

## ИЗМЕНЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ХЕМОКИНА RANTES/CCL5 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ТЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА

Кибалина И.В.<sup>1</sup>, Фефелова Е.В.<sup>1</sup>, Цыбиков Н.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита, e-mail: i\_kibalina@mail.ru

Атопический дерматит – хронический дерматоз мультифакторной природы с доминирующим значением иммунных нарушений и генетических факторов. На сегодняшний день по данным современных литературных источников имеется мало информации о роли хемокина RANTES/CCL5 в патогенезе заболевания. Нами исследован уровень данного хемокина в сыворотке крови у подростков и взрослых, страдающих атопическим дерматитом. Забор крови у пациентов осуществлялся в периоды обострения и ремиссии. Исследование проводилось методом проточной цитофлуориметрии с применением панели The LEGEND plex™ Human Proinflammatory Chemokine Panel (13-plex) в соответствии с протоколом производителя. У пациентов с атопическим дерматитом концентрация RANTES/CCL5 превышает показатели здоровых добровольцев. Выявлена взаимосвязь между распространенностью кожного процесса и концентрацией хемокина RANTES/CCL5 в сыворотке крови. При распространенной форме атопического дерматита уровень RANTES/CCL5 больше, чем при ограниченном кожном процессе. В исследовании показано, что у подростков концентрация хемокина RANTES/CCL5 в сыворотке крови превышает данные, полученные у взрослых, страдающих атопическим дерматитом. В патогенезе атопического дерматита хемокин RANTES/CCL5 является ключевым цитокином, отвечающим за интенсивность воспалительного процесса, возникновение кожного зуда и формирование клинических проявлений дерматоза.

Ключевые слова: атопический дерматит, хемокин, RANTES/CCL5, патогенез, кожный зуд.

## CHANGES IN THE SERUM CONCENTRATION OF THE CHEMOKINE RANTES/CCL5 DEPENDING ON THE STAGE OF THE COURSE OF ATOPIC DERMATITIS

Kibalina I.V.<sup>1</sup>, Fefelova E.V.<sup>1</sup>, Tsybikov N.N.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO «Chita State Medical Academy» Ministry of Health of Russia, Chita, e-mail: i\_kibalina@mail.ru

Atopic dermatitis is a chronic dermatosis of a multifactorial nature with a dominant value of immune disorders and genetic factors. To date, according to modern literature sources, there is little information about the role of the chemokine RANTES/CCL5 in the pathogenesis of the disease. We have studied the level of this chemokine in the blood serum of adolescents and adults suffering from atopic dermatitis. Blood sampling from patients was carried out during periods of exacerbation and remission. The study was conducted by flow cytometry using The LEGEND plex™ Human Proinflammatory Chemokine Panel (13-plex) in accordance with the manufacturer's protocol. In patients with atopic dermatitis, the concentration of RANTES/CCL5 exceeds that of healthy volunteers. The relationship between the prevalence of the skin process and the concentration of the chemokine RANTES/CCL5 in the blood serum was revealed. With a common form of atopic dermatitis, the level of RANTES/CCL5 is higher than with a limited skin process. The study showed that in adolescents, the concentration of the chemokine RANTES/CCL5 in the blood serum exceeds the data obtained in adults suffering from atopic dermatitis. In the pathogenesis of atopic dermatitis, the chemokine RANTES/CCL5 is a key cytokine responsible for the intensity of the inflammatory process, the occurrence of itching and the formation of clinical manifestations of dermatosis.

Keywords: atopic dermatitis, chemokine, RANTES/CCL5, pathogenesis, skin itching.

Атопический дерматит – мультифакторный хронический генетически детерминированный дерматоз, проявляющийся характерной возрастной клинической симптоматикой, типичной локализацией и кожным зудом. Согласно статистическим данным, атопический дерматит составляет до 40% случаев среди всех дерматозов [1, 2]. В 2018 г. в России заболеваемость данной патологией составила 188,2 случая, распространенность –

426,3 случая на 100 000 всего населения [1, 2]. Во всем мире ежегодно регистрируются новые случаи заболеваемости как у детей, так и у взрослых независимо от страны проживания [3–5].

Согласно современным научным данным, в патогенезе атопического дерматита остается много неизученных звеньев, что непосредственно сказывается не только на терапевтической тактике ведения пациентов с данным дерматозом, но и на социальной адаптации и качестве жизни [6]. Заболевание является генетически детерминированным, к основным генетическим дефектам при атопическом дерматите относят мутации гена филаггрина, принимающего участие в барьерной функции кожного покрова. Предрасполагающими триггерами в развитии дерматоза служат многочисленные факторы окружающей среды – алиментарные, пылевые, пыльцевые, бактериальные [7, 8]. В патогенезе заболевания в качестве ведущего звена определены иммунные нарушения в виде дисбаланса между Т-хелперами 1-го типа и Т-хелперами 2-го типа с синтезом характерного цитокинового профиля [3, 5].

Одним из малоизученных хемокинов в патогенезе атопического дерматита является RANTES/CCL5. Известно, что он принимает участие в воспалительных процессах как регулятор функции нормальных Т-лимфоцитов и проангиогенный хемокин. RANTES/CCL5 считается медиатором аллергических и клеточно-опосредованных реакций [9]. Он синтезируется эндотелиальными клетками, моноцитами, Т-клетками и фибробластами. Является хемотаксическим цитокином для Т-лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов, базофилов и В-лимфоцитов [10]. Учитывая, что в развитии данного дерматоза присутствует дисбаланс между Т-хелперами 1-го типа и Т-хелперами 2-го типа, то не исключено, что хемокин RANTES/CCL5 может быть ключевым веществом, участвующим в инициации иммунных нарушений при данном заболевании.

Хемокин RANTES/CCL5 способен стимулировать синтез гистамина базофилами и связываться как с G-белком, так и с протеогликанами через рецепторы синдекан-1 и синдекан-4. Известно, что мутации рецепторов синдекан-4 могут приводить к функциональным изменениям и биологической активности RANTES/CCL5, включая прогрессию опухоли и ангиогенез [10]. RANTES/CCL5 влияет на миграцию лейкоцитов в очаге воспаления с помощью IL-2 и IFN- $\gamma$ , а также активирует и индуцирует пролиферацию Т-киллеров, что важно в острую стадию воспалительного процесса [10]. Известна способность RANTES/CCL5 препятствовать заражению ВИЧ. Однако в патогенезе атопического дерматита основная патофизиологическая роль RANTES/CCL5 не определена.

Цель исследования. Изучить концентрацию хемокина RANTES/CCL5 в сыворотке крови в стадию обострения и ремиссии у больных с распространенной и ограниченной

формами атопического дерматита, а также определить его возможную роль в патогенезе заболевания.

**Материал и методы исследования.** Настоящее исследование проводилось на базе Краевого кожно-венерологического диспансера в городе Чите, где были сформированы согласно распространенности кожного процесса, возрасту пациентов и индексу SCORAD группы пациентов для исследования хемокина RANTES/CCL5 в сыворотке крови, осуществлялся забор биологического материала и назначалась терапия дерматоза. Исследование биологического материала было выполнено в лаборатории Читинской государственной медицинской академии.

Данная научная работа основывалась на постулатах Хельсинской декларации и одобрена на заседании локального этического комитета Читинской государственной медицинской академии.

В настоящем исследовании участвовали 80 пациентов в возрасте от 13 до 44 лет: 48,75% пациентов женского и 51,25% мужского пола. В ходе исследования все пациенты были разделены на две группы согласно возрасту (подростки (n=40) от 13 до 18 лет и взрослые (n=40) от 18 до 44 лет) и на две подгруппы согласно объему поражения кожи (площадь поражения кожи  $\leq 10\%$  – ограниченная форма (n=20); 10–50% – распространенная форма атопического дерматита (n=20)). Диагностику заболевания проводили согласно клиническим рекомендациям РОДВК [11].

Включение пациентов в исследование проводилось при наличии диагноза «атопический дерматит» со стажем заболевания более 2 лет, при этом критериями исключения являлись сопутствующие патологии, проведение медикаментозной и физиотерапии в течение 2 месяцев до обострения кожного процесса, беременность и лактация, ремиссия дерматоза длительностью менее 2 месяцев после купирования обострения в рамках исследования.

В контрольную группу были включены практически здоровые добровольцы соответствующего пола и возраста – подростки (n=15) и взрослые (n=15).

Исследование хемокина RANTES/CCL5 в сыворотке крови проводили методом проточной цитофлуориметрии с применением панели The LEGEND plex™ Human Proinflammatory Chemokine Panel (13-plex) в соответствии с протоколом исследования в аннотации производителя.

Полученные лабораторные данные статистически обрабатывали с использованием программы для ПК STATISTICA 6.1. Статистическая проверка на нормальность распределения количественных показателей осуществлялась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Кроме того, применяли U-критерий Манна–Уитни и Вилкоксона для парных признаков. Уровень достоверности различий подтверждался при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** В результате исследования мы определили, что у здоровых добровольцев независимо от их возраста уровень концентрации RANTES/CCL5 был меньше, чем у больных атопическим дерматитом. Таким образом, концентрация RANTES/CCL5 в сыворотке крови у добровольцев от 13 до 18 лет составила 3295,68 (2991,23; 3600,13) пг/мл, у здоровых взрослых – 3921,94 (3671,46; 4632,15) пг/мл (таблица).

Изменение концентрации RANTES/CCL5 в сыворотке крови (пг/мл) в зависимости от формы и стадии атопического дерматита, Me (25%; 75%)

Форма дерматоза	Стадия дерматоза	Участники исследования	
		Подростки	Взрослые
Контроль (n=15)		3295,68 (2991,23; 3600,13)	3921,94 (3671,46; 4632,15)
Ограниченная форма (n=20)	Обострение	6261,83 (5509,93; 6533,07) <i>p1&lt;0,0001</i>	5959,08 (5029,23; 6430,87) <i>p1&lt;0,0001</i> <i>p3=0,09</i>
	Ремиссия	5867,41 (5827,13; 5978,86) <i>p1=0,00001</i> <i>p2=0,000089</i>	4864,46 (3791,93; 5904,87) <i>p1=0,037</i> <i>p2=0,017</i> <i>p3=0,00019</i>
Распространенная форма	Обострение	6991,49 (6470,52; 7279,16) <i>p1=0,00001</i>	6464,85 (6007,77; 7029,01) <i>p1&lt;0,00001</i> <i>p3=0,11</i>

(n=20)	Ремиссия	6089,83 (5536,82; 6810,98) $p1=0,00001$ $p2=0,015$	5892,28 (5544,59; 6216,57) $p1=0,0001$ $p2=0,079$ $p3=0,19$
--------	----------	---	---

Примечание:  $p1$  – уровень достоверности при сравнении с контрольной группой;  $p2$  – уровень достоверности при сравнении показателей в стадии обострения и ремиссии в одной возрастной группе;  $p3$  – уровень достоверности показателей при сравнении в стадии обострения и ремиссии в разных возрастных группах.

Согласно таблице у подростков с ограниченной формой заболевания концентрация RANTES/CCL5 в сыворотке крови составляет 6261,83 (5509,93; 6533,07) пг/мл ( $p1 < 0,0001$ ), что превышает показатель контрольной группы в 1,9 раза. Данное превышение концентрации хемокина связано с развитием воспалительного процесса в коже при atopическом дерматите. У взрослых с ограниченным atopическим дерматитом уровень RANTES/CCL5 в сыворотке крови ниже, чем у подростков, что составляет 5959,08 (5029,23; 6430,87) пг/мл ( $p1 < 0,0001$ ) и превышает показатель в контрольной группе. Мы считаем, что отличающуюся концентрацию хемокина в сыворотке крови обуславливают клинические проявления заболевания в разных возрастных группах.

У подростков с ограниченным кожным процессом в ремиссию заболевания концентрация хемокина снижается, что составляет 5867,41 (5827,13; 5978,86) пг/мл ( $p1=0,00001$ ;  $p2=0,000089$ ) (таблица, рис. 1).

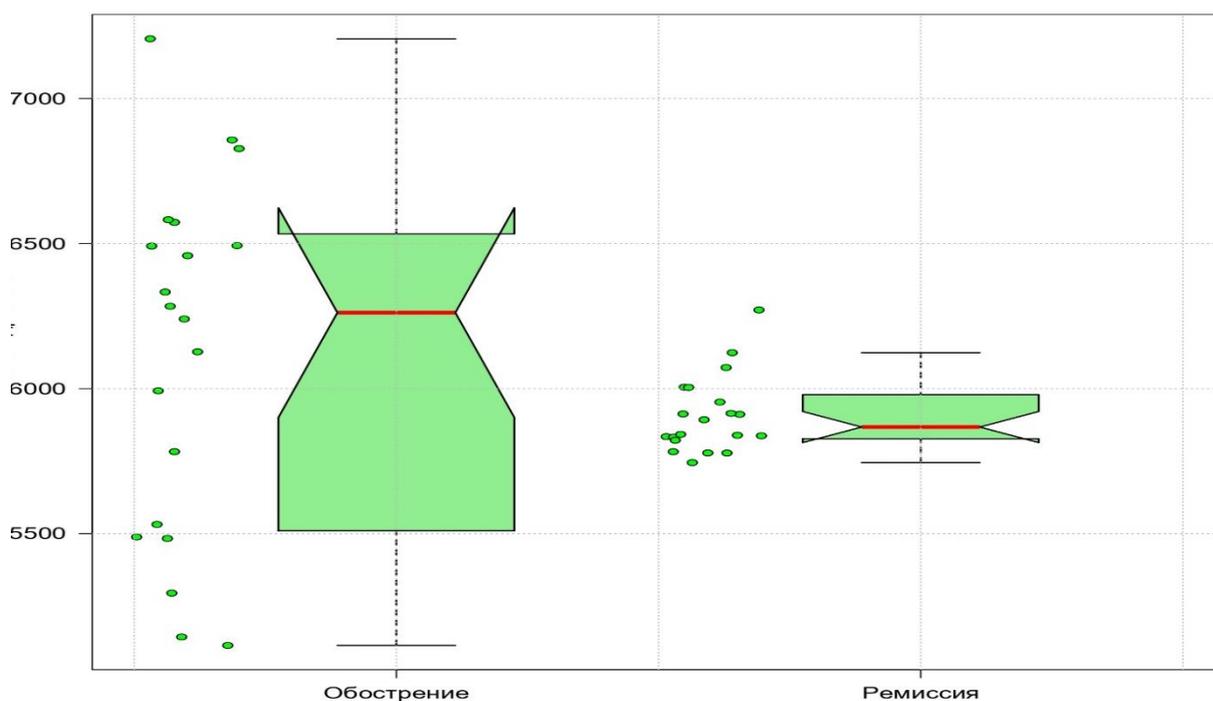


Рис. 1. Концентрация хемокина RANTES/CCL5 в сыворотке крови (пг/мл) у подростков с ограниченной формой atopического дерматита в стадии обострения и ремиссии

При регрессе клинических проявлений ограниченного атопического дерматита концентрация RANTES/CCL5 в сыворотке крови достоверно уменьшается, однако остается выше показателей здоровых добровольцев. У взрослых с аналогичной формой при разрешении клинических симптомов показатель составляет 4864,46 (3791,93; 5904,87) пг/мл ( $p_1=0,037$ ;  $p_2=0,017$ ;  $p_3=0,00019$ ). Возможно, такая динамика связана с уменьшением площади пораженной кожи, регрессом морфологических кожных элементов и снижением воспалительных реакций в дерме.

При распространенном кожном процессе в стадию обострения уровень RANTES/CCL5 в сыворотке крови у подростков равен 6991,49 (6470,52; 7279,16) пг/мл ( $p_1=0,00001$ ), что больше показателя контрольной группы в 2,1 раза. Увеличение концентрации хемокина RANTES/CCL5 при распространенной форме дерматоза обусловлено большой площадью поражения кожного покрова и выраженными клиническими симптомами заболевания. При клинических проявлениях распространенной формы атопического дерматита у взрослых уровень RANTES/CCL5 в сыворотке крови составляет 6464,85 (6007,77; 7029,01) пг/мл ( $p_1<0,00001$ ) (таблица, рис. 2).

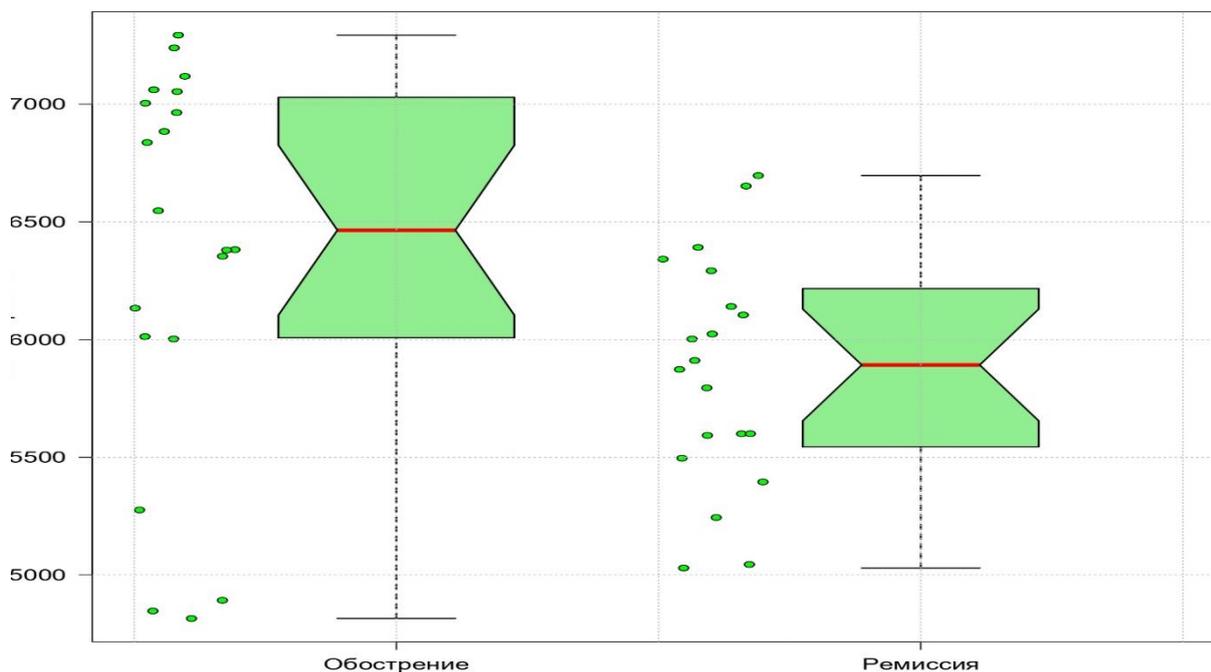


Рис. 2. Концентрация хемокина RANTES/CCL5 в сыворотке крови (пг/мл) у взрослых с распространенной формой атопического дерматита в стадии обострения и ремиссии

В стадию ремиссии при распространенной форме заболевания независимо от возраста пациентов концентрация RANTES/CCL5 достоверно снижается, составляя у подростков 6089,83 (5536,82; 6810,98) пг/мл ( $p_1=0,00001$ ;  $p_2=0,015$ ), у взрослых – 5892,28 (5544,59;

6216,57) пг/мл ( $p_1=0,0001$ ;  $p_2=0,079$ ), что обусловлено регрессом патологических изменений кожи, уменьшением воспалительных проявлений в дерме и разрешением клинических симптомов атопического дерматита.

Отличающаяся динамика концентрации хемокина RANTES/CCL5 в сыворотке крови у подростков и взрослых независимо от распространенности кожного патологического процесса связана с особенностями клинических проявлений атопического дерматита в разных возрастных группах.

**Заключение.** Мы выявили, что концентрация хемокина RANTES/CCL5 у пациентов в динамике атопического дерматита превышает показатели здоровых добровольцев. Как у подростков, так и у взрослых с данным дерматозом концентрация RANTES/CCL5 увеличивается при появлении клинических симптомов заболевания и уменьшается при регрессе морфологических элементов, однако уровень остается выше показателя в контрольной группе. Такая динамика обусловлена воспалительными реакциями в дерме, хемотаксисом иммунных клеток в очаг повреждения кожи и образованием пролиферативных морфологических элементов в острую стадию. Уменьшение концентрации хемокина RANTES/CCL5 в ремиссию атопического дерматита связано с регрессом кожных морфологических элементов, уменьшением площади патологического очага и признаков воспаления.

Учитывая, что в механизме возникновения кожного зуда ведущее значение принадлежит гистамину, то хемокин RANTES/CCL5, регулируя синтез гистамина базофилами, является маркером кожного зуда при атопическом дерматите и усугубляет его проявления.

В патогенезе атопического дерматита хемокин RANTES/CCL5 является одним из ключевых цитокинов, отвечающих за интенсивность воспалительного процесса, возникновение кожного зуда и формирование клинических проявлений дерматоза.

### Список литературы

1. Кубанов А.А., Богданова Е.В. Организация и результаты оказания медицинской помощи по профилю дерматовенерология в Российской Федерации. Итоги 2018 года // Вестник дерматологии и венерологии. 2019. № 4. С. 8–23.
2. Wollenberg A., Barbarot S., Bieber T., Christen-Zaech S., Deleuran M., Fink-Wagner A., Gieler U., Girolomoni G., Lau S., Muraro A., Czarnecka-Operacz M., Schäfer T., Schmid-Grendelmeier P., Simon D., Szalai Z., Szepietowski J.C., Torrelo A., Werfel T., Ring J. Consensus-

- based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018. vol. 32 no. 5. P. 657–682. DOI: 10.1111/jdv.14891.
3. Schneider L., Hanifin J., Boguniewicz M., Lawrence F., Spergel J.M., Dakovic R., Paller A.S. Study of the atopic march: development of atopic comorbidities. *Pediatr Dermatol.* 2016. vol. 33 no. 4. P. 388–398.
  4. Aw M., Penn J., Gauvreau G.M., Lima H., Sehmi R. Atopic March: Collegium Internationale Allergologicum Update 2020. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020. vol. 181 no. 1. P. 1-10. DOI: 10.1159/000502958.
  5. Hill D.A., Spergel J.M. The atopic march: Critical evidence and clinical relevance. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018. vol. 120 no. 2. P. 131-137. DOI: 10.1016/j.anai.2017.10.037
  6. Friedlander S.F., Simpson E.L., Irvine A.D., Eichenfield L.F. The Changing Paradigm of Atopic Dermatitis Therapy. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery.* 2016. vol. 35 no. 5. P. 97-99.
  7. Kathuria P., Silverberg J.I. Association of pollution and climate with atopic eczema in US children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016. vol. 27. P. 478–485.
  8. Hidaka T., Ogawa E., Kobayashi E.H., Suzuki T., Funayama R., Nagashima T., Fujimura T., Aiba S., Nakayama K., Okuyama R., Yamamoto M. The aryl hydrocarbon receptor AhR links atopic dermatitis and air pollution via induction of the neurotrophic factor artemin. *Nat Immunol.* 2017. vol. 18. P. 64–73.
  9. Москалёв А.В., Рудой А.С., Апчел В.Я. Роль хемокинов в развитии противовирусного иммунного ответа // *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2017. № 3. С. 183-188.
  10. Ярилин А.А. *Иммунология.* М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с.
  11. Кибалина И.В., Цыбиков Н.Н. Роль эндотелина-1 и аутоантител к нему в патогенезе атопического дерматита: исследование случай-контроль // *Вестник дерматологии и венерологии.* 2021. № 1. С. 34-40. DOI: 10.25208/vdv478.