами, причем выявлена строгая положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем провоспалительных цитокинов и содержанием лептина в сыворотке крови.

Резистин — богатый цистеином гормон, продуцируемый жировой тканью и обладающий выраженным провоспалительным эффектом при ожирении [30]. Резистин также играет роль в стимуляции инсулинорезистентности при воспалительном процессе, сопровождающем ожирение [30]. Показано индуцирующее действие резистина на экспрессию гена эндотелина-1, приводящее к по-

вышению уровня эндотелина-1 [31]. В то же время резистин оказывает пролиферативный эффект на гладкомышечные клетки аорты, индуцируя экспрессию IL-1, IL-6, IL-12 и TNF- α [32]. Резистин синтезируется в основном моноцитами и макрофагами жировой ткани [33], а также способен продуцироваться клетками костного мозга, плаценты, поджелудочной железы и синовиальной ткани [34].

Висфатин был открыт как ростовой фактор для В-лимфоцитов, продуцируемый клетками печени, скелетных мышц и костного мозга [35]. Жировая ткань и лейкоциты также способны синтезировать висфатин [35]. Роль данного адипокина в метаболизме глюкозы окончательно не определена, хотя в большинстве исследований выявлен инсулиноподобный эффект висфатина [35]. Провоспалительное действие висфатина выражается в индукции продукции IL-1 β , IL-6 и TNF- α лейкоцитами [35]. Висфатин, являясь внеклеточной формой никотинамид-фосфорибозилтрансферазы, участвует в метаболизме глюкозы, стимулируя секрецию инсулина, фосфорилирование рецептора к инсулину, а также индуцируя экспрессию некоторых генов β -клеток поджелудочной железы [36].

Цитокины в настоящее время рассматриваются как медиаторы межклеточного взаимодействия, которые регулируют пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, IFN- γ), активируют различные фазы и стадии воспаления (IL-1 β , IL-1 α , IL-6, IL-10, TNF- α), стимулируют хемотаксис (эотаксин, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES) и являются ростовыми факторами (IL-5, G-CSF, GM-CSF, FGF-2, PDGF-BB, VEGF).

В настоящей работе было обнаружено, что уровни С-пептида, GIP, инсулина, PAI-1 и резистина в сыворотке крови пациентов с псориазом были снижены по сравнению с контролем (см. табл. 1). Учитывая, что псориаз представляет собой хроническое иммуноассоциированное воспаление, логично предположить, что сниженная концентрация перечисленных молекул у пациентов с псориазом свидетельствует о нарушении баланса между про- и противовоспалительными стимулами. Вместе с тем определяются положительные корреляции между уровнями адипокинов (С-пептида, GIP, инсулина, PAI-1 и резистина) и цитокинов (IL-1 β , IL-7, IL-13) (см. табл. 3-5). Данные взаимосвязи указывают на влияние иммунных реакций на обменные процессы в жировой ткани.

Концентрации GLP-1, глюкагона, лептина и висфатина в сыворотке крови у пациентов с псориазом были достоверно повышены по сравнению с контролем. Учитывая известные эффекты GLP-1, глюкагона, лептина и висфатина, можно пред-

положить, что активность данных адипокинов носит ярко выраженный провоспалительный характер. Подтверждением этого являются положительные корреляции между GLP-1, глюкагоном, лептином, висфатином и IL-2, IL-5, IL-7, MIP-1 α (см. табл. 6-8).

Заключение

Таким образом, данные, представленные в литературе [37], и полученные нами результаты свидетельствуют о том, что жировой обмен подвержен воздействию иммунных нарушений, равно как иммунная система находится под влиянием адипоцитов, в связи с чем концентрации адипокинов и цитокинов являются взаимозависимыми показателями.

Для жировой ткани как источника либо мишени адипокинов характерны два ярко выраженных фенотипа: воспалительный (активность GLP-1, глюкагона, лептина, висфатина) и противовоспалительный (эффекты С-пептида, GIP, инсулина). Очевидно, в условиях физиологической нормы наблюдается баланс двух фенотипических состояний жировой ткани, а при псориазе происходит смещение в сторону провоспалительных эффектов. Данное исследование у пациентов, страдающих псориазом, позволяет предположить у адипокинов одновременно свойство гормонов (выраженность системного действия) и цитокинов (аутокринный эффект).

Следовательно, значимыми провоцирующими факторами псориаза являются метаболические нарушения наследственной либо приобретенной природы. Существующий же псориазический процесс – системное иммуноассоциированное воспалительное заболевание – способствует дальнейшим метаболическим нарушениям.

По результатам проведенного исследования к ранним биологическим маркерам тяжести псориазического иммуноассоциированного воспалительного процесса, со всеми свойственными ему коморбидными рисками, следует отнести следующие адипокины и цитокины: GLP-1, глюкагон, лептин, висфатин, IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-13, IL-17, эотаксин, FGF-2, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 β , TNF- α .

Указанные адипокины и цитокины при этом, вероятно, являются ранними биологическими маркерами у пациентов с метаболическим синдромом и среднетяжелым, тяжелым псориазом, определение которых следует рекомендовать. Повышенные уровни этих медиаторов возможно использовать как критерии необходимости ранней системной патогенетически обоснованной терапии с целью обеспечения контроля над активным систем-

ным иммуноассоциированным воспалительным процессом и для предотвращения развития осложнений, в том числе необратимых последствий метаболических нарушений.

Литература

1. Mease P.J. Assessing the impact of psoriatic arthritis on patient function and quality of life: lessons learned from other rheumatologic conditions. *Semin Arthritis Rheum.* 2009; 38: 320-335.
2. E. Daude' n et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *JEADV* 2013; 27: 1387-1404.
3. Gisoni P., Del Giglio M., Di Francesco V. et al. Weight loss improves the response of obese patients with moderate-to-severe chronic plaque psoriasis to low-dose cyclosporine therapy: a randomized, controlled, investigator-blinded clinical trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 88: 1242-1247.
4. Armstrong A.W., Gelfand J.M., Boehncke W.H., Armstrong E.J. Cardiovascular comorbidities of psoriasis and psoriatic arthritis: a report from the GRAPPA 2012 annual meeting. *J. Rheumatol.* 2013; 40(8): 1434-1437.
5. Buckley C., Cavill C., Taylor G. et al. Mortality in psoriatic arthritis - a single-center study from the UK. *J. Rheumatol.* 2010; 37: 2141-2144.
6. Tam L.S., Tomlinson B., Chu T.T. et al. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls—the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47: 718-723.
7. Lin H.W., Wang K.H., Lin H.C. Increased risk of acute myocardial infarction in patients with psoriasis: a 5-year population-based study in Taiwan. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2011; 64(3): 495-501.
8. Клинические рекомендации. Псориаз. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.: 2016. 47 [Clinical recommendations. Psoriasis. Russian Society of Dermatovenereology and Cosmetology. M.: 2016. 47. In Russian].
9. Клинические рекомендации. Псориаз. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Ассоциация ревматологов России. М.: 2016. 59 [Clinical recommendations. Psoriatic arthritis. Russian Society of Dermatovenereology and Cosmetology. Association of Rheumatologists of Russia. M.: 2016, 59. In Russian].
10. Wahren J., K. Ekberg, J. Johansson et al., Role of C-peptide in human physiology, *Am. J. Physiol.* 2000; 278(5): E759-E768.
11. Luppi P., X. Geng, V. Cifarelli, P. Drain, and M. Trucco, C-peptide is internalised in human endothelial and vascular smooth muscle cells via early endosomes. *Diabetologia.* 2009; 52(10): 2218-2228.
12. Marx N., D. Walcher, C. Raichle et al. C-peptide colocalizes with macrophages in early atherosclerotic lesions of diabetic subjects and induces monocytes chemotaxis in vitro. *Arterioscl. Thromb. Vasc. Biol.* 2004; 24(3): 540-545.
13. Walcher D., M. Aleksic, V. Jerg et al. C-peptide induces chemotaxis of human CD4-positive cells: involvement of pertussis toxin-sensitive G-proteins and phosphoinositide 3-kinase. *Diabetes.* 2004; 53(7): 1664-1670.
14. Walker J.N., Ramracheya R., Zhang Q. et al. Regulation of glucagon secretion by glucose: paracrine, intrinsic or both? *Diabetes Obes Metab.* 2011; 13(Suppl. 1): 95-105.
15. Wahren J., Larsson C. C-peptide: New findings and therapeutic possibilities. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 107: 309-319.
16. Khatib N., Gaidhane S., Gaidhane A.M. et al. Ghrelin: ghrelin as a regulatory peptide in growth hormone secretion. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014; 8: 13-17.
17. Wittekind D.A., Kluge M. Ghrelin in psychiatric disorders - A review. *Psychoneuroendocrinology.* 2015; 52: 176-194.
18. Dixit V.D., Schaffer E.M., Pyle R.S. et al. Ghrelin inhibits leptin- and activation-induced proinflammatory cytokine expression by human monocytes and T cells. *J. Clin. Investigat.* 2004; 114(1): 57-66.
19. Campbell J.E., Drucker D.J. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell. Metab.* 2013 Jun 4; 17(6): 819-837.
20. Vykoukal D., Davies M.G. Vascular biology of metabolic syndrome. *J. Vasc. Surg.* 2011; 54: 819-831.
21. Gerkowicz A., Pietrzak A., Szepietowski J.C., Radej S., Chodorowska G. Biochemical markers of psoriasis as a metabolic disease. *Folia Histochem. Cytobiol.* 2012; 50(2): 155-170.
22. Festa A., D'Agostino R. Jr., Tracy R.P., Haffner S.M. Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Elevated levels of acute phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 2002; 51: 1131-1137.
23. Trost S., Pratley R., Sobel B. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Curr. Diab. Rep.* 2006; 6: 47-54.
24. Procaccini C., Pucino V., Mantzoros C.S., Matarese G. Leptin in autoimmune diseases. *Metabolism.* 2015; 64: 92-104.
25. Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr. Regul.* 2009; 43: 157-168.
26. Naldi L., Chatenoud L., Linder D. et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case control study. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125: 61-67.
27. Cerman A.A., Bozkurt S., Sav A. et al. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159: 820-826.
28. Johnston A., Arnadottir S., Gudjonsson J.E. et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159: 342-350.
29. Cerman A.A., Bozkurt S., Sav A. et al. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br. J. Dermatol.* 2008; 159: 820-826.

30. Kang S-W., Kim M.S., Kim H-S. et al. Celastrol attenuates adipokineresistinassociated matrix interaction and migration of vascular smooth muscle cells. *J. Cell. Biochem.* 2013; 114(2): 398–408.
31. Verma S., Li S.H., Wang C.H. et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation.* 2003; 108: 736–740.
32. Silswal N., Singh A.K., Aruna B. et al. Human resistin stimulates the proinflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF-kappa B-dependent pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 334: 1092–1101.
33. Osawa H., Onuma H., Ochi M. et al. Resistin SNP-420 determines its monocyte mRNA and serum levels inducing type 2 diabetes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 335: 596–602.
34. Minn A.H., Patterson N.B., Pack S. et al. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003; 310: 641–645.
35. Versini M., Jeandel P.-Y., Rosenthal E., Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: Not a passive bystander. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 981–1000.
36. Brown J.E., Onyango D.J., Ramanjaneya M. et al. Visfatin regulates insulin secretion, insulin receptor signalling and mRNA expression of diabetes-related genes in mouse pancreatic beta-cells. *J. Mol. Endocrinol.* 2010; 44(3): 171–178.
37. Coimbra S., Figueiredo A., Castro E. et al. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int. J. Dermatol.* 2012; 51(4): 389–395.

Для корреспонденции/Corresponding author
Хобейш Марианна Михайловна/ Hobeysch Marianna
mkhobeysch@yandex.ru

Роль генетического полиморфизма в развитии гиперпигментаций

Н.Е. Мантурова¹, Е.В. Иконникова^{1,2}, А.Г. Стенько^{1,2}

¹АО «Институт пластической хирургии и косметологии», Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

The role of genetic polymorphism in the occurrence of hyperpigmentation

N.E. Manturova¹, E.V. Ikonnikova^{1,2}, A.G. Stenko^{1,2}

¹Institute of plastic surgery and cosmetology, Moscow, Russia

²Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

Аннотация

Актуальность. В основе формирования гиперпигментации кожи лежат сложные патогенетические механизмы. Генетическая предрасположенность считается одной из главных причин, оказывающих влияние на ее развитие. Изучение роли генов и их полиморфизма в развитии пигментации представляется актуальной задачей, так как результаты подобных генетических исследований могут представлять ценность для прогнозирования риска ее возникновения и профилактики, а также выявления причины торпидности к проводимому лечению. **Материал и методы.** Под наблюдением находилось 68 пациентов с гиперпигментацией: 24 пациентам (35,2%) был поставлен диагноз поствоспалительная гиперпигментация, 22 пациентам (32,3%) – солнечное лентиго, 22 (32,3%) – мелазма. Все пациенты в зависимости от поставленного диагноза были распределены на 3 группы. Всем пациентам был проведен генетический анализ полиморфизма генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT. **Результаты исследования.** Сравнительный анализ полиморфизма исследуемых генов установил статистически значимые различия в распределении аллелей между группами пациентов. Группа А: высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT; шифр аллелей генов HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) в пределах средних значений. Группа В: высокое значение шифра аллелей генов MMP1, HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562), GSTT; шифр аллелей гена XRCC1 показал средние значения. Группа С: высокое значение шифра аллелей генов MMP1, XRCC1, GSTT; шифр аллеля генов HFE (rs1799945) и HFE (rs1800562) в пределах средних значений. **Выводы.** В данном исследовании были проведены сравнительный анализ и изучение полиморфизма генов MMP1, XRCC1, HFE (2), GSTT у пациентов с различными видами гиперпигментаций, при этом получены аналогичные результаты при таких видах гиперпигментации, как мелазма и солнечное лентиго, что способствовало более точному определению тактики терапии и прогнозированию ее эффективности.

Ключевые слова: гиперпигментация, мелазма, солнечное лентиго, генетические предикторы, полиморфизм генов.