

УДК 616.53-002.282-092:612.017.1:616.153.96-008.61:577.112.05

DOI: 10.14427/jipai.2016.4.60

Роль галектина 3 и интерлейкина-6 в иммунном ответе у пациентов с розацеа

М.Л. Арипова, А.П. Зима, О.А. Васильева, С.А. Хардикова

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск, Российская Федерация

On the role of galectin-3 and interleukin-6 in immune responses of rosacea patients

M.L. Aripova, A.P. Zima, O.A. Vasil'eva, S.A. Hardikova

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Аннотация

Цель. Определения уровня галектин-3, IL-6 в сыворотке крови у пациентов с розацеа и розацеа в сочетании с хроническим описторхозом.

Материалы и методы. В сыворотка крови 80 больных розацеа, 64 больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом и 20 здоровых лиц исследованы концентрации галектина 3, IL-6, методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. Концентрация галектина 3, IL-6 достоверно повышен у пациентов с розацеа, розацеа в сочетании с хроническим описторхозом по сравнению с показателями у здоровых лиц. Отмечается положительная корреляционная связь между тяжестью клинических проявлений розацеа и уровнем галектина 3 ($r=0,72$), IL-6 ($r=0,64$) в обеих группах.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о дисбалансе содержания (галектин-3; IL-6) в сыворотке крови больных розацеа, которые можно рассматривать как ещё одно свидетельство неполноценности иммунного ответа при розацеа.

Ключевые слова

Розацеа, галектин -3, IL-6, хронический описторхоз

Summary

Aim. Determining the level of galectin-3, IL-6 in the blood serum of patients with rosacea and rosacea in combination with chronic opisthorchiasis.

Subjects and methods. In the blood serum of 80 rosacea patients, 64 patients with rosacea, combined with chronic opisthorchiasis and 20 healthy donors were studied concentrations of galectin 3, IL-6 by ELISA.

Results. The concentration of galectin 3, IL-6 was significantly elevated in patients with rosacea, rosacea, combined with chronic opisthorchiasis as compared with the healthy controls. The positive correlation between the severity of clinical manifestations of rosacea and the level of galectin 3 ($r = 0,72$), IL-6 ($r = 0,64$) in the two groups.

Conclusion. The results indicate an imbalance content (galectin-3; IL-6) in serum of patients with rosacea, which can be seen as further evidence of the inferiority of the immune response in rosacea.

Keywords

Rosacea, galectin -3, IL-6, chronic opisthorchiasis

Розацеа – хронический дерматоз, характеризующийся поражением кожи лица в виде эритемы и папулопустулёзных элементов [1].

Клиника, течение и исход розацеа имеет свои особенности в Западно-Сибирском регионе, эндемичном по описторхозу, где дерматозы протекают с частыми рецидивами и резистентностью к терапии [2].

Механизмы хронического воспалительного поражения кожи при розацеа до сих пор не ясны [3]. На сегодняшний день существуют различные гипотезы механизмов развития розацеа, которые можно объединить в следующие группы: сосудистые изменения, микроорганизмы, климатические факторы, дисфункция пищеварительного тракта, ано-

малии врожденного иммунного ответа [4, 5, 6, 7, 8, 9].

Последние годы все больше данных, свидетельствующих о роли иммунной системы в развитии воспалительного процесса при розацеа [10]. Участие иммунных механизмов выражается в дисбалансе провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов. Имеются противоположные данные о концентрации цитокинов в сыворотке крови больных розацеа. Одни исследования указывают на высокие, другие на низкие их значения [11;12].

Так же имеются данные, что у больных с различными формами розацеа установлены нормальные показатели клеточного иммунитета [10]. При оценке показателей гуморального иммунитета у большинства больных имело место достоверное повышение продукции основных классов иммуноглобулинов – IgG, IgA, IgM в сыворотке крови [13;14].

Галектин - регуляторная молекула, активно изучающаяся при различных патологиях (сердечно сосудистые болезни, опухоли щитовидной железы, кожные болезни, аутоиммунные заболевания и т.д.). Это бета-галактозид-связывающие белки, объединенные в одно семейство согласно гомологии их углевод-распознающего домена. Одним из представителей семейства является галектин-3, который в норме распространен в эпителии многих органов и различных клетках, связанных с воспалительным процессом включая нейтрофилы, макрофаги, фибробласты [15;16]. Экспрессия этого лектина повышается при воспалении, пролиферации и дифференцировке клеток, и при трансактивации вирусными протеинами, на его экспрессию также влияет неопластическая трансформация [17].

Изучена роль галектинов при различных дерматозах. Например, уровень галектина 3 был обследован в крови и в коже у больных псориазом [18]. Отмечается связь уровня галектина 3 в сыворотке крови у больных с тяжестью склеродермии, иммунной активацией и фиброзом кожи [19]. Изучено совместное влияние галектина 1 и 3 на ангиогенез путем стимуляции роста эндотелиальных клеток посредством влияния на факторы сосудистого роста (VEGFR1, VEGFR2). Полученные данные могут в дальнейшем стать основой в лечении воспалительных, пролиферативных процессов [20;21].

В литературе приведены различные уровни IL-6 при розацеа. Уровень регуляторного белка галектина 3 в формировании иммунного ответа и

патологического процесса при розацеа не изучен. На сегодняшний день нет данных о значениях галектина 3, IL-6 у больных розацеа на фоне хронического описторхоза.

Цель исследования. Установить уровни галектина 3, IL-6 в сыворотке крови у пациентов с розацеа, розацеа в сочетании с хроническим описторхозом.

Материалы и методы исследования

Исследование включало 164 людей, из которых 80 пациенты с розацеа, 64 пациенты с розацеа в сочетании с хроническим описторхозом. Группу контроля составили 20 здоровых лиц.

Критерии включения в исследование: возраст пациентов 18-63 лет; установленный диагноз розацеа, базисная терапия больных с розацеа не менее 3-х месяцев до включения в исследование; базисная терапия больных с розацеа в сочетании с хроническим описторхозом не менее 3-х месяцев до включения в исследование, наличие информированного согласия пациентов и разрешения этического комитета.

Критерии исключения: возраст младше 18 лет и старше 63 лет; прием системных препаратов (кортикостероиды, цитостатики) в течение 30 дней до включения в исследование; иммунотерапия, проводимая в момент исследования; ОРВИ и обострение хронических заболеваний в течение 30 дней до включения в исследование; любое заболевание, кроме розацеа и хронического описторхоза, наличие которого может быть риском для ухудшения состояния при включении в исследование; беременность и лактация; стаж курения > 10 пачек/лет; алкогольная, наркотическая или лекарственная зависимость; не выполнение требований протокола.

Клиническая картина тяжести заболевания оценивались с помощью шкалы диагностической оценки розацеа (ШДОР), элементами которой являются: распространённость поражений, выраженная в %; объективные (папулы, пустулы, эритема, телеангиэктазия, отёк, офтальморозацеа) и субъективные проявления (жжение и покалывание кожи). Максимальное количество баллов, указывающее на тяжёлое течение розацеа, составляет 21 балл. Минимальное количество баллов – 0.

В 1-ой группе среди больных было 57 (71,3%) женщин и 23 (28,8%) мужчин. Средний возраст больных составил 43,2±10,4. У больных были диагностированы 3 подтипа розацеа: эритематотелеангиэктатический у 10 (8%), папуло-пустулезный у 66 (82,5%) и фиматозный подтип (ринофима) 4

(5%). Средние значения индекса ШДОР составил 9 (5;24),

Вторую группу составили 45 (70,3%) женщин и 19 (29,7%) мужчин с розацеа в сочетании с описторхозом. Средний возраст больных составил $41,7 \pm 10,3$. У больных были диагностированы 3 подтипа розацеа: эритематотелеангиэктатический у 11 (17,1%), папуло-пустулезный у 46 (71,8%) и фиматозный (ринофима) у 7 (10,9%) пациентов. Средние значения индекса ШДОР составил 12 (4;22) баллов.

Определение уровней галектина 3, IL6 проводилась в плазме периферической крови с помощью диагностического набора R&D System (США), методом, основанном на «сэндвич методе» твердофазного иммуноферментного анализа. Забор периферической крови производился до лечения. Кровь отбирали из локтевой вены в стерильные силиконизированные пробирки, затем центрифугировали в течение 3 минут. Выделенную плазму помещали в стерильную пробирку и замораживали при -71°C .

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8 for Windows. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (p - достигнутый уровень значимости). Корреляционный анализ проводился по критерию Спирмена.

Обобщение результатов исследования проводили с использованием описательных статистик - медиана и межквартильный размах $Me (Q1; Q3)$ - для количественных признаков, не соответствующих нормальному закону распределения, и порядковых признаков. Описание качественных данных проводилось путем построения таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных (%) частот встречаемости признаков.

Результаты

Исследование концентрации галектина 3, IL-6, в сыворотке крови больных розацеа и в сочетании с хроническим описторхозом выявили достоверные изменения (табл.1). Так уровень галектина 3 в плазме периферической крови у здоровых лиц в среднем составил 2,5 (2,4–4,3) пг/мл. У пациентов в 1-ой группе уровень галектина 3 был повышен: среднее 6,2 пг/мл, как и у пациентов во 2-ой группе (7,2 пг/мл). При сравнении уровня галектина 3 у пациентов в 1-ой и 2-ой группах не выявлено статистически значимых различий.

Высокий уровень галектина 3 в сыворотке крови больных розацеа активирует нейтрофилы и тучные клетки, являющиеся источником провоспалительных цитокинов и медиаторов, ухудшающие течение воспаления.

Значения уровня IL-6 в плазме периферической крови у пациентов в 1-ой группе в среднем

Таблица 1. Сравнительная оценка показателей IL-6, Галектин-3 в различных группах

Группы обследованных	IL-6 (пг/мл)			Галектин-3 (пг/мл)		
	Среднее	Минимальное значение	Максимальное значение	Среднее	Минимальное значение	Максимальное значение
Здоровые лица (n=20)	0,04	0,5	0,8	2,5	2,4	4,3
Больные розацеа (n=80) $p_1 < 0,05$	2,9	0,9	10,7	6,2	0,2	11,7
Больные розацеа в сочетании с хроническим описторхозом (n=64) $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	3,4	0,1	10,9	7,2	1,02	11,3

Примечание: Уровень IL-6, Галектина-3 в сыворотке крови группах исследования. n-количество исследованных в группе; p_1 – достоверность отличия показателя полученных у больных розацеа, от значения, полученного у здоровых лиц (контроль). p_2 – достоверность отличия среднего показателя полученных у больных розацеа в сочетании с описторхозом, от значения, полученного у здоровых лиц (контроль). p_3 – достоверность отличия среднего показателя полученных у больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом, от значения, полученного у больных розацеа.

составило 2,9 (0,9;10,7) пг/мл, а во второй составил 3,4±10,3, что значительно выше по сравнению со здоровой группой 0,04 (0,5;0,8) пг/мл ($p<0,05$).

Попарное сравнение уровня IL-6 в плазме крови пациентов 1-ой группы и 2-ой группы не показало статистически значимых различий. Повышение IL-6 способствует поддержанию воспаления и связано так же с активацией TLR2 типа, которые у больных розацеа увеличены в несколько раз по сравнению со здоровыми лицами [27].

Выявлена положительная корреляционная связь между тяжестью клинических проявлений розацеа (индекс ШДОР) и уровнем галектина 3 ($r=0,72$), IL-6 ($r=0,64$) в обеих группах.

Положительная связь между содержанием галектина 3, провоспалительным цитокином IL-6 и клиническим проявлением розацеа (индекс ШДОР) в обеих группах позволяет рассматривать их дисбаланс как свидетельство вовлечение в развитии воспаления при розацеа.

Обсуждение

В природе все подчиняется единой диалектической закономерности: действия всех без исключения факторов в больших и малых количествах диаметрально противоположны, ни один из них не может быть причислен к полезным или вредным для организма без его количественной оценки [22]. Это относится и к медиаторам воспаления, поскольку их уровень в организме в конечном итоге определяет роль в исходе болезни.

Галектин – 3 ответственен за активацию нейтрофилов, макрофагов и Т-клеток, регуляцию клеток адгезии, запуск апоптоза и ангиогенеза [23]. Установлено, что экзогенный галектин 3 активирует тучные клетки вызывая их дегрануляцию, высвобождение провоспалительных цитокинов с развитием кожной реакции [24].

Доказано, что количество тучных клеток в дерме больных розацеа намного выше, чем в дерме здоровых лиц. Тучные клетки не только

усиливают воспаление, но и являются источником кателицидина LL-37. Кателицидин LL-37 антимикробный пептид способствует развитию симптомов розацеа [3;7;25]. Высокий уровень галектина 3 в сыворотке крови больных розацеа возможно активирует нейтрофилы и тучные клетки с усилением локальной иммунной защиты. Так же ухудшается течение воспаления через гиперпродукцию провоспалительных медиаторов (IL-4; IL-5; IL-6; IL-8; VEGF). Инфильтративно-продуктивные формы розацеа сопровождаются фиброзом, в свою очередь в формировании фиброза участвует галектин 3 через стимуляцию пролиферации фибробластов [19].

Избыточная продукция цитокинов, в частности IL-6 поддерживает иммунную и воспалительную активность и повреждает ткани [11;26]. Доказано повышение уровня IL-6 в результате стимуляции Толл подобных рецепторов 2 типа (TLR2) кератиноцитов, фибробластов кожи [27;28]. В свою очередь у больных розацеа в коже повышена экспрессия TLR2 типа [10].

Высокий уровень IL-6 при розацеа возможно связан с активацией TLR2 типа и способствует поддержанию воспаления.

Выводы

Уровень галектина 3, IL-6 в сыворотке крови больных розацеа, больных розацеа в сочетании с хроническим описторхозом достоверно повышен по сравнению с показателями у здоровых лиц. Выявлена положительная корреляционная связь между тяжестью клинических проявлений розацеа (индекс ШДОР) и уровнем галектина 3 ($r=0,72$), IL-6 ($r=0,64$) в обеих группах.

Для подтверждения статуса галектина 3 у больных розацеа необходимы широкие эпидемиологические исследования. Галектин-3 и его ингибиторы представляют интерес в качестве терапевтического подхода в лечении воспалительного процесса при розацеа.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. М: Деловой экспресс; 2016: 528-540.
2. Арипова М.Л., Хардикова С.А., Зима А.П. Розацеа и описторхозная инвазия. Вестн. Авиценны. 2013; №9: 85-89.
3. Muto Y, Wang Z, Vanderberghe M et.al. Mast cells are key mediators of cathelicidin-initiated skin inflammation in rosacea. J. Invest. Dermatol. 2014; 134(11): 2728-2736.
4. Курдина, М. Розацеа (Часть 1. Этиология, патогенез, клиника). Эстетическая медицина. 2004; 3(4): 366-372.
5. Черкасова М.В., Сергеев Ю.В., Лобанова Е.В., Редькин А.П. Состояние системы гемостаза и показателей иммунитета у больных розацеа. Вестн. дерматол. и венерол. 1999; 6: 28-30.
6. Волкова Е.Н., Осипова Н.К., Родина Ю.А., Григорьева А.А. Розацеа: новые подходы к старым проблемам. Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2010. – № 2. – С. 33-39.
7. Хайрутдинов В. Р. Розацеа: современные представления о патогенезе, клинической картине и лечении. Дерматовенерология и косметология 2014; №3: 32-37.

8. Gedik GK, Karaduman A, Sivri B, Caner B. Has Helicobacter pylori eradication therapy any effect on severity of rosacea symptoms?. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* -2005. (3): 398-9.
9. Lacey, N., Delaney, S., Kavanagh, K. & Powell, F. C.. Miterelated bacterial antigens stimulate inflammatory cells in rosacea. *Br J Dermatol* 2007. (157): 474–481.
10. Самцов, А.В. Акне и акнеформные дерматозы. А.В. Самцов. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: ФАРМТЕК, 2014: 352 с.
11. Ярмолик Е. С., Горещкая М. В., Хворик Д. Ф. Роль ангиогенза и воспаления в патогенезе розацеа. *Медицинский журнал.* 2016; 1: 145-148.
12. Salamon M, Sysa-Jedrzejowska A, Lukamowicz J et al. Concentration of selected cytokines in serum of patients with acne rosacea. 2008; 65(9):371-4.
13. Музыченко, А.П. Особенности иммунного статуса у пациентов с розацеа. *Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти профессора М. П. Шейбака.* – Гродно, 2011. – С. 334.
14. Gerber PA, Buhren BA,Steinhoff M et al. Rosacea: the Cytokine and Chemokine Network *Investig Dermatol Symp Proc.* 2011; 15(1): 40–47.
15. Kramer F. Galectin-3: clinical utility and prognostic value in patients with heart failure. *Reasearch Reports in Clinical Cardiology* 2013;(4):13–12
16. De Boer R.A, Lok D.J, Jaarsma T et al. Predictive values of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med.* 2011;43 (1):60–68.
17. Larsen L, Chen HY, Saegusa J et al. Galectin-3 and the Skin. *J Dermatol Sci.* 2011; 64(2): 85–91.
18. De la Fuente H, Perez-Gala S, Bonay P et al. Psoriasis in humans is associated with down-regulation of galectins in dendritic cells. *Oxford Journals Science & Mathematics Glycobiology Vol.19, J Pathol.* 2012; 228(2):193-203.
19. Taniguchi T, Asano Y, Akamata K et al. Serum levels of galectin-3: possible association with fibrosis, aberrant angiogenesis, and immune activation in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2012; 39(3):539-44.
20. D'Haene N, Sauvage S, Maris C. VEGFR1 and VEGFR2 involvement in extracellular galectin-1- and galectin-3-induced angiogenesis., *PLoS One.* 2013; 8(6):1-9
21. Karlsson A, Christenson K, Matlak M. et al. Galectin-3 functions as an opsonin and enhances the macrophage clearance of apoptotic neutrophils. *Przegl Lek.* 2008;65(9):371-4.
22. Кевра М. К. Фактор некроза опухолей: изучение роли в организме. *Медицинские новости.* – 1995. – №. 8. – С. 3-22.
23. Ochieng J, Leite-Browning M.L, Warfield P. Regulation of cellular adhesion to extracellular matrix proteins by galectin-3. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998;246 (3):788–791
24. Chen, H. Y., Sharma, B. B., and Yu L., et al. Role of galectin-3 in mast cell functions: galectin-3-deficient mast cells exhibit impaired mediator release and defective JNK expression. *The J. of Immunology* 2006; 177(8): 4991-4997.
25. Coda AB, Hata T, Miller J et al. Cathelicidin, kallikrein 5, and serine protease activity is inhibited during treatment of rosacea with azelaic acid 15% gel. *JAAD,* 2013; 69. (4):570-577.
26. Слесаренко Н. А., Леонова М. А., Захарова Н. Б., Слесаренко Н. С., Резникова М. А. Роль сосудистых нарушений в возникновении и поддержании воспаления в патогенезе розацеа *Саратовский научно-медицинский журнал* 2012; №2: 650-654.
27. Yao, C., Oh, J., Lee, D. H. et al. Toll-like receptor family members in skin fibroblasts are functional and have a higher expression compared to skin keratinocytes. *International Journal of Molecular Medicine* 35.5 (2015): 1443-1450.
28. Росси Ж. Ф. Интерлейкин -6 как терапевтическая мишень при иммунопатологии и онкологических заболеваниях. *Иммунология и гемопоэз Том 10;* - 2012; С.8-24.

Поступила 21.11.2016 г.