

ВЛИЯНИЕ СЫВОРОТКИ БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ НА АПОПТОЗ НЕЙТРОФИЛОВ

И.А. КЛЕМЕНОВА, М.И. ЗАСЛАВСКАЯ*

Апоптоз – запрограммированная асинхронная гибель клеток, обеспечивающая физиологическое равновесие тканей. Апоптоз играет важную роль в обеспечении гомеостаза тканей, осуществляет защитную функцию. Ряд веществ способен активировать или замедлять развитие апоптоза. Особая роль в регуляции апоптоза принадлежит цитокинам, причем один и тот же интерлейкин может быть как индуктором апоптоза, так и предотвращать развитие этого процесса. Некоторые патологические состояния могут рассматриваться в разрезе нарушения баланса между пролиферацией и апоптозом [1]. К этой группе заболеваний относится псориаз, характеризующейся гиперпролиферацией кератиноцитов. Этиология и многие аспекты патогенеза псориаза полностью не раскрыты. В настоящее время псориаз признается мультифакториальным заболеванием, обусловленным сложным взаимодействием генетических и многочисленных внешнесредовых факторов. В коже больных псориазом выявляется значительное количество активированных иммунокомпетентных клеток, усиленно экспрессирующих CD25, HLA-DR антигены. Большое значение при псориазе имеет усиление продукции кератиноцитами цитокинов IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, молекул адгезии ICAM-1, ICAM-3, которые опосредуют многие проявления воспалительной реакции, усиливают пролиферацию кератиноцитов, миграцию нейтрофилов. Наблюдается резкое усиление функции нейтрофилов. Природа этих явлений остается неясной. Предпринята попытка изучить апоптогенную роль комплекса сывороточных факторов больных псориазом на культуре нейтрофилов. В качестве тест-системы для изучения апоптоз-модулирующих воздействий сывороточных факторов использованы нейтрофилы крови здоровых доноров. Высокая реактивность нейтрофилов в системе гуморально-клеточной кооперации, где им принадлежит роль и эффектора, и мишени, делает нейтрофилы чувствительным маркером нарушений гомеостаза [2], в частности – индикатором апоптоз-регулирующих сигналов со стороны самого организма и экзогенных стимулов [3]. Кровь получали от здоровых доноров-добровольцев. Нейтрофилы крови выделяли на двойном градиенте фиколл-верографина по общепринятой методике [4]. Клетки культивировали в пластиковых пробирках при температуре 37°C в среде ДМЭМ (институт полиомиелита и вирусных энцефалитов, Москва) с добавлением 10 ед/мл гентамицина, 5% фетальной сыворотки (НПО «Биохим», Казань) и 5% сыворотки больных псориазом или пула сывороток здоровых доноров (контроль). Через 18 часов инкубации готовили цитоспиновые препараты, окрашивали азуром А («Sigma») и микроскопировали ($\times 630$) с использованием иммерсии. Определяли % содержание апоптозных клеток на 500 нейтрофильных гранулоцитов в полях зрения. Апоптозные клетки дифференцировали на основании морфологических признаков: образование округлых апоптозных телец, уплотнение бесструктурного хроматина, конденсация цитоплазмы [5]. Сравнивали % апоптозных клеток в контрольных и опытных пробах.

Результаты. Нами проведено изучение апоптогенного влияния на культуру нейтрофилов сыворотки крови 16 больных псориазом. Среди них было 8 женщин и 8 мужчин в возрасте от 26 до 61 года; средний возраст составил $42,2 \pm 4,6$ лет. Продолжительность заболевания до поступления в клинику варьировала от 6 месяцев до 27 лет. Все пациенты были обследованы в периоде обострения процесса. До поступления в стационар 4 больных получали гипосенсибилизирующие средства, витамины, мазевую терапию. При оценке тяжести псориатического процесса использован индекс PASI. У больных псориазом

* ФГУ Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт Росздрава. ГОУ ВПО Нижегородская медицинская академия

индекс PASI колебался в пределах от 5 до 24,5 баллов и составил в среднем $15,4 \pm 2,5$ балла. У 9 пациентов наблюдалась прогрессирующая стадия заболевания, у 7 – стационарная. В 3 случаях была диагностирована псориатическая артропатия. При культивировании нейтрофилов с сывороткой больных псориазом процент апоптозных клеток составил $5,1 \pm 0,5\%$, что было значительно ниже показателя апоптоза в контроле – $19,3 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$). Торможение апоптоза наблюдалось во всех сериях экспериментов с сывороткой больных и средним снижалось в $5,4 \pm 0,2$ раза относительно показателей контрольных проб. Стадия и характер течения заболевания не оказывали влияния на апоптоз-ингибирующий потенциал сыворотки больных псориазом.

Полученные данные хорошо вписываются в концепцию цитокин-зависимой дисфункции клеток при псориазе, что проявляется, в частности, их апоптозным дисбалансом. Данное предположение объясняется тем, что ряд цитокинов обладает апоптоз-ингибирующим эффектом для нейтрофилов: (ИЛ)- 1β , ФНО α , γ -интерферон (γ -ИФН), ИЛ-2, колониестимулирующие факторы (Г-КСФ, ГМ-КСФ), ИЛ-6, ИЛ8 [6]. При этом ИЛ-8 блокирует апоптогенное действие ТНФ. С другой стороны, существуют данные о гиперпродукции ИЛ-1, ФНО, ИЛ-8 при псориазе [7, 8], что позволяет предположить подключение вышеперечисленных цитокинов к контрактизации апоптоза нейтрофилов. Индуцированные сывороточные факторы больных псориазом оказывают влияние на нейтрофилы крови, реализуемое на уровне ингибирования программируемой клеточной гибели.

Литература

1. *Hetts. S.W.* // *AMA.*– 1998.– 279, № 4, P. 300–307.
2. *Маянский А.Н., Пикуза О.И.* Клинические аспекты фагоцитоза.– Казань, 1993.–192 с.
3. *Маянский А.Н. и др.* // *Иммунология.* 1999.– №6.– С.11–20
4. *Подосинников И.С. и др.* // *Лаб. дело.*– 1981.– №.8.– С.468–470.
5. *Hebert M.–J. et al.* // *J. Immunol.*– 1996.– Vol. 157.– P. 3105–3115.
6. *Squier M.K. et al.* // *J. Leukoc Biol.*– 1995.– Vol.57(1).– P.2–10.
7. *Прохоренков В.И. и др.* // *Вестник дерматологии и венерологии.*– 2005.– № 4.– С.4–7.
8. *Довжанский С.И., Пинсон И.Я.* Генетические и иммунные факторы в патогенезе псориаза.//*Российский журнал кожных и венерических болезней.*– 2006.– №1.– С.14-19.

I.A. Klemenova, M.I. Zaslavskaya. The Influence of Psoriasis Serum in Apoptosis Neutrophils