

НАРУШЕНИЕ РЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПСОРИАЗА

А.Н. Беловол, Н.А. Рыжкова

Харьковский национальный медицинский университет

Резюме: Авторы приводят результаты обзора современной литературы по проблеме нарушений запрограммированной клеточной гибели кератиноцитов, Т-лимфоцитов и ее роли в патогенезе псориаза.

Ключевые слова: псориаз, гомеостаз, пролиферация, апоптоз, кератиноциты, Т-лимфоциты, Fas-лиганд, каспазы, белки семейства Bcl, ген p53.

ВСТУПЛЕНИЕ

В каждом живом организме постоянно действуют механизмы поддержания баланса между количеством появляющихся и гибнущих клеток [7]. Тканевый гомеостаз является равновесием между процессами деления клеток и их гибели. Существуют две формы клеточной гибели – некроз и апоптоз. Увеличение количества клеток того или иного вида может быть связано как с усилением пролиферации, так и с нарушением программируемой клеточной гибели [8].

Апоптоз – физиологический процесс освобождения от ненужных организму клеток, общебиологический механизм, ответственный за поддержание постоянства численности и выбраковку дефектных клеток [3]. Апоптоз – это основной путь элиминации иммунокомпетентных клеток, исполнивших свою биологическую роль или ставших аутореактивными [12].

Регулирование численности клеток путем апоптоза наиболее распространено в быстропролиферирующих популяциях (гемопозитические клетки, половые клетки, клетки кожи).

При апоптозе (запрограммированной клеточной гибели) происходит коллапс ядра. На ранних стадиях апоптоза клетка сморщивается, уменьшается в размерах, в ядре происходит пикноз хроматина, ядро фрагментируется на мелкие части, в цитоплазме происходит конденсация гранул, далее апоптическая клетка разрушается на фрагменты, покрытые мембраной, называемые апоптотическими тельцами, которые фагоцитируются макрофагами и другими клетками. Сложные биохимические изменения в клетке приводят к нару-

шению физико-химических свойств клеточных мембран, нарушению ионного гомеостаза в клетке, дисфункции митохондрий. В отличие от некроза апоптоз развивается изолированно, в единичных клетках [12]. Воспаление при апоптозе не развивается. Уничтожение клеток путем апоптоза обеспечивает минимальное повреждение тканей.

Процесс регулируемой клеточной гибели можно разделить на несколько фаз: инициацию апоптоза, проведение сигнала, активацию каспаз, активацию эндонуклеаз и специфическую деградацию ДНК.

К физиологическим факторам апоптоза относятся цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли, интерфероны, колониестимулирующие факторы, пептидные ростковые факторы) и гормоны (глюкокортикоиды, половые гормоны, гормоны гипофиза). Их влияние на клетки неоднозначно: для одних клеток они выступают в роли индуктора, для других – ингибитора апоптоза. Это зависит от типа клетки, стадии ее дифференцировки и функционального состояния.

Гуморальная регуляция апоптоза опосредуется специфическими рецепторами представленными системой Fas/Fas-L. Причем для этой системы неизвестны другие функции, кроме индукции апоптоза. Взаимодействие Fas рецептора с Fas-L (экспрессируется на Т-лимфоцитах) или моноклональными антителами приводит к апоптозу клетки. Fas-лиганд это интегральный белок мембран лимфоцитов, который может выходить во внешнюю среду и действовать как растворимый цитокин. Существуют различные индукторы апоптоза – фактор CD95-L, фактор некроза опухоли (TNF альфа), TRAIL и др. Связываясь со

своими рецепторами CD95-L (или другой сходный цитокин) включает цикл передачи сигнала, приводящего к апоптозу. Fas рецепторы экспрессируются на поверхности клеток многих типов: на тимоцитах, лимфобластах, активированных Т- и В-лимфоцитах, а также на фибробластах, гепатоцитах, кератиноцитах и миелоидных клетках. При связывании лиганда с рецептором происходит активация апоптоза – специфической протеазы – каспазы (относящейся к классу цистеиновых протеаз) и развиваются характерные для апоптоза процессы. Протеазы играют ведущую роль в запуске и развитии процессов апоптоза путем инициации каскадного пути активации различных типов протеинкиназ (митогенактивируемые, стрессактивируемые протеинкиназы) результатом чего являются специфический, опосредованный каспазами протеолиз и деградация ядерного материала [18]. В настоящее время в различных клетках обнаружено более 10 каспаз.

Апоптоз относится к генетически детерминированным процессам. Начальные фазы апоптоза отличаются в зависимости от типа клеток и от апоптоз-индуцирующего сигнала. Этап деградации ДНК универсален для большинства клеток. Эта фаза – переход к необратимой терминальной стадии апоптоза, которую контролируют белки семейства Bcl-2, они локализуются на мембране митохондрий, ядер и эндоплазматического ретикула [7]. Известно, что белки этого семейства относятся либо к индукторам апоптоза-Bad, Bax, Bcl-X либо к ингибиторам-Bcl-2, Bcl-X. Анти- и проапоптотическая активность этих белков осуществляется за счет регуляции уровня продукции свободных радикалов и окислительного повреждения макромолекул, модуляции проницаемости внутриклеточных мембран. Белки семейства Bcl-2 находятся в постоянном динамическом равновесии, что влияет на развитие апоптоза клеток [18,20,23]. К регуляторам апоптоза относится и белок p53, обладающий онкосупрессорными свойствами. В норме он выполняет роль отрицательного регулятора пролиферации клеток [8]. Обнаружено, что утрата или мутации его гена приводит к подавлению апоптоза.

В коже клетки погибают путем апоптоза как в процессе нормального функционирования, так и при различных патологических состояниях. Пролиферация кератиноцитов в норме сбалансирована запрограммированной клеточной гибелью (апоптозом) с целью поддержания постоянной толщины эпидермиса. Состояние эпидермиса – это отражение трех фундаментальных процессов,

протекающих в клетках кожи: пролиферации, дифференцировки и апоптоза.

Запуск апоптоза в кератиноцитах осуществляется за счет активированных Т-клеток, на которых экспрессируется Fas-лиганд, который соединяется с Fas-рецептором, экспрессированным на кератиноцитах. Интересно, что Fas-рецептор экспрессируется только на кератиноцитах поврежденного эпидермиса.

Второй путь инициации апоптоза кератиноцитов – гибель клеток, индуцированная высвобождением гранул эффекторных клеток, содержащих перфорины и многочисленные протеазы, называемые гранзимами, что приводит к запуску специфических для апоптоза каскада реакций в клетке. Этот процесс актуален для взаимодействия кератиноцитов с иммунокомпетентными клетками.

В некоторых случаях апоптоз кератиноцитов начинается до инфильтрации эпидермиса лимфоцитами. Это указывает на то, что апоптоз кератиноцитов может развиваться не только в результате их контакта с иммунокомпетентными клетками [7,8]. Эпидермальные кератиноциты человека сами могут продуцировать гранзим В, перфорин, Fas-лиганд, для того чтобы иницировать процессы апоптоза во внутриэпидермальных лимфоцитах и противостоять таким образом иммунным механизмам повреждения кожи [5,24].

В последнее время появились клинические и экспериментальные доказательства роли апоптоза в патогенезе различных кожных заболеваний.

К заболеваниям, в патогенезе которых важное место принадлежит апоптозу, относят псориаз.

Псориаз – хроническое заболевание с преимущественным поражением кожи, которое характеризуется гиперпролиферацией эпидермиса, нарушением кератинизации и наличием воспалительного инфильтрата в дерме и представляет собой одно из заболеваний, ассоциированных с изменением течения нормальных процессов гибели кератиноцитов. Псориазные высыпания демонстрируют нарушение структурного гомеостаза кожи. Для псориазных высыпаний характерна гиперпролиферация кератиноцитов, что возможно и при нарушениях в механизмах запрограммированной клеточной гибели. Псориаз редко приводит к фатальному исходу, но он значительно снижает качество жизни больных, что в первую очередь связано с отсутствием эффективной терапии [2].

Псориаз был впервые описан более 2000 лет тому назад в *Corpus Hippocraticum* (460–377 г. до н.э.) и в настоящее время является одним из

самых распространенных дерматозов. Псориазом страдают от 2 до 5 % населения земного шара, а существующие методы лечения не всегда приводят к желаемому результату. Развитие псориаза сопровождается не только поражением кожи, но и артритом у 10–30 % больных псориазом, поражением других внутренних органов. Не случайно многие авторы считают более правильным характеризовать этот дерматоз, как псориагическую болезнь [2].

До середины 90-х исследования в области патогенеза псориаза концентрировались на регуляции пролиферации и дифференцировки кератиноцитов. Но в настоящее время доказано, что регуляция клеточной гибели не менее важна для организма, чем пролиферация. Увеличение количества клеток при псориазе может являться результатом нарушения как механизмов пролиферации, так и механизмов запрограммированной клеточной гибели.

Ряд авторов считает, что нарушения апоптоза является ключевым звеном в патогенезе псориаза [19]. С одной стороны, многочисленные исследования свидетельствуют о нарушении механизмов апоптоза кератиноцитов при псориазе [21, 22]. С другой стороны апоптоз лимфоцитов является ключевым механизмом иммунорегуляции и поддержания «периферической толерантности» [12, 15, 22].

По последним данным основным моментом в патогенезе псориаза считается нарушение взаимодействия Т-клеток и кератиноцитов. Нарушение процессов пролиферации и дифференцировки кератиноцитов при псориазе рассматривается как следствие избыточной продукции цитокинов и факторов роста, развивающейся вследствие неадекватной активации Т-клеточного звена иммунитета. CD4⁺ лимфоциты, проникая в эпидермис, посредством цитокинов взаимодействуют с кератиноцитами, стимулируя покоящиеся стволовые клетки к пролиферации. Апоптотическая гибель этих кератиноцитов резко снижена. Гиперпролиферация кератиноцитов и обеспечивает появление на коже больных псориагических папул и бляшек. [3, 8].

В то же время дисбаланс программируемой клеточной гибели лимфоцитов может приводить к увеличению численности Т клеток, повышению продукции цитокинов воспаления и факторов роста, что вызывает гиперпролиферацию кератиноцитов и изменяет течение воспалительного процесса. Доказано, что при псориазе выявляются нарушения «апоптотической реактивности» лим-

фоцитов периферической крови, которые выражаются в снижении чувствительности лимфоцитов к апоптозу, индуцированному пероксидом, а также снижении интенсивности Fas-опосредованного апоптоза при активации лимфоцитов. При прогрессирующем псориазе выявляется повышенный уровень растворимого Fas рецептора (sFas) в сыворотке крови [12, 17].

Совокупность нарушений субпопуляционной структуры, цитокинового статуса и апоптоза лимфоцитов позволяет считать дефицит естественных регуляторных клеток и нарушения апоптоза лимфоцитов при псориазе патогенетически значимыми и рассматривать псориаз, наряду с другими аутоиммунными заболеваниями, как «дефицит негативной иммунорегуляции» и патологию апоптоза лимфоцитов [5], т.е. не подвергающиеся апоптозу лимфоциты ответственны за рецидивирующий и хронический характер течения псориаза.

Апоптоз – является результатом реактивации генетической программы или ответом на внешние сигналы. Реализация программы гибели клеток осуществляется посредством группы генов, принимающих участие в этом процессе в роли индукторов и блокаторов апоптоза. Говоря о генах, имеющих у определенной популяции, генетики ввели понятие «полиморфизм». Под этим термином понимают существование нескольких вариантов одного гена, которые образовались в результате мутаций и не были удалены в ходе эволюционного отбора. Отличаясь всего одной аминокислотой, полиморфные белки, несущие роль ферментов, могут иметь различную функциональную активность. Повышенная или сниженная активность этих молекул может коррелировать с клиническим признаком болезни. Имеются данные о связи псориаза с полиморфизмом гена p53-одного из наиболее известных генов, ответственных за программируемую клеточную гибель [6, 16, 19].

Точный механизм, контролирующий апоптоз кератиноцитов в пораженной коже, неизвестен. Однако он, как показывают результаты экспериментальных исследований, может быть связан с дисбалансом между экспрессией генов семейства Bcl, отвечающих за выживаемость клеток (Bcl-x) и ответственных за гибель клеток (Bax) [18, 20]. По некоторым данным, экспрессия антиапоптотического протеина Bcl-x в кератиноцитах больных псориазом повышена в 2,8 раза *in vivo*, что может приводить к увеличению жизненного цикла этих клеток путем блокирования процесса апоптоза и тем самым вызывать гиперпролиферацию эпи-

дермиса в очагах поражения [14,20]. С другой стороны, есть сведения о снижении на 30% уровня Bcl-2 (проапоптотического белка) в кератиноцитах больных псориазом [23]. Более того, известно, что кератиноциты, полученные из пораженной кожи, устойчивы к индукции апоптоза в отличие от кератиноцитов, выделенных от здоровых людей [20].

Апоптоз играет основную роль в процессе ликвидации псориазных бляшек и восстановлении кожного покрова в процессе лечения. В частности, индукция программируемой клеточной гибели в процессе терапии псориаза достигается системным и местным применением цитостатиков, глюкокортикостероидов, действием ультрафиолетового света [5].

Проводимые исследования действия клеточных механизмов фотосенсибилизаторов, метотрексата, ингибиторов митохондриальной функции, применяемых в терапии псориаза, указывают на их апоптоз – индуцирующий эффект, хотя «мишенью» действия в каждом конкретном случае являются различные патогенетические механизмы [4].

Изучение механизмов запрограммированной клеточной гибели при псориазе и коррекции механизмов индукции и развития апоптоза является перспективным направлением в дерматологии. Исследования проводимые в данном направлении позволяют осуществлять эффективную диагностику и лечение псориаза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айзатулов Р.Ф. Клиническая дерматология. Донецк. 2002. – 427 с.
2. Дацук А.М., Питенько Н.Н. Псориаз как коллагеновая болезнь. Монография. – Х., 1993.
3. Капулер О.М., Сибиряк С.В. Цитокиновый статус пациентов с прогрессирующим вульгарным псориазом // Иммунология Урала. – 2006. – № 5. – С.66-69.
4. Капулер О.М., Нелюбин Е.В. Апоптоз лимфоцитов при псориазе // Медицинская иммунология. – 2006. – № 4. – С.123-128.
5. Нелюбин Е.В., Капулер О.М., Сибиряк С.В. Апоптотическая реактивность лимфоцитов периферической крови при псориазе // Иммунология Урала. – 2006. – № 1. – С.61-62.
6. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Генетика в клинической медицине: Руководство для врачей. Ст-Петербург Воен-мед академ 2001; 219-122.
7. Пальцев М.А. Молекулярная медицина и прогресс фундаментальных наук. // Вестник российской академии наук. – 2002. – № 1. – С. 13-21.
8. Прохоренков В.И., Рукиша Т.Г., Петрова Л.Л. Запрограммированная клеточная гибель кератиноцитов и ее роль в патогенезе некоторых заболеваний кожи // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – № 2. – С.86-89.
9. Кожные и венерические болезни. Руководство для врачей. М Медицина; 1995. 2.179 с.
10. Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни: Учебник для врачей и студентов мед. вузов. – М.: Триада, 2000. – 688 с.
11. Шилов В.Н., Сергиенко В.И. Окислительный стресс кератиноцитов – этиопатогенетический фактор псориаза // Бюл. экспер. биол. 2000. – № 4. – С.364-369.
12. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах // Иммунология 1996. – № 6. – С. 10-12.
13. Bos J., Rie A. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations // Immunol Today. – 1999. – 20. – P. 40-46.
14. Bianchi L., Farrace M., Nini G. et al. Abnormal Bcl-2 and «tissue» transglutaminase expression in psoriatic skin. // J Invest Dermatol. – 1994. – № 103. – P. 829-833.
15. Bissonnette R., Tremblay J.F., Juzenas P. et al. Systemic photodynamic therapy with aminolevulinic acid induces apoptosis in lesional T lymphocytes of psoriatic plaques // J Invest Dermatol. – 2002. № 19. – P. 77-83.
16. Coven T., Walters I., Cardinale I. et al. PUVA-induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis // Photodermatol Photoimmunol Photomed 1999. – № 15. – P. 22-27.
17. Denfeld R., Hollenbaugh D., Fehrenbah A. et al. CD40 is functionally expressed on human keratinocytes // Eur J Immunol 1996. – № 26. – P. 2329-2334.
18. Nakagawa K., Yamamura K., Maeda S. et al. Bcl-2 expression in epidermal keratinocytic diseases // Cancer 1994. – № 74. – P. 1720-1724.
19. Johnson R., Staiano-Coico L., Austin L. et al. PUVA treatment selectively induced a cell cycle block and subsequent apoptosis in human T-lymphocytes // Photochem Photobiol 1996. № 63. – P. 556-571.
20. Jost M., Class R., Kari C. et al. A Central Role of Bcl-XL in the Regulation of Keratinocyte Survival by Autocrine EGFR Ligands. // J Invest Dermatol 1999. № 112. – P. 443-449.
21. Krueger J., Wolfe J., Nabeya R. et al. Successful ultraviolet B treatment of psoriasis is accompanied by a reversal of keratinocyte pathology and by selective of intraepidermal T cells // J Exp Med 1995. № 182. P. 2057-2068.

22. Heenen M., Laporte M., Noel J. et al. Methotrexate induces apoptotic cell death in human keratinocytes. // Arch Dermatol Res. - 1998. - № 290. P. 240–245.

23. Wrone-Smith T., Johnson T., Nelson B. et al. Discordant expression of Bcl-x and Bcl-2 by keratinocytes in vitro and psoriatic keratinocytes in vivo // Am J Pathol. – 1995. – № 146. – P. 1079-1088.

24. Wrone-Smith T., Mitra R., Thompson C. et al. Keratinocytes derived from psoriatic plaques are resistant to apoptosis compared with normal skin // Am J Pathol 1997. – № 151. P. – 1321-1324.

**ПОРУШЕННЯ РЕГУЛЯТОРНИХ
МЕХАНІЗМІВ АПОПТОЗУ
В ПАТОГЕНЕЗІ ПСОРИАЗУ**

**APOPTOSIS REGULATORY MECHANISM
DISTURBANCE IN PSORIASIS
PATHOGENESIS**

А.М. Біловол, Н.А. Рижкова

A.N. Belovol, N.A. Ryzhkova

Резюме: Автори приводять результати огляду сучасної літератури з проблеми порушення запрограмованої клітинної загибелі кератиноцитів, Т-лімфоцитів та її ролі в патогенезі псоріазу

Resume: Authors bring up results of the analysis of modern literature on programmed ceratinocyte and T-lymphocyte cells death malfunction problem and its role in psoriasis pathogenesis

Ключові слова: псоріаз, гомеостаз, проліферація, апоптоз, кератиноцити, Т-лімфоцити, Fas-ліганди, каспази, білки сімейства Bcl, ген p53.

Keywords: psoriasis, homeostasis, prolipheration, apoptosis, keratinocytes, T-lymphocytes, Fas-li-gands, Kaspasis, proteins Bcl, p53 gen.

Новини медицини

Мобильные телефоны могут вызывать контактный дерматит

Британская ассоциация дерматологов предупреждает: частое использование мобильного телефона может приводить к развитию контактного дерматита. Так называемый «дерматит от мобильного телефона», проявляющийся сыпью на щеке и ухе, является ничем иным, как аллергической реакцией на никель, сообщает ВВС.

Аллергия на никель является одной из самых распространенных разновидностей контактного дерматита. В Великобритании от этой формы аллергии страдает около 30% населения. Чаще всего она возникает у женщин от бижутерии, при изготовлении которой использовался никель.

Люди, реагирующие на никель в украшениях, могут также страдать от аллергии на мобильные телефоны. В научных журналах были опубликованы описания нескольких случаев сыпи на лице неизвестного происхождения, которые оказались ничем иным как «дерматитом от мобильного телефона», информируют британские медики. Теоретически аллергия может проявляться также и на пальцах – прежде всего, у любителей отправлять текстовые сообщения, полагают специалисты.

Ученые отмечают, что никель может содержаться в покрытии кнопок, декоративном логотипе, а также блестящих рамках вокруг жидкокристаллического дисплея мобильного телефона. Этот металл используют многие производители сотовых телефонов. В частности, при тестировании 22 популярных моделей мобильных телефонов, проведенном в этом году американскими учеными из Университета Брауна, в 10 из них был обнаружен никель, показало исследование.