

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ 21-ГИДРОКСИЛАЗЫ В КЛЕТКАХ КОЖИ БОЛЬНЫХ АКНЕ

Анна Николаевна Багрец, Валерий Андреевич Кузнецов, Татьяна Геннадьевна Рукша
(Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
ректор – д.м.н., проф. И.П. Артюхов, кафедра патофизиологии, зав. – д.м.н. Т.Г. Рукша)

Резюме. В статье представлены результаты обследования пациентов с разной формой акне в возрасте от 18 до 30 лет, у которых определялся уровень фермента 21-гидроксилазы, принимающего участие в синтезе кортизола и альдостерона. Известно, что генетически обусловленная недостаточность данного фермента характеризуется развитием врожденной гиперплазии коры надпочечников, сопровождающейся, в том числе, появлением акне. Биопсийный материал пациентов подвергался иммуногистохимическому окрашиванию, подсчет положительно окрашенных клеток производился микроскопическим методом, статистический анализ данных осуществлялся по критерию Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни с поправкой Бонферони. В представленном исследовании было установлено, что в коже больных акне в созревающих и разрушающихся себоцитах наблюдается повышение в 3 раза уровня 21-гидроксилазы по сравнению с контролем, вне зависимости от степени тяжести, аналогичная картина наблюдалась в базальных себоцитах, где уровень фермента повышен в 4 раза, что может иметь значение в патогенезе акне.

Ключевые слова: акне, 21-гидроксилаза, патогенез, локально продуцируемые стероиды, базальные себоциты, созревающие себоциты, кератиноциты.

CHANGE IN LEVEL OF ENZYME 21-HYDROXYLASE IN SKIN CELLS OF PATIENTS WITH ACNE

A.N. Bagrets, V.A. Kuznetsov, T.G. Ruksha
(Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Russia)

Summary. The paper presents the results of the examination of the patients with different forms of acne, aged 18-30 years, in whom there have been determined the level of the enzyme 21-hydroxylase, which participates in the cortisol and aldosterone synthesis. It is known that genetically caused deficiency of the enzyme characterized by the congenital adrenal hyperplasia development, accompanied by, in particular, the acne appearance. Biopsies of patients were subjected to immunohistochemical staining, counting of positively stained cells was performed by the microscopic method, and a statistical analysis of the data was carried out by Kruskal-Wallis test, Mann-Whitney test with Bonferroni correction. It was found in the present investigation that in skin of patients with acne in maturing disintegrating sebocytes 3 times increase in the level of 21-hydroxylase was observed compared to the control, not depending on severity degree, a similar pattern was observed in the basal sebocytes, where enzyme levels 4 times increased, that may have significance in the acne pathogenesis.

Key words: acne, 21-hydroxylase, pathogenesis, locally produced steroids, basal sebocytes, maturing sebocytes, keratinocytes.

Акне является распространенным дерматологическим заболеванием. Выраженное влияние акне на психоэмоциональную сферу и социальную адаптацию больных обуславливают актуальность данной проблемы и необходимость разработки новых эффективных способов лечения [6]. Emerson и Straus при обследовании более 1000 студентов в возрасте от 15 до 18 лет, выявили признаки акне у 80% из них, причем симптомы наблюдались одинаково часто как у юношей, так и у девушек. Есть данные, указывающие, что акне страдают примерно до 30% людей старше 25 лет [1,2,4,12,13]. В основе развития данного заболевания лежит гиперпродукция кожного сала и обтурация гиперплазированных сальных желез с последующим развитием в них воспаления [3,15]. Известно, что развитие и секреторная деятельность волосяных фолликулов, сальных и потовых желез, функционирование эпидермиса и дермы находятся под прямым воздействием андрогенов [5]. Андрогены повышают активность сальных желез, что значительно увеличивает количество продуцированного ими кожного сала.

Установлено, что у больных акне в коже определяется повышенное содержание холестерина, который может оказывать локальное стимулирующее действие на ферменты стероидогенеза, приводя к повышенному синтезу стероидных гормонов, в том числе, андрогенов [11]. Гиперандрогения является одним из ведущих звеньев в патогенезе акне. В последние десять лет были значительно расширены представления о функционировании кожи как органа нейроиммунэндокринной системы. В частности, было доказано, что кожа в значительной степени самостоятельна может продуцировать большое количество регуляторов, действующих эндокринным, паракринным и аутокринным способами [14,16]. Было выявлено, что клетки кожи могут про-

дуцировать практически все регуляторные компоненты системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники [7]. При этом точная роль синтезируемых кожей гормонов является малоизученной.

Известно, что у больных с врожденной гиперплазией коры надпочечников, при которой в 90% случаев наблюдается генетический дефект гена, кодирующего фермент 21-гидроксилазу, регистрируется снижение синтеза кортизола и альдостерона со смещением продукции стероидных гормонов в сторону андрогенов, что приводит к частому развитию акне у таких пациентов [9]. Более того, указывается, что у пациентов с акне, плохо поддающихся терапии, часто встречаются неклассические формы недостаточности 21-гидроксилазы, при которых не регистрируется изменение уровня андрогенов в сыворотке крови, но также отмечается изменение активности 21-гидроксилазы [18]. В этой связи в данном исследовании была оценена в коже экспрессия фермента 21-гидроксилазы, метаболизирующего прогестерон в 11-дезоксикортикостерон и 17-гидроксипрогестерон в 11-дезоксикортизол, у больных акне с различными степенями тяжести заболевания.

Материалы и методы

В работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской Декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2000 ред.). Пройден локальный этический комитет ГБОУ ВПО КрасГМУ 8.11.2010 года. Взятие биопсии осуществлялось после подписания пациентами информированного согласия. В исследовании приняли участие больные с третьей (n=11), четвертой (n=8) степенями тяжести акне, здоровых людей (n=5), составившие кон-

трольную группу. Образцы кожи фиксировались в 10% нейтральном забуференном формалине. Срезы толщиной до 5 мкм подвергались иммуногистохимическому окрашиванию по стандартной методике с моноклональными антителами 21-гидроксалазы (Corgen Inc.). Для визуализации использовались система детекции NovoLink Polymer Detection System (Leica Microsystems, Newcastle, United Kingdom). В дальнейшем срезы докрашивались гематоксилином. Подсчет положительно окрашенных клеток производился при увеличении $\times 400$ с помощью микроскопа Olympus BX-41 и программного обеспечения Infinity Capture, Infinity Analyze Software (V.4.6.0). Оценивалось количество положительно окрашенных клеток на 100 себоцитов, при исследованиях эпидермиса – на 100 клеток эпидермиса.

Сравнение трех групп осуществлялось по критерию Краскела-Уоллиса, а сравнение в двух независимых группах проводилось по критерию выборок Манна-Уитни с поправкой Бонферони. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

При микроскопии биоптатов определялась гомогенная во всех слоях эпидермиса цитоплазматическая локализация фермента в кератиноцитах, что может являться свидетельством равномерного синтеза исследуемого белка в данной структуре кожи. Присутствие 21-гидроксалазы регистрировалось также в сальных железах, как в базальных, так и в созревающих и разрушающихся себоцитах. Было выявлено, что в эпидермисе больных с третьей и четвертой степенями тяжести акне наблюдалось значимое увеличение уровня 21-гидроксалазы по отношению к контролю (табл. 1).

Уровень фермента 21-гидроксалазы в кератиноцитах эпидермиса, в базальных себоцитах, созревающих и разрушающихся себоцитах сальных желез у больных акне

Клетки	Группы		
	Контроль (n=5)	Пациенты с третьей степенью тяжести акне (n=11)	Пациенты с четвертой степенью тяжести акне (n=8)
Кератиноциты	9[3÷39]	95[92,75÷96,5]*	95[93,75÷97]**
Базальные себоциты	20,5[17,25÷23,75]	91[86÷92]	93[90,5÷94]
Созревающие и разрушающиеся себоциты	35,5[34,25÷36,75]	93[89,5÷93,5]*	88[85÷91]**

Примечания: * статистически значимые различия между контрольной группой и пациентами с третьей степенью тяжести акне, $p1=0,009$; ** статистически значимые различия между контрольной группой и пациентами с четвертой степенью тяжести акне, $p2=0,009$.

При подсчете созревающих и разрушающихся себоцитов четко дифференцировать клетки в некоторых случаях не представлялось возможным, поэтому чтобы снизить погрешность подсчетов, клетки обоих этих сло-

ев были объединены в одну группу и анализировались отдельно от базальных себоцитов, которые являются малодифференцированными клетками, но характеризуются высокой митотической активностью. Было определено, что в созревающих и разрушающихся себоцитах, которые обладают секреторной активностью, наблюдается повышение в 3 раза уровня 21-гидроксалазы у больных акне по сравнению с контролем, вне зависимости от степени тяжести. Аналогичная картина наблюдалась при анализе уровня данного фермента в базальных себоцитах, где уровень фермента повышен в 4 раза (табл. 1).

Необходимо отметить, что впервые активность 21-гидроксалазы в коже была описана в 1983 г. [10]. Помимо надпочечников и кожи, 21-гидроксалаза определяется в почках и мочевом пузыре. Вместе с тем, роль локально продуцируемых в коже кортизола, альдостерона при нормальном функционировании 21-гидроксалазы, в коже не изучена и остается непонятной. Является хорошо описанной патология, связанная с генетическим дефектом 21-гидроксалазы – врожденная гиперплазия коры надпочечников. При многих формах врожденной гиперплазии коры надпочечников наблюдается усиленная секреция андрогенов, что вызывает проявления вирилизации у пациентов женского пола. Вместе с тем, было неожиданно наблюдать у больных акне однозначное повышение уровня 21-гидроксалазы в коже, что может быть объяснено повышением общего метаболизма стероидов у пациентов с акне. Поскольку показано, что при недостаточности 21-гидроксалазы снижается не только активность, но и уровень данного фермента в надпочечниках [8], стоит также предположить, что в исследуемой группе больных не было пациентов с дефектом гена, кодирующего данный белок. Из представ-

Таблица 1

ленных выше данных можно сделать вывод о возможной роли локально продуцируемых стероидов в патогенезе акне, что требует дальнейшего разъяснения.

Таким образом, впервые описано распределение фермента 21-гидроксалазы в коже больных акне. В клетках эпидермиса и себоцитах сальных

желез регистрируется статистически значимое повышение уровня экспрессии 21-гидроксалазы по сравнению с соответствующими показателями нормальной кожи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич В.П. Акне: вульгарные и розовые. – М.: Медицинская книга, 2005. – 100 с.
2. Аравийская Е.Р., Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция. – СПб.: Сотис, 1998. – С.68-110.
3. Долженцына Н.А., Кенсовская И.М., Панченко Д.С. Опыт лечения угревой болезни. – Ростов-на-Дону, 2007. – С.78-80.
4. Малова И.О., Абдухаликова М.Л., Кенсовская И.М. Клиническая и фармакоэкономическая эффективность лечения низкими дозами изотретиноина среднетяжелой формы acne vulgaris // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 116. №1. – С.76-78.
5. Масюкова С.А., Ахтямов С.Н. Акне: проблема и решение // Consilium medicum. – 2002. – Т. 5. № 4. – С.217-223.
6. Самгин М.А., Монахов С.А. Новое в патогенезе и местной терапии угревой сыпи // Вестник дерматологии и венерологии. – 2003. – №2. – С.31-38.
7. Bodó E., Kany B., Gáspár E., et al. Thyroid-stimulating hormone, a novel, locally produced modulator of human epidermal functions, is regulated by thyrotropin-releasing hormone and thyroid hormones endocrinology // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151. – P.1633-1642.
8. Bornstein S. R., Tajima T., Eisenhower G., et al. Adrenomedullary function is severely impaired in 21-hydroxylase-deficient mice // The FASEB Journal – 1999. – Vol. 13. – P.1185-1194.
9. Caputo V., Fiorella S., Curiale S., et al. Refractory acne and 21-hydroxylase deficiency in a selected group of female Patients // Dermatology. – 2010. – Vol. 220. №2. – P.121-127.
10. Casey M.L., Winkel C.A., MacDonald P.C. Conversion of progesterone to deoxycorticosterone in the human fetus: steroid 21-hydroxylase activity in fetal tissues // J Steroid Biochem. – 1983. – Vol. 18. №4. – P.449-452.
11. Cho S.H., Choi M.H., Sim W.Y., et al. Metabolic alterations of DHEA and cholesterol sulphates in the hair of patients with acne measured by liquid chromatography-mass spectrometry // Exp Dermatol. – 2010. – Vol. 19. № 7. – P.694-696.
12. Cunliffe W.J., Holland D.B., Clark S.M., Stables G.L. Comedonogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic

strategies // Br. J. Dermatol. – 2000. – Vol. 142. №6. – P.1084-1091.

13. Emerson G.W., Strauss J.S. Acne and acne care // Arch. Dermatol. – 1972. – Vol. 105. – P.407-411.

14. Foitzik K., Langan E.A., Paus R. Prolactin and the skin: a dermatological perspective on an ancient pleiotropic peptide hormone // J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129. №5. – P.1071-1087.

15. Jacyk W.K. Adapalene in the treatment of African patients // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2001. – Vol. 15. №3. – P.37-42.

16. Langan E.A., Ramot Y., Hanning A., et al. Thyrotropin-releasing hormone and oestrogen differentially regulate prolactin

and prolactin receptor expression in female human skin and hair follicles in vitro // Br. J. Dermatol. – 2010. – Vol. 162. №5. – P.1127-1131.

17. Thiboutot D., Bayne E., Thorne J., et al. Immunolocalization of 5 α -Reductase Isozymes in Acne Lesions and Normal Skin. // Arch. Dermatol. – 2000. – Vol. 136. – P.1125-1129.

18. Trakakis E., Papadavid E., Dalamaga M., et al. Prevalence of non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Greek women with acne: a hospital-based cross-sectional study // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2012. – Vol. 15. – P.115-118.

REFERENCES

1. Adaskevich V.P. Acne: pink and vulgar. – M.: Meditsinskaya kniga, 2005. – 100 p. (in Russian).

2. Araviyskaya E.R., Krasnosel'skikh T.V., Sokolovskiy E.V. Itchy skin. Acne Urogenital chlamydia infection. – SPb.: Sotis, 1998. – P.68-110. (in Russian).

3. Dolzhenitsyna N.A., Kensonovskaya I.M., Panchenko D.S. Treatment way for acne. – Rostov-na-Donu, 2007. – P.78-80. (in Russian).

4. Malova I.O., Abdukhalkova M.L., Kensonovskaya I.M. Clinical and pharmoeconomic treatment efficacy of moderate severity of acne vulgaris with small dose of isotretinoin. // Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). – 2013. – Vol. 116. №1. – P.76-78. (in Russian).

5. Masyukova S.A., Akhtyamov S.N. Acne: the problem and its solution. // Consilium medicum. – 2002. – Vol. 5. № 4. – P.217-223. (in Russian).

6. Samgin M.A., Monakhov S.A. New in the pathogenesis and therapy of local acne // Vestnik dermatologii i venerologii. – 2003. – №2. – P.31-38. (in Russian).

7. Bodó E., Kany B., Gáspár E., et al. Thyroid-stimulating hormone, a novel, locally produced modulator of human epidermal functions, is regulated by thyrotropin-releasing hormone and thyroid hormones endocrinology // Endocrinology. – 2010. – Vol. 151. – P.1633-1642.

8. Bornstein S.R., Tajima T., Eisenhofer G., et al. Adrenomedullary function is severely impaired in 21-hydroxylase-deficient mice // The FASEB Journal – 1999. – Vol. 13. – P.1185-1194.

9. Caputo V., Fiorella S., Curiale S., et al. Refractory acne and 21-hydroxylase deficiency in a selected group of female Patients // Dermatology. – 2010. – Vol. 220. №2. – P.121-127.

10. Casey M.L., Winkel C.A., MacDonald P.C. Conversion of progesterone to deoxycorticosterone in the human fetus:

steroid 21-hydroxylase activity in fetal tissues // J Steroid Biochem. – 1983. – Vol. 18. №4. – P.449-452.

11. Cho S.H., Choi M.H., Sim W.Y., et al. Metabolic alterations of DHEA and cholesterol sulphates in the hair of patients with acne measured by liquid chromatography-mass spectrometry // Exp Dermatol. – 2010. – Vol. 19. № 7. – P.694-696.

12. Cunliffe W.J., Holland D.B., Clark S.M., Stables G.L. Comedonogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies // Br. J. Dermatol. – 2000. – Vol. 142. №6. – P.1084-1091.

13. Emerson G.W., Strauss J.S. Acne and acne care // Arch. Dermatol. – 1972. – Vol. 105. – P.407-411.

14. Foitzik K., Langan E.A., Paus R. Prolactin and the skin: a dermatological perspective on an ancient pleiotropic peptide hormone // J. Invest. Dermatol. – 2009. – Vol. 129. №5. – P.1071-1087.

15. Jacyk W.K. Adapalene in the treatment of African patients // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2001. – Vol. 15. №3. – P.37-42.

16. Langan E.A., Ramot Y., Hanning A., et al. Thyrotropin-releasing hormone and oestrogen differentially regulate prolactin and prolactin receptor expression in female human skin and hair follicles in vitro // Br. J. Dermatol. – 2010. – Vol. 162. №5. – P.1127-1131.

17. Thiboutot D., Bayne E., Thorne J., et al. Immunolocalization of 5 α -Reductase Isozymes in Acne Lesions and Normal Skin. // Arch. Dermatol. – 2000. – Vol. 136. – P.1125-1129.

18. Trakakis E., Papadavid E., Dalamaga M., et al. Prevalence of non classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Greek women with acne: a hospital-based cross-sectional study // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2012. – Vol. 15. – P.115-118.

Информация об авторах:

Багрец Анна Николаевна – аспирант, 660022, г. Красноярск, ул. П-Железняк 1, кафедра патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им.пр. В.В. Иванова ГБОУ ВПО КрасГМУ им.пр. В.Ф. Войно-Ясенецкого, тел. (3912) 283649, e-mail: bagrets@mail.ru; Кузнецов Валерий Андреевич – студент, e-mail: kuz.v90@mail.ru; Рукша Татьяна Геннадьевна – д.м.н., заведующая кафедрой патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им.пр. В.В. Иванова ГБОУ ВПО КрасГМУ им.пр. В.Ф. Войно-Ясенецкого, e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru.

Information about the author:

Bagrets Anna Nikolaevna – graduate student, 660022, Krasnoyarsk, St. P-Zheleznyaka 1, Krasnoyarsk State Medical University V.F. Voyno-Yasenetsky, tel. (3912) 283649, e-mail: bagrets@mail.ru; Kuznetsov Valeriy Andreevich – student, e-mail: kuz.v90@mail.ru; Ruksha Tatyana Gennadevna – the head of Department, e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru.

© СОКОЛОВА Н.А., ВИТКОВСКИЙ Ю.А., ГОВОРИН А.В. – 2013
УДК 615.099.036.8:616.12 – 008.318

СЕРДЕЧНЫЕ АРИТМИИ И КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ОТРАВЛЕНИЕМ УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Наталья Анатольевна Соколова, Юрий Антонович Витковский, Анатолий Васильевич Говорин
(Читинская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра
факультетской терапии, зав. – д.м.н., проф. А.В. Говорин, кафедра нормальной физиологии,
зав. – д.м.н., проф. Ю.А. Витковский)

Резюме. У больных с острым отравлением уксусной кислотой в 1-2 сутки отравления выявлены нарушения центральной гемодинамики, а именно, дилатация левого предсердия и правого желудочка, уменьшение КДО и КСО, снижение УО и МО, наличие диастолической дисфункции левого желудочка у 61% пациентов. Кроме того, у этой категории больных в 1 сутки заболевания в 49,2% случаев были зарегистрированы ишемические изменения на ЭКГ и в 50,8% сложные нарушения ритма и проводимости. У всех пациентов с ишемическими изменениями на ЭКГ были зарегистрированы те или иные нарушения ритма и проводимости. Отмечено снижение общей вариабельно-