

О.С. Ельцов – кандидат химических наук, доцент, заведующий лабораторией комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов ЦКП УрФУ

Information about the authors

M.D. Tokhtueva – Research Engineer of the Laboratory of Primary Bioscreening, Cellular and Gene Technologies of the Scientific, Educational and Innovation Center of the Chemical and Pharmaceutical Technologies, Institute of Chemical Technology, UrFU, Postgraduate student of the Department of Analytical Chemistry of the Institute of Chemical Technology, UrFU

V.V. Melekhin – Candidate of Science (Medicine), Associate Professor, Head of the Laboratory of Primary Bioscreening, Cellular and Gene Technologies, Associate Professor of the Department of Medical Biology and Genetics of the Ural State Medical University

A.V. Paramonova – Laboratory Assistant-Researcher of the Laboratory of Primary Bioscreening, Cellular and Gene Technologies, Student of the Institute of Chemical Technology, UrFU

A.E. Chernysheva – M.S. student of the Institute of Chemical Technology, UrFU. Researcher of FSRIVI “Virome” Rospotrebnadzor

V.M. Abramov – Postgraduate student of the Department of Organic Synthesis Technology of the Institute of Chemical Technology, UrFU

O.S. Yeltsov – Candidate of Sciences (Chemical), Associate Professor, Head of the Laboratory of Integrated Research and Expert evaluation of Organic Materials of Center of Shared Use, UrFU

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**

maria.tokhtueva@urfu.ru

УДК: 616.5-002.2

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Тренина Анна Евгеньевна, Гаврилов Денис Сергеевич

Кафедра медицинской биологии и генетики

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В данном литературном обзоре используются материалы из отечественных и зарубежных источников, посвященных генетическим аспектам атопического дерматита. Анализ научных публикаций свидетельствует о важности дальнейшего изучения генетических причин появления данного заболевания для усовершенствования существующих и разработки новых методов лечения. **Цель исследования** - изучить влияние генетических факторов на появление атопического дерматита и рассмотреть перспективные методы лечения, влияющие на экспрессию генов. **Материал и методы/ elibrary.ru, Google Академия, MedUniver.** **Результаты.** Сравнив материалы из разных источников, необходимо выделить: изменения в генах, способствующих повышению секреции IgE (как основополагающего фактора всех атопий) и изменения комплекса генов эпидермальной дифференцировки. На течение атопического дерматита влияют генетические факторы и факторы окружающей среды через эпигенетические механизмы. Их изучение может помочь в разработке новых перспективных методов лечения. **Выводы.** Ведущую роль в появлении атопии как таковой играет сегмент 5q23-35, кодирующий выделение Th2-клетками различных цитокинов. Способствуют развитию атопического дерматита мутации комплекса генов, находящихся на коротком плече 21 хромосомы, отвечающих за эпидермальную дифференцировку. Особое внимание стоит уделить дальнейшим научным исследованиям различных мутаций гена филагрина, отличающихся в разных популяциях, из-за его способности к запуску «атопического марша».

Ключевые слова: атопический дерматит, генетические аспекты, аллергия, филагрин, цитокины, кожа, Т-клетки.

GENETIC ASPECTS OF ATOPIC DERMATITIS

Trenina Anna Evgenevna, Gavrilov Denis Sergeevich

Department of Medical Biology and Genetics

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. This literature review uses materials from domestic and foreign sources devoted to the genetic aspects of atopic dermatitis. The analysis of scientific publications indicates the importance of further studying the genetic causes of this disease in order to improve existing and develop new treatment methods. **The aim of the study** is to study the influence of genetic factors on the appearance of atopic dermatitis and to consider promising treatment methods that affect gene expression. **Material and methods.** elibrary.ru, Google Academy. **Results.** Comparing materials from different sources, it is necessary to identify: changes in genes that promote increased IgE secretion (as the fundamental factor of all atopias), for which segment 5q23-35 is responsible, and changes in the complex of epidermal differentiation genes

located on the short arm of chromosome 21. The course of atopic dermatitis is influenced by genetic and environmental factors through epigenetic mechanisms. Their study can help in the development of new promising treatments. **Conclusion.** The 5q23-35 segment, encoding the release of various cytokines by Th2 cells, plays a leading role in the appearance of atopy as such. Mutations of a complex of genes located on the short arm of chromosome 21 responsible for epidermal differentiation contribute to the development of atopic dermatitis. Special attention should be paid to further scientific studies of various mutations of the filaggrin gene, which differ in different populations, due to its ability to launch an «atopic march».

Keywords: atopic dermatitis, genetic aspects, allergy, filaggrin, cytokines, skin, T-cells.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения с 2001 по 2010 год число людей с гиперчувствительностью организма к неинфекционным веществам окружающей среды увеличилось на 20%. ВОЗ утверждает, что данная тенденция будет продолжаться и в дальнейшем, а к 2025 году количество человек, страдающих аллергическими заболеваниями, достигнет 50% от всего населения Земли. В настоящее время в России, исходя из докладов Института иммунологии РФ, различные формы аллергии встречаются у 17-30% населения. Наиболее распространенным, особенно в детской популяции [1], аутоиммунным мультифакториальным заболеванием является атопический дерматит. Это гетерогенное заболевание, патогенез которого связан с мутациями генов, кодирующих структурные белки эпидермиса, а также генов, регулирующих врожденные и приобретенные иммунные ответы на действие факторов окружающей среды. На территории Российской Федерации распространенность АД в зависимости от региона составляет от 6,2 до 15,5% [2].

Цель исследования - изучить влияние генетических факторов на появление атопического дерматита и рассмотреть перспективные методы лечения, влияющие на экспрессию генов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ: elibrary.ru, Google Академия, MedUniver

РЕЗУЛЬТАТЫ

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

Генетические аспекты атопического дерматита.

Атопический дерматит (АД) - мультифакториальное аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением, сухостью и зудом кожи из-за изменения ее pH в щелочную сторону, дефицитом липидов, трансэпидермальной потерей влаги и нарушением микробиома. Не отрицая влияния факторов окружающей среды: синтетических моющих средств, механических повреждений, низкой влажности воздуха, перепадов температур, низкого качества воды [3], стоит отметить, что ведущую роль в появлении атопического дерматита играют генетические факторы.

Известные на сегодняшний день гены, определяющие развитие атопического дерматита, можно разделить на следующие группы: 1) гены, влияющие на функцию эпидермального барьера, 2) гены кодирующие продукцию кератиноцитами биологически активных веществ [интерлейкинов (ИЛ-25 и ИЛ-33), тимусного стромального лимфопоэтина], 3) гены влияющие на врожденный и адаптивный иммунный ответ, 4) гены, регулирующие метилирование дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (ген KIF3A), 5) гены, регулирующие метаболизм эрго и холекальциферола и синтез рецепторов к кальцитриолу (гены CYP27A1, CYP2R1, VDR) [4].

Ген филагрина и атопический дерматит

Атопический дерматит считается заболеванием с полигенным характером наследования. Во многих источниках ключевую роль в развитии атопического дерматита отводят патологическим вариантам комплекса генов, находящихся на коротком плече 21 хромосомы, отвечающих за эпидермальную дифференцировку: профилагрина, филагрина, хорнеина, филагрина 2, корнулина, трихогиалина, прекурсоров лорикрина, инволюкрина, семейства S100, включающего белки, способные связываться с кальцием [5,6]. Наиболее важным генетическим фактором развития АД считают мутацию гена филагрина, приводящую к нарушению функции эпидермального барьера [7, 8]. Ген филагрина

расположен на хромосоме 1q2, а белок филаггрин, синтез которого он осуществляет, служит основным структурным белком рогового слоя кожи [9]. Около 10% европейцев являются гетерозиготными носителями мутации гена филаггрина, что приводит к 50% снижению экспрессии белка [10]. Филаггрин - кальций-связывающий белок кожи, принимающий участие в кератинизации эпидермиса, образовании кожного барьера (рогового слоя), выполняющего защитную и гигроскопическую функции. На данный момент существует около 60 патогенных вариантов гена филаггрина [5]. Наиболее часто встречающимися его мутациями являются p.R501X и c.2282del4, однако в различных популяциях частота встречаемости мутаций может варьироваться, что говорит о необходимости дальнейшего изучения. Так, исследования, проведенные в РФ, в выборке пациентов с АД выявили частоту делеции c.2282del4, равную лишь 9,1% [6]. Недостаток филаггрина приводит к повышению уровня pH кожи (за счет нарушения работы липид-процессируемых энзимов, способствующих распаду молекул филаггрина на аминокислоты и другие продукты метаболизма, которые являются компонентами натурального увлажняющего фактора кожи, экспрессии и активации сериновых протеаз (из-за полиморфизма в ингибиторах сериновой протеазы SPINK5 и SPK7, а также мутации в белке плотного контакта клаудине-1), что уменьшает способность противостоять инфекционным факторам окружающей среды.

Дефекты гена филаггрина играют одну из ключевых ролей при тяжелом течении атопического дерматита, а также его появлении во младенческом возрасте. Однако они не являются обязательными для формирования данного заболевания.

Особенности иммунного ответа при атопическом дерматите

Важную роль в развитии атопий играет сегмент 5q23-35 5ой хромосомы, кодирующий выделение Th2-клетками следующих цитокинов (ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13 и ГМ-КСФ). Замена цитозина на тимин в положении 589 промоторной области гена ИЛ-4 приводит к появлению необычного сайта связывания фактора транскрипции NF-AT (ядерный фактор активированных Т-клеток), повышению сродства его связывания, усилению транскрипции гена ИЛ-4 и возрастанию продукции IgE. Также описаны мутации гена

рецептора IgE FcεRb, а также рецептора генов, связанных с врожденным (NOD1, NOD2 и TLR2, -4 и -9) и приобретенным (IL-4, -5, -9, -10, -12, -13, -18, -31 и TSLP) иммунитетом.

В развитии патологического иммунного ответа при атопическом дерматите большую роль играют Т-хелперы, в основном Th2 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-19, IL-31 и CCL18) и Th17 (IL-17) – у детей; Th2 и Th22 (IL-22) – у взрослых. В хроническую стадию заболевания Th2 переходит на Th1-иммунный ответ [11]. Ключевые цитокины, вовлеченные в патофизиологические механизмы АД, — ИЛ-4, -13, -31, -33 и интерферон γ, которые для передачи сигнала используют сигнальную систему JAK/STAT, в том числе семейство янускиназы-1 (JAK-1) [12]. Th 2 типа способствуют выработке IgE, кожного лимфоцитарного антигена, хемокинов и липидных хемотактических рецепторов, усиливающих воспалительный процесс и способствующих развитию аллергической реакции. В отдельных публикациях также говорится о генах, кодирующих алармины, продуцируемые кератиноцитами IL-33, IL-25, о STAT-6, факторе регуляции интерферона 2 (IRF2), Toll-подобном рецепторе 2 (TLR2), высокоаффинном гене рецепторе IgE (FcεRI) α, тимусном стромальном лимфопоэине TSLPR и его рецепторах (IL-7R и TSLPR) [13], приводящих к увеличению pH эпидермиса и уменьшению противомикробной резистентности. Эксперименты показали, что при повышенном содержании цитокинов IL-4 и IL-13 (присутствующих во всех возрастных группах), наблюдается снижение секреции белков филаггрина, инволюкрина, лорикрина даже при отсутствии генетической мутации [14].

Эпигенетические механизмы развития атопического дерматита

К таким механизмам можно отнести метилирование ДНК (ген KIF3A) [13], модификацию гистонов, влияние микрорибонуклеиновой кислоты на экспрессию генов [15, 16, 17]. На сегодняшний день доказано, что особую роль на развитие атопического дерматита оказывают микроРНК: miR-124, miR-143, miR-26, 182 miRNA, hsa-miR-148b, hsa-miR-152 и

hsa-miR-324 [11]. Поиск новых микроРНК, встречающихся у больных с атопическим дерматитом продолжается.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время в терапии АтД доминирует персонализированный подход [18, 19], учитывающий генотип, эндотип и фенотип заболевания. Целью терапии является снятие воспаления и установление стойкой ремиссии. Так как в нашей статье не стояла задача описания современных методов лечения АтД, то мы ограничимся лишь перечислением подходов к его лечению. В терапии АтД используют: 1) эмолиенты (смягчающие средства), 2) глюкокортикоиды, 3) ингибиторы кальциневрина, 4) иммуносупрессоры, цитостатики, 5) генно-инженерные биопрепараты, 6) стволовые клетки [20]. В дополнении к этому хочется отметить, что перспективным направлением является разработка лекарственных средств, усиливающих секрецию филаггрина. Например, в настоящее время в некоторых лекарственных средствах используется активное вещество, состоящее из неомыляемых фракций растительных масел и липидной фракции энтомофильной пыльцы, воздействующее на рецептор, активируемый пролифератором пероксисом - филагринол. Оно стимулирует синтез профилаггрина и повышает активность фермента аденозинтрифосфатазы, который способствует преобразованию профилаггрина в филаггрин. Доступные в настоящее время методы лечения атопического дерматита позволяют достичь ремиссии, но не добиться полного излечения.

ВЫВОДЫ

1. Известно более 70 генов, ассоциированных с развитием АтД.
2. Основным генетическим фактором развития АтД считают мутацию гена филаггрина, приводящую к нарушению эпидермального барьера.
3. Ведущую роль в появлении атопии играет сегмент 5q23-35, кодирующий выделение Th2-клетками различных цитокинов, а также мутации гена рецептора IgE FcεRb и рецепторов генов врожденного и приобретенного иммунитета.
4. На течение атопического дерматита влияют как генетические факторы, так и факторы окружающей среды, действие которых реализуется через эпигенетические механизмы. Их изучение помогает разработать новые перспективные методы лечения данного заболевания.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Беляева, Л.М. Современные подходы к терапии и профилактике атопического дерматита у детей / Л.М. Беляева, Н.В. Микульчик // Медицинские новости. - 2020. - №6. - С. 37-42.
2. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России. Клинические рекомендации «Атопический дерматит у детей». - 2016. - 60 с. -
3. Жиемуратова, Г.К. Иммунологические механизмы защиты кожи / Г.К. Жиемуратова, Г.У. Жанабаева, С.С. Отекеева // Бюллетень науки и практики. - 2020. - Т.6, №5. - С. 147-152.
4. Genetic and epigenetic aspects of atopic dermatitis / B. Nedoszytko, E. Reszka, D. Gutowska-Owsiak [et al.] // Int J Mol Sci. - 2020. - 21(18):6484. DOI: 10.3390/ijms21186484.
5. Дефект филаггрина при атопическом дерматите: современные методы коррекции / Н.Н. Мурашкин, Л.А. Опрятин, Р.В.Епишев [и др.] // Вопросы современной педиатрии. - 2022. - №21(5). - С.347-351.
6. Мутации гена филаггрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей / С.В. Левашева, Э.И. Эткина, Л.Л. Гурьева [и др.]. - Текст : электронный // Lvrach.ru Медицинский научно-практический портал. - 2016. - URL: <https://www.lvrach.ru/2016/01/15436375>
7. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis / CN Palmer, AD Irvine, A Terron-Kwiatkowski [et al.] // Nat Genet. - 2006. - 38(4):441-446. DOI: 10.1038/ng1767.
8. Skin barrier in atopic dermatitis: beyond filaggrin / MC Zaniboni, LP Samorano, RL Orfali, V Aoki // An Bras Dermatol. - 2016. - 91(4):472-478. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20164412.
9. Kaufman, BP Atopic dermatitis in diverse racial and ethnic groups. Variations in epidemiology, genetics, clinical presentation and treatment / BP Kaufman, E Guttman-Yassky, AF Alexis // Exp Dermatol. - 2018. - 27(4):340-357. DOI: 10.1111/exd.13514.
10. Irvine, AD, Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases / AD Irvine, WH McLean, DY Leung // N Engl J Med. - 2011. - 365(14):1315-1327. DOI: 10.1056/NEJMra1011040.
11. Kim, J, Pathophysiology of atopic dermatitis: Clinical implications / J. Kim, BE Kim, DYM Leung. // Allergy Asthma Proc. - 2019. - 40(2):84-92. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4202.
12. Guidelines for the management of atopic dermatitis in Singapore / YK Tay, YC Chan, NS Chandran [et al.] // Ann Acad Med Singap. - 2016. - 45(10):439-450. PMID: 27832218.
13. Современные представления о патогенезе, клинико-иммунологических особенностях и новых методах лечения атопического дерматита / О.Г. Макеев, С.Б. Антонова, М.А. Уфимцева М.А. [и др.] // Казанский мед. ж. - 2022. - 103(1).
14. Дрождина, М.Б. Иммунный ответ при атопическом дерматите. Основные патогенетические механизмы и корреляции стабильности в возрастном аспекте. Взаимосвязь с системными процессами дерматологического и недерматологического профиля / М.Б. Дрождина, Е.В. Суслова // Медицинская иммунология. - 2021. - Т.23, №2. - С.237-244.

15. Коничев, А.С., Севастьянова Г.А., Цветков И.Л. Молекулярная биология. Учебник для вузов / А.С, Коничев, Г.А, Севастьянова, И.Л. Цветков. - 2021. - 422 с.
16. Dissanayake, E MicroRNAs in allergic disease / E Dissanayake, Y Inoue // Curr Allergy Asthma Rep. – 2016. - 16(9):67. DOI: 10.1007/s11882-016-0648-z.
17. Histone modifications and their role in epigenetics of atopy and allergic diseases / B Alaskhar Alhamwe, R Khalaila, J Wolf [et al.] // Allergy Asthma Clin Immunol. – 2018. - 14:39. DOI: 10.1186/s13223-018-0259-4.
18. Биологическая терапия среднетяжёлых и тяжёлых форм атопического дерматита в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии / Н.Н. Мурашкин, Л.С. Намазова-Баранова, Л.А. Опрятин [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2020. - 19(6):432–443.
19. Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics / T Czarnowicki, H He, JG Krueger, E Guttman-Yassky // J Allergy Clin Immunol. – 2019. - 143(1):1– 11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.032.
20. Mesenchymal stem cells and atopic dermatitis: A review / SRT Daltro, CS Meira, IP Santos [et al.] // Front Cell Dev Biol. – 2020. - 8:326. DOI: 10.3389/fcell.2020.00326.

Сведения об авторах

А.Е. Тренина* – студент лечебно-профилактического факультета
Д.С. Гаврилов – ассистент кафедры

Information about the authors

A.E. Trenina* – student of the Faculty of Medicine and Prevention
D.S. Gavrilov – Department Assistant

* **Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**
the.trenina.anne@gmail.com

УДК: 616.31-001

ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЯДЕРНЫХ ПАТОЛОГИЙ КЛЕТОК БУККАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ

Турищева Валерия Алексеевна, Мячина Ольга Владимировна, Пашков Александр Николаевич
Кафедра биологии

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»
Минздрава России

Воронеж, Россия

Аннотация

Введение. Табачная зависимость является глобальной проблемой в России и мире. Всемирная организация здравоохранения опубликовала данные, согласно которым на данный момент курильщиками является 22,3% населения Земли или же 1,3 миллиарда человек. Наибольший контакт с компонентами сигаретного дыма имеет слизистая оболочка полости рта и верхние дыхательные пути, следовательно, эпителиоциты, локализованные в данных местах, получают значительную токсическую нагрузку. В ротовой полости в результате длительного курения снижается неспецифическая резистентность слизистой и возникает ряд патологических изменений, например: лейкоплакия Таппейнера, никотиновый лейкокератоз языка, подслизистый фиброз и так далее. **Цель исследования** - изучение процентного содержания клеток буккального эпителия с имеющейся ядерной патологией у курильщиков с разным стажем и у людей, не имеющих табачной зависимости. **Материал и методы.** Произведен анализ 43 соскобов буккального эпителия курящих и некурящих людей. В каждой пробе проанализирована 1000 клеток. **Результаты.** При сравнении контрольной и исследуемой группы обнаружено, что количество клеток с микроядрами, протрузиями и надсечками ядра, кариолизисом, кариорексисом и кариопикнозом у людей с табачной зависимостью значительно превышает аналогичные показатели у людей без зависимости. Причем обнаруженные изменения зависят не только от стажа курения, но и от количества суточного употребления табака. **Выводы.** Полученные в ходе исследования данные говорят о значительном влиянии компонентов табака на генетический гомеостаз клеток ротовой полости. Нарушения в структуре ядра приводят к значительным метаболическим нарушениям, что в конечном итоге отражается на функциональной активности клетки и приводит к снижению барьерной и защитной функции эпителия и развитию патологий.

Ключевые слова: курение, микроядерный тест, ядерные патологии, микроядро, здоровье ротовой полости, кариопикноз, кариолизис, кариорексис, табачная зависимость.

INFLUENCE OF SMOKING ON THE APPEARANCE OF NUCLEAR PATHOLOGIES OF BUCCAL EPITHELIUM CELLS

Turishcheva Valeria Alekseevna, Myachina Olga Vladimirovna, Pashkov Alexander Nikolaevich
Department of Biology

Voronezh State Medical University named after. N. N. Burdenko
Voronezh, Russia