

Сведения об авторах

О. А. Белоглазова* - студентка лечебно-профилактического факультета

Г. А. Кожевников – ассистент кафедры медицинской микробиологии и клинической лабораторной диагностики

Р. И. Хлынова – ассистент кафедры госпитальной терапии

А. А. Попов – заведующий кафедрой госпитальной терапии, доктор медицинских наук, доцент

Information about the authors

O. A. Beloglazova* - student of the Faculty of Treatment and Prevention

G. A. Kozhevnikov – Department assistant

R. I. Khlynova – Department assistant

A. A. Popov - Head of the Department of Hospital Therapy, Doctor of Sciences (Medicine), Associate Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

olga.beloglazovawork@gmail.com

УДК: 616-007.119

ВЛИЯНИЕ ПРОГЕРИНА НА ОРГАНИЗМ КАК СЛЕДСТВИЕ СПОРАДИЧЕСКОЙ МУТАЦИИ В ГЕНЕ LMNA

Бикрёва Яна Ринатовна, Дюдя Есения Витальевна, Катырева Юлия Евгеньевна

Кафедра медицинской биологии и генетики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Статья посвящена последствиям, возникшим в результате образования в организме белка прогерина в ходе спорадической мутации в гене LMNA, которые приводят к появлению синдрома Хатчинсона-Гилфорда.

Цель исследования - дать краткий и емкий обзор результату спорадической мутации в гене LMNA, синдрому Хатчинсона-Гилфорда. **Материал и методы.** В работе использованы такие методы исследования, как причинно-следственный анализ, анализ литературных источников. Для написания статьи были изучены данные современных публикаций и фундаментальных исследований российских и зарубежных авторов. **Результаты.** В работе представлены основные параметры заболевания: описана клиническая картина, рассмотрены методы диагностики и терапии. У заболевших с раннего возраста отмечаются признаки старения. Юные пациенты начинают страдать от болезней, присущих пожилым людям: патологий сердечно-сосудистой, опорно-двигательной и покровных систем, но при этом на их умственное развитие непосредственное влияния не оказывается, оно соответствует фактическому возрасту ребенка. **Выводы.** Возникающая мутация носит спорадический характер, а значит, она не связана с наследственностью и не может поддаваться прогнозированию. При прогерии возможна только точечная терапия, направленная непосредственно на возникающие симптомы в различных системах организма, а также их органах. Терапия представляет собой комплексный подход, включающий медикаментозную часть, диету, физиотерапию.

Ключевые слова: синдром Хатчинсона-Гилфорда, прогерия, раннее старение, генная мутация, Ламин А, накопление прогерина, спорадическая мутация, ген LMNA.

EFFECT OF PROGERIN ON THE ORGANISM AS A CONSEQUENCE OF SPORADIC MUTATION IN THE LMNA GENE

Bikreva Yana Rinatovna, Dyudya Yesenia Vitalievna, Katyreva Yulia Evgenievna

Department of Medical Biology and Genetics

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The article is devoted to the consequences resulting from the formation of progerin protein in the organism during sporadic mutation in LMNA gene, which lead to the appearance of Hutchinson-Gilford syndrome. **The aim of the study** is to give a brief and succinct overview of the result of a sporadic mutation in the LMNA gene, Hutchinson-Gilford syndrome. **Material and methods.** The paper uses such research methods as causal analysis, analysis of literary sources. To write the article we studied the data of modern publications and fundamental studies of Russian and foreign authors. **Results.** The paper presents the main parameters of the disease: the clinical picture is described, methods of diagnosis and therapy are considered. In patients with the disease from an early age, signs of aging are noted. Young patients begin to suffer from diseases inherent in elderly people: pathologies of cardiovascular, musculoskeletal and integumentary systems, but their mental development is not directly affected, it corresponds to the actual age of the child. **Conclusion.** The resulting mutation is sporadic, which means that it is not related to heredity and cannot be predicted. In progeria, only point therapy is possible, directly targeting the emerging symptoms in the various body systems as well as their organs. Therapy is a complex approach, including medication, diet, and physiotherapy.

Keywords: Hutchinson-Gilford syndrome, progeria, premature aging, gene mutation, Lamin A, progerin accumulation, sporadic mutation, LMNA gene.

ВВЕДЕНИЕ

По статистике на 2023 год в организмах 196 детей из 50 странах проявлялись признаки раннего старения, внешне они напоминали пожилых людей. Виной этому случайная генная мутация, вызывающая изменение внешнего вида человека [1].

Впервые заболевание описал английский врач Dr. Jonathan Hutchinson в 1886 году. Позднее клинико-морфологические признаки этой патологии были изучены Dr. Hastings Gilford. Он же ввел термин «прогерия» [10].

Синдром Хатчинсона – Гилфорда (Прогерия, Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome) – это редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования.

Этиологический фактор: аутосомно-доминантная одиночная, спонтанная мутация, протекающая в гене LMNA, синтезирующем Lamin A. Она приводит к появлению и накоплению прогерина. Белок Ламин А — это основа для ядра клетки. Появление прогерина приводит к изменениям в ядре, что запускает механизм старения и развитие прогерии. Интересно, что прогерин встречается не только у больных прогерией детей, но и у людей пожилого возраста. Значит понимание процессов, протекающих в организме при прогерии, открывает человеку возможности для изучения естественного процесса старения [2].

Распространенность синдрома Хатчинсона-Гилфорда составляет 1:20 млн. человек или 1:4 млн. новорожденных. При этом риск патологии равновероятен у обоих полов [3].

Цель исследования - дать краткий и емкий обзор результату спорадической мутации в гене LMNA, синдрому Хатчинсона-Гилфорда.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы такие методы исследования, как причинно-следственный анализ, анализ литературных источников.

В качестве материалов исследования авторы опирались на статьи сайтов: elibrary.ru; e.lanbook.com и фундаментальную литературу по изучаемой теме.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнив материалы из разных источников, можно выделить следующие характеристики патологии.

Патогенез

В большинстве случаев прогерия вызвана патогенными изменениями в структуре гена LMNA. Патогенный ген приводит к сдвигу открытой рамки считывания [2]. В результате появляется белок прогерин (аномальный Ламин А), который имеет фарнезилированный «хвост» [3,4]. В норме зрелый Ламин А, продукт альтернативного сплайсинга гена LMNA, образуется из преламина А. Затем протеаза ZMPSTE24 отщепляет фарнезилированный С-концевой пептид. При прогерии в экзоне 11 патогенные варианты приводят в действие криптогенный сайт сплайсинга, вызывая делецию 50 аминокислотных оснований белка предшественника. Делеция влияет на сайт для присоединения протеазы ZMPSTE24 С-концевого пептида, следовательно, протеаза не присоединяется к С-концу, не происходит «отсечения» фарнезилированного С-концевого пептида. Накапливается фарнезилированный прогерин (рис. 1) [3]. Фарнезилированный «хвост» приводит к изменениям функций белка и аномалиям в ядре. Возникают: экспрессия ядерных генов, дисфункция митохондрий, дефекты реакций матричного синтеза. Укорочение теломер происходит значительно быстрее, ядра сильно деформируются, ядерная пластинка утолщается, нарушается структура хроматина [2]. Пролиферация клеток усиливает морфологические изменения в ядре [2]. При которых отмечается накопление прогерина, закрепление Ламин А на ядерной ламине [3]. Вследствие возрастает жесткость ядерной мембраны фибробластов, что приводит к уменьшению устойчивости клеток; это объясняет изменения в тканях, подвергающихся большой механической нагрузке [2,5].

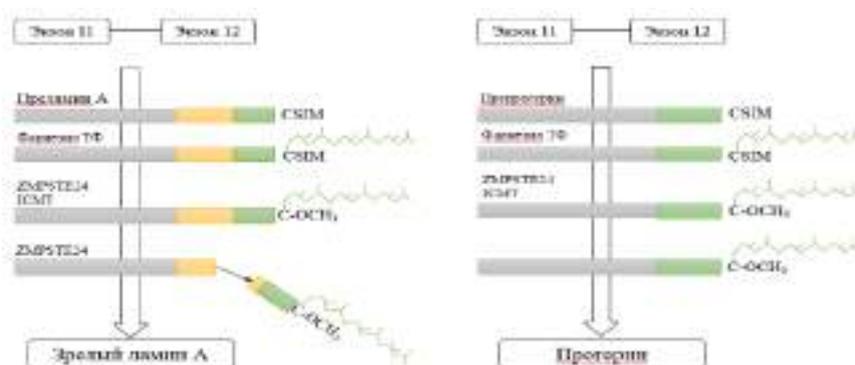


Рис. 1 Процессинг гена LMNA с образованием Ламина А (норма) и с образованием прогерина (прогерия)

Клиническая картина представляет собой симптомы раннего старения. Основные изменения касаются тканей экто-мезенхимального происхождения.

У большинства новорожденных симптомы слабо выражены. Это объясняется сниженной экспрессией прогерина в малодифференцированных клетках эмбриона [6]. В полной мере признаки проявляются при достижении порогового уровня накопления прогерина, к первому году жизни [7]. Наблюдается: задержка развития массы тела и роста ребенка; возникновение крупных гематом волосистой части головы; развитие тотальной алопеции; появление лоснящейся, сухой, тонкой кожи, местами склеродермоподобной; периоральный цианоз [8]. Также выделяют аномалии дыхательных путей: высоко поднятое нёбо, сниженная гибкость и подвижность шеи и височно-нижнечелюстных суставов [9].

С возрастом слюнные и потовые железы атрофируются, исчезает подкожно-жировой слой (за исключением лобковой области), также появляется точечная пигментация кожи [9]. Исчезновение подкожно-жировой клетчатки влечет за собой изменения стопы, аномалии кожи, дистрофию ногтей, контрактуры суставов. Как следствие появляются мозоли, волдыри, дискомфорт в пятках и неспособность ходить по твердым поверхностям [12]. Формируются краниофациальные изменения: микрогнатия, выступающие глаза, оттопыренные уши, клювовидный нос (из-за потери подкожно-жировой клетчатки) [9]. В результате микрогнатии обструктивное апноэ во сне увеличено [11]. Проявляются множественные аномалии зубов: прорезывание с задержкой, раннее выпадение, скрученность, образование двойного зубного ряда, гиподонтия, анкилоглоссия, агенезия постоянных зубов, малокклюзия, гингивит, заболевания пародонта, локализованная рецессия десны. Часто наблюдаются: заболевания десен, несоответствие размеров зубов по отношению к длине дуги, аномальное расположение постоянных моляров, недостаточность пространства для зубов [10].

При прогерии наружные гениталии гипоплазированы. Несмотря на недостаток веса у девочек, больных прогерией, в подростковом возрасте начинается менструация, но не формируется стабильный цикл. У одних формируются нерегулярные и легкие кровотечения, у других, напротив, сильные кровопотери, которые могут вызвать анемию [10].

Часто проявляются патологии глаз, такие как сон с приоткрытыми глазами в результате уплотнения кожи и недостатка подкожного жира. Глаза часто слезятся, что вызвано натянутостью кожи и скудностью жировой прокладки глазного яблока. Встречается фотофобия, представляющая собой гиперчувствительность к свету [8].

Ушной хрящ становится менее эластичным при прогерии, и, как следствие, гиперчувствительным к давлению [8]. Часто при синдроме Хатчинсона-Гилфорда появляются проблемы с отложением ушной серы. Сера сухая, легко прилипает к стенке слухового прохода в области костно-хрящевое соединения [10]. У больных детей наблюдается умеренная, легкая потеря слуха на низких частотах; тугоухость. Потеря слуха не всегда двусторонняя и симметричная. Нередко диагностируется повышение или отсутствие рефлексов мышц среднего уха [8].

Аномалии костей и суставов прогрессируют в скелетную дисплазию, отмечается: гипоплазия ключиц, истончение длинных трубчатых костей и ребер, увеличение локтевых и

коленных суставов, акроостеолит, диспластический коксартроз, поражение гиалинового хряща тазобедренных суставов [11,12,13,14]. Движения в коленном суставе ограничены. Длина подколенной ямки сохраняется. В раннем возрасте наблюдается фиксация субтазального сустава в эверсии. При ходьбе отмечается приземистость в сагиттальной плоскости [12,14]. До 9 лет возможно расширение швов черепа, истончение костей свода, персистирование передних и задних родничков. В следствие увеличения костных выступов, резорбции дистальных фаланг пальцев использование верхних конечностей ограничено. Наблюдается асимметрия и снижение силы верхних конечностей, ухудшение мелкой моторики, нарушение зрительно-моторной интеграции и зрительного восприятия [13,15].

Главной причиной смерти при прогерии являются сердечно-сосудистые осложнения [3]. Развитие атеросклероза влечет за собой ишемию миокарда, инфаркт миокарда и инсульт [16,17]. Фиброз сосудистой стенки приводит к ригидности сосудистого русла, формированию гипертензии [8]. Наиболее ранние кардиальные проявления: диастолическая дисфункция левого желудочка, позднее проявляется дисфункция клапанов, кальцификация сосудов, увеличение миокарда левого желудочка, формирование систолической дисфункции, сопровождающееся симптомами коронарной недостаточности. На более поздних этапах кальцификация митрального и аортального клапанов с обструкцией обычно сопровождается гипертрофией желудочков и увеличением предсердий [18]. Судороги, односторонняя слабость и головные боли могут быть предшественниками транзиторной ишемической атаки или инсульта [19].

Головной мозг не поражается. Неврологические проявления (головные боли, мышечная слабость, спазмы) — это результат ухудшения кровообращения в головном мозге и пониженной васкуляризации [19]. Пациенты с прогерией когнитивно типичны для своего возраста: их речь соответствует возрасту [10].

Диагностика заболевания

Основа диагностики - лабораторное исследование гена LMNA. Для наиболее встречаемой формы прогерии характерна замена нуклеотида С-Т в позиции 1824 гена и G-A в позиции 1822 гена, при пенетрантности – 100% [13,14].

Одним из методов диагностики является обследование внешнего вида. Отмечают основные клинические проявления: алопеция, истончение кожи, гипоплазия ногтей, утрата подкожного жира [13,14]. Однако перед тем, как точно диагностировать заболевание необходимо провести лабораторное исследование [10].

Важную роль в диагностике прогерии играет инструментальное исследование. На УЗИ крупных сосудов отмечают фиброз стенок сосудов и их ригидность. УЗИ сердца позволяет диагностировать преждевременные изменения в миокарде: диастолическую дисфункцию, гипертрофию, поражение клапанов [8,18]. ЭКГ демонстрирует увеличение зубца QT, что является признаком транзиторной ишемии миокарда и перенесенных инфарктов [18]. Эхокардиограмма диагностирует диастолическую дисфункцию левого желудочка [8]. На УЗИ суставов выявляются дисплазия, эрозия хряща. При КТ и денситометрии отмечается остеопения [15]. Дополнительно проводят аудиограмму, позволяющую диагностировать низкочастотную кондуктивную тугоухость; тимпанометрию - для оценки работы среднего уха [12]. Пиковое давление и физический объем слухового прохода в норме. Отклонения соответствуют снижению статической податливости, и расширению барабанной перепонки [8].

При биохимическом исследовании можно выявить увеличение экскреции гиалуриновой кислоты в моче, являющуюся биомаркером старения, и снижение клеточного роста, в результате подавления митотической активности [10].

Терапия

При синдроме Хатчинсона – Гилфорда целью лечения является повышение качества жизни за счёт устранения клинических проявлений.

Недостаток массы и роста корректируется применением рекомбинантного гормона роста, диетой с повышенной калорийностью и содержанием белка, питанием (частые приемы пищи малыми порциями) [11, 20].

У детей больных прогерией особое место занимает гигиена рта для профилактики кариеса, пародонтоза [11]. Рекомендуется использование фторсодержащих зубных паст [11]. Возможно удаление здоровых зубов при их скручивании, неправильном прорезывании [11].

Применение бисфосфонатов корректирует нарушение водно-солевого баланса костей [11]. При повышении уровня холестерина и триглицеридов используют препараты – статины [20]. При подозрении на ТИА (транзиторная ишемическая атака) или инсульт как правило используют поддерживающую терапию. Применяют дополнительный кислород, а для улучшения состояния гидратации - внутривенное введение жидкостей [1].

Гиперчувствительность глаза лечат интраконъюнктивально в соответствии с рекомендациями офтальмолога [8]. Для лечения кардиоваскулярных проявлений применяют антигипертензивные, противосудорожные препараты, антикоагулянты, а также препараты для лечения сердечной недостаточности [3].

Для облегчения боли в опорно-двигательном аппарате используют: физиотерапию, ортопедическую коррекцию, кинезиотерапию, ЛФК, плавание, что влияет на эластичность мышц, подвижность суставов, амплитуду движений [11]. Слабую боль в суставах может облегчить применение анальгетиков, при более серьезных проблемах следует обратиться к ортопеду [1].

Часто подросткам с обильными менструальными кровотечениями назначают противозачаточные таблетки в небольшой дозировке, которые уменьшают или останавливают кровотечение [10].

В качестве иммуносупрессоров применяют рапамицин, уменьшающий содержание прогерина, восстанавливающий форму ядра, и сульфорафан, активизирующий аутофагию и элиминацию прогерина [20]. Применение витамина А увеличивает транскрипцию Ламина А, снижает синтез прогерина в фибробластах, что уменьшает возрастные изменения [10].

Для коррекции мелкой моторики применяют трудовую терапию. Она позволяет развить физические показатели, функциональные, координационные, визуально-моторные навыки, что улучшает приспособленность к жизни больных [11].

ОБСУЖДЕНИЕ

Изучив достаточный объем материала по теме, представленной в данной работе, стоит отметить, что заболевание не является наследственным, а значит, не может быть спрогнозировано при планировании беременности. На данный момент состояние при синдроме Хатчинсона - Гилфорда можно только относительно стабилизировать различными методами, включая прием медикаментозных препаратов, но ни одна современная терапия не приведет к полному выздоровлению. Однако существуют фонды по борьбе с прогерией, которые уже проводят исследования и первые клинические испытания лекарств. Эти открытия не только помогут людям, страдающим синдромом Хатчинсона-Гилфорда, но и будут полезны при лечении людей с патологиями сердечно-сосудистой системы.

В современном мире проводятся научные семинары, посвященные синдрому Хатчинсона-Гилфорда. На них ученые и клиницисты всего мира обмениваются опытом, новейшими данными. Одновременно с этим формируются банки тканей и клеток, предоставляющие биоматериал для исследований. Создаются медицинско-исследовательские базы данных, в которых собрана информация о больных всего мира. Существует международный регистр прогерии, включающий в себя проверенную информацию о людях, живущих с прогерией, что обеспечивает быстрое распространение актуальной информации, которая может принести пользу детям. Изучение действия прогерина на организм важно не только для помощи страдающим от прогерии детям, но и для изучения естественного процесса старения.

ВЫВОДЫ

1. HGPS: синдром Хатчинсона – Гилфорда – это редко встречающаяся патология, распространенная во всем мире.

2. Возникающие изменения в гене LMNA приводят к нарушениям опорно-двигательного аппарата, эктодермальных покровов, сердечно-сосудистой системы. Вызывают преждевременное старение и сопутствующие ему заболевания, которые приводят к гибели человека. Основной причиной смерти являются болезни сердца, свойственные пожилым людям (артериосклероз).

3. Мозговая деятельность больных не страдает, несмотря на значительные физиологические изменения организма. Умственное развитие детей соответствует их биологическому возрасту.

4. Клиническая картина проявляется с первого года жизни, что позволяет рано диагностировать данное заболевание и начать борьбу с симптомами для максимально возможного повышения уровня и продолжительности жизни. Наиболее точным и эффективным методом диагностирования прогерии является метод диагностического тестирования. Этот метод значительно снижает риски постановки ошибочного диагноза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Gordon, L. B. Mission: to Discover Treatments and the Cure for Progeria and its Aging-related Disorders, Including Heart Disease / L. B. Gordon, S. Berns // Progeria Research Foundation. – 2023. – Vol. 3. – P.1-2.
2. Goldman, R. D. Accumulation of mutant lamin A causes progressive changes in nuclear architecture in Hutchinson–Gilford progeria syndrome / R. D. Goldman, D. K. Shumaker, M. R. Erdos // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 2004. – Vol. 101, № 24. – P.8963-8968.
3. Gonzalo, S. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome: A premature aging disease caused by LMNA gene mutations / S. Gonzalo, R. Kreienkamp, P. Askjaer // Ageing Research Reviews. – 2017. – Vol. 33. – P.18-29.
4. Nuclear lamins: Structure and function in mechanobiology / A. Vahabikashi, S. A. Adam, O. Medalia, R. D. Goldman // APL Bioengineering. – 2022. – Vol. 6, № 1. – P. 110-115.
5. Prokocimer, M. Hutchinson-Gilford progeria syndrome through the lens of transcription / M. Prokocimer, R. Barkan, Y. Gruenbaum // Aging Cell. – 2013. – Vol. 12, № 4. – P. 533-543.
6. Zhang, J. A human iPSC model of Hutchinson Gilford Progeria reveals vascular smooth muscle and mesenchymal stem cell defects / J. Zhang, Q. Lian, G. Zhu // Cell Stem Cell. – 2001. – Vol. 8, № 1. – P.31-45.
7. Kreienkamp, R. Vitamin D receptor signaling improves Hutchinson-Gilford progeria syndrome cellular phenotypes / R. Kreienkamp, M. Croke, M. A. Neumann // Oncotarget. – 2016. – Vol. 7, № 21. – P. 30018-30031.
8. Merideth, M. A. Phenotype and course of Hutchinson-Gilford progeria syndrome / M. A. Merideth, L. B. Gordon, S. Clauss // New England journal of medicine. – 2008. – Vol. 358, № 6. – P.592-604.
9. Domingo, D. L. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: oral and craniofacial phenotype / D. L. Domingo, M. I. Trujillo, S. E. Council // Oral Diseases. – 2009. – Vol. 15, № 3. – P.187-195.
10. Фофанова, О. В. Синдром Гетчинсона-Гилфорда (прогерия) / О. В. Фофанова // Проблемы эндокринологии. — 1995. — Т. 41. — № 4. — С. 24-26.
11. Gordon, L. B. The Progeria Handbook. A guide for families and health providers of children with progeria / L. B. Gordon // The Progeria Research Foundation. – 2022. – Vol. 3. – P.1-102.
12. Gordon, C. M. Hutchinson-Gilford progeria is a skeletal dysplasia / C. M. Gordon, L. B. Gordon, B. D. Snyder // Journal of Bone and Mineral Research. – 2011. – Vol. 26, № 7. – P.1670-1679.
13. Gordon, L. B. Hutchinson-Gilford Progeria Syndrome / L. B. Gordon, W. T. Brown, F. S. Collins // National Library of Medicine. – 2003. – Vol. 2. – P. 50-56.
14. Hutchinson-gilford progeria syndrome; HGPS / M. S. Ahmed, S. Ikram, N. Bibi, A. Mir // National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information. — 2018. — Vol. 55, № 5. — P.4417-4427.
15. Cleveland, R. H. A prospective study of radiographic manifestations in Hutchinson-Gilford progeria syndrome / R. H. Cleveland, L. B. Gordon, M. E. Kleinman // Pediatric Radiology. – 2012. – Vol. 42, № 9. – P. 1089-1098.
16. Reduced adiponectin and HDL cholesterol without elevated C-reactive protein: clues to the biology of premature atherosclerosis in Hutchinson Gilford progeria syndrome / L. B. Gordon, I. A. Harten, M. E. Patti, A. H. Lichtenstein // The Journal of Pediatrics. – 2005. – Vol. 146, № 3. – P.336-341.
17. Silvera, V. M. Imaging characteristics of cerebrovascular arteriopathy and stroke in Hutchinson-Gilford progeria syndrome / V. M. Silvera, L. B. Gordon, D. B. Orbach // American Journal of Neuroradiology. — 2013. — Vol. 34, № 5. — P.1091-1097.
18. Prakash, A. Cardiac abnormalities in patients with Hutchinson-Gilford progeria syndrome / A. Prakash, L. B. Gordon, M. Kleinmann // JAMA Cardiology. — 2018. — Vol. 3, № 4. — P.326-334.
19. Ullrich, N. J. Chapter 18 — Hutchinson-Gilford progeria syndrome / N.J. Ullrich, L.B. Gordon // Handbook of Clinical Neurology. — 2015. — № 132. — P.249-264.
20. Brown, K. T. Hutchinson-Gilford progeria syndrome: a clinical case / K. T. Brown // American Journal of Neuroradiology. — 1992. — Vol. 55, № 6. — C.1222-1224.

Сведения об авторах

Я.Р. Бикрёва* - студентка педиатрического факультета

Е.В. Дюдя - студентка педиатрического факультета

Ю.Е. Катырева-ассистент кафедры

Information about the authors

Y.R. Bikreva* - student of Pediatric Faculty

E.V. Dyudya - student of Pediatric Faculty

Y.E. Katyreva - Department assistant

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

bikrevayana@mail.ru

УДК 616.5-002.2

ИММУННАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Боковой Вячеслав Дмитриевич, Десятова Мария Анатольевна, Коротков Артем Владимирович, Макеев Олег Германович

Кафедра медицинской биологии и генетики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Согласно современным исследованиям, атопический дерматит является мультифакторным заболеванием, патогенез которого связан как с мутациями в генах, кодирующих структурные белки эпидермиса, так и с эпигенетическими изменениями экспрессии генов, в частности, снижением экспрессии гена *IFN-gamma*. Общепринятые методы лечения повреждений кожи при атопическом дерматите позволяют достичь ремиссии, но не полного излечения. **Цель исследования** – разработать эффективный метод иммунотерапии атопического дерматита, с минимизацией побочных эффектов. **Материал и методы.** Получение экзосом из мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток крыс, трансфицированных плазмидным вектором, несущим в качестве полезного ген *IFN-gamma*. Экзосом наносили на поврежденную поверхность кожи крыс на модели атопического дерматита. **Результаты.** Спустя 9 суток наблюдалась нормализация структуры участков поврежденной кожи. Последующее наблюдение не выявило обострения заболевания у подопытных животных в течение 2 месяцев. **Выводы.** Применение генно-модифицированных экзосом для терапии поврежденной поверхности кожи позволяет рассматривать данный метод в качестве перспективного для наружной терапии атопического дерматита.

Ключевые слова: атопический дерматит, эпидемиология, генетика, эпигенетика.

THE IMMUNE COMPONENT IN THE PATHOGENETIC THERAPY OF ATOPIC DERMATITIS

Bokovoy Vyacheslav Dmitrievich, Desyatova Maria Anatolievna, Korotkov Artem Vladimirovich, Makeev Oleg Germanovich

Department of Medical Biology and Genetics

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. According to modern research, atopic dermatitis is a multifactorial disease, the pathogenesis of which is associated with both mutations in genes encoding structural proteins of the epidermis and epigenetic changes in gene expression, particularly a decrease in the expression of the *IFN-gamma* gene. Conventional methods of treating skin lesions in atopic dermatitis allow for remission, but not complete cure. **The aim of the study** is to develop an effective method of immunotherapy for atopic dermatitis, minimizing side effects. **Material and methods.** Preparation of exosomes from multipotent mesenchymal stromal cells of rats transfected with a plasmid vector carrying the *IFN-gamma* gene as a useful one. A suspension of exosomes was applied to the damaged surface of the skin of rats on a model of atopic dermatitis. **Results.** After 9 days, normalization of the structure of the damaged skin areas was observed. Follow-up did not reveal an exacerbation of the disease in experimental animals for 2 months. **Conclusion.** The use of genetically modified exosomes for the treatment of damaged skin surface makes it possible to consider this method as promising for the external therapy of atopic dermatitis.

Keywords: atopic dermatitis, epidemiology, genetics, epigenetics.

ВВЕДЕНИЕ

Атопический дерматит (АтД) является основным хроническим часто рецидивирующим воспалительным заболеванием кожи. Заболевание сопровождается зудом и экзематозными поражениями кожи [1]. В последнее время повсеместно наблюдается быстрый рост