

УДК 616.517+616-056.52+575.174.015.3

© Аль Касем Амин, 2013.

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРА АЛЬФА-ГЛЮКОЗИДАЗЫ НА ДИНАМИКУ IL-1 β У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ И ОЖИРЕНИЕМ

Аль Касем Амин

Кафедра кожных и венерических болезней (зав.кафедрой – проф. О.А. Притуло), Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь.

INFLUENCE INHIBITOR AN ALPHA - GLUKOZIDASE ON DYNAMICS IL-1B AT PATIENTS PSORIAZ AND ADIPOSITY

Al Kasem Amin

SUMMARY

We have investigated the effect of systemic therapy of obesity on regulation of cytokine IL-1 β synthesis in psoriasis patients produced by healthy donors' keratinocytes through mononuclear leukocytes (leptin-induced) in vitro. It has been shown that the treatment course with use of acarbose results in a statistically significant reduction or suppression of leucocyte-mediated activation of proinflammatory IL-1 β synthesis.

ВПЛИВ ІНГІБИТОРУ АЛЬФА-ГЛЮКОЗИДАЗИ НА ДИНАМІКУ IL-1 β У ХВОРИХ ПСОРИАЗОМ І ОЖИРІННЯМ

Аль Касем Амін

РЕЗЮМЕ

Досліджувався вплив системної терапії ожиріння на регуляцію мононуклеарними лейкоцитами (лептин-індукованими) хворих псоріазом з ожирінням синтезу IL-1 β кератиноцитами здорових донорів в експерименті in vitro. Встановлено, що під впливом курсу лікування акарбозою статистично вірогідно знижується лейкоцито-опосередкована активація синтезу кератиноцитами провоспалительного цитокину IL-1 β .

Ключевые слова: мононуклеарные лейкоциты, цитокины, кератиноциты, псориаз.

Тот факт, что избыточная масса тела относится к главным факторам риска общей заболеваемости и сокращения продолжительности жизни во всем мире, признан на уровне ВОЗ [10]. При этом ассоциированная с избыточной массой тела заболеваемость как у взрослых, так и у детей увеличивается во всем мире [2]. Убедительно доказано наличие у лиц с избыточной массой тела низкоактивной (субклинической) системной воспалительной реакции, характеризующейся, в частности, умеренным повышением уровня адипоцитокинов в общем кровотоке [3].

Доказано, что ожирение является фактором риска как развития псориаза, его более тяжелого течения [4, 5]. Поэтому важной задачей клинической дерматологии является формирование дифференцированного патофизиологически обоснованного протокола лечения дерматологических заболеваний, ассоциированных с ожирением/метаболическим синдромом (инсулинорезистентностью). В рамках решения этой задачи Европейская Академия дерматологии (2006) придает большое значение изучению терапевтического влияния на течение псориаза различных схем системной терапии (с антицитокиновым эффектом) больных с ожирением/метаболическим синдромом (инсулинорезистентностью) [6, 7].

В развитии этой идеи в докладе междисциплинарной конференции (Родос, Греция, 2006), проводимой под эгидой Европейской Академии дерматологии и венерологии указывалось, что лечение псо-

риза у больных с ожирением врач-дерматолог должен проводить при участии врачей других специальностей – кардиологов, гепатологов, эндокринологов, фармакологов и ревматологов, что может содействовать повышению эффективности дифференцированной терапии псориаза [7].

Указанные научные факты, по нашему мнению, свидетельствуют, что продолжение научного поиска по расшифровке особенностей патогенетических механизмов псориаза у лиц с избыточной массой тела является актуальной научной задачей, открывающей новые перспективы дифференцированной патогенетической терапии заболевания.

Общей целью исследования явилось научное обоснование целесообразности использования и оценка клинической эффективности применения системной терапии ожирения для коррекции лептин-зависимых механизмов прогрессирования псориаза у больных с гиперлептинемией и избыточной массой тела. В настоящей работе нами исследовалась влияние системной терапии ожирения на регуляцию мононуклеарными лейкоцитами (лептин-индуцированными) больных псориазом с ожирением синтеза IL-1 β кератиноцитами здоровых доноров в эксперименте in vitro.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 14 больных женского пола, страдающих кожными формами псориаза и ожирением (индекс массы тела (BMI) > 30,0).

В качестве препарата системной терапии у больных с ожирением нами выбран 12-недельный курс ингибитора альфа-глюкозидазы акарбозы – один из самых безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальный уровень глюкозы и инсулинорезистентность [3, 9]; препарат назначался нами после консультации эндокринолога, а при необходимости, – дополнительной консультации кардиолога. При выборе дозы препарата нами учитывалось, что по данным исследования АПРЕЛЬ существенной разницы в динамике всех изучаемых показателей между группами лиц, получавших акарбозу 150 мг и 300 мг, не отмечено [8]. Пациенты, включенные в группу активного лечения (принимающие акарбозу), начинали принимать препарат по 50 мг 1 раз в день до еды (во время ужина) в течение 1-й недели, со 2-й недели – по 50 мг 2 раза (завтрак и ужин) и с 3-й недели – по 50 мг 3 раза в сутки перед едой до окончания исследования при хорошей переносимости лечения.

Всем пациентам были рекомендованы немедикаментозные мероприятия, направленные на снижение массы тела. Предшествующая терапия (например, антигипертензивная) не могла меняться на протяжении всего времени наблюдения. Обязательным являлись и два промежуточных осмотра (при выписке из стационара, а также через 6 недель после начала лечения) с проведением осмотра, измерения

АД, частоты сердечных сокращений (ЧСС), измерения массы тела и окружности талии, определения глюкозы в плазме крови натощак и через 2 ч после нагрузки 75 мг глюкозы, оценки дневника питания и фиксации любые побочные явления.

Рекомендуемые немедикаментозные мероприятия включали в себя гипокалорийную диету со сниженным содержанием углеводов, жиров и повышение физической активности. Гипокалорийную диету с дефицитом в 500–600 Ккал рассчитывали индивидуально для каждого больного [9, 10].

Изучалось влияние человеческого рекомбинантного лептина (Leptin human, recombinant, Sigma, USA) на регуляцию мононуклеарными лейкоцитами (получали на градиенте плотности фикоколлверографина) синтеза индуцированными (эпидермальным фактором роста (EGF) человека, рекомбинантный (Epidermal Growth Factor human, recombinant, Sigma, USA) кератиноцитами здоровых лиц провоспалительного цитокина IL-1 β в культуральной экспериментальной модели. Мононуклеары инкубировали с 50 нг/мл лептина.

Для выделения первичных культур кератиноцитов использовались лоскуты кожи (0,5 мм), взятые в стерильных условиях с использованием дерматомы от здоровых людей (использовались образцы тка-

Таблица 1

Влияние курса лечения акарбозой на регуляцию мононуклеарными лейкоцитами (лептин-индуцированными) больных псориазом с ожирением синтеза IL-1 β кератиноцитами здоровых доноров в эксперименте *in vitro*, пг/мл.

Этапы экспериментов	Стат. показ.	Мононуклеары больных получены при поступлении (1-й этап)	Мононуклеары больных получены после 11-12 недель лечения (2-й этап)
Эксперимент 1 (преинкубация кератиноцитов со взвесью мононуклеаров)	M \pm m n p p ₁	30,21 \pm 1,26 14 < 0,001 –	23,04 \pm 1,19 11 > 0,5 < 0,001
Эксперимент 2 (преинкубация мононуклеаров с лептином ? отмывание клеток ? преинкубация кератиноцитов со взвесью мононуклеаров)	M \pm m n p p ₁ p ₂	41,23 \pm 1,85 14 < 0,001 – < 0,01	29,18 \pm 1,30 11 < 0,01 < 0,001 < 0,01
Эксперимент 3 (уровень IL-1 β в культуральной среде)	M \pm m n	23,12 \pm 1,02 14 (Без использования в эксперименте мононуклеаров)	

Примечание: p – достоверность различий в сравнении с показателем в эксперименте 3, p₁ – достоверность различий в сравнении с 1-м этапом исследования в соответствующем эксперименте, p₂ – достоверность различий в сравнении с экспериментом 1 на соответствующем этапе исследования.

ней, иссекаемых *intra operationem* при операциях грыжесечения) по методу Rheinwald J.G. (1980) [12], модифицированному Юдинцевой Н.М. и соавт. (1999) [11]. Кусочки кожи в течение ночи инкубировали в растворе диспазы II (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Германия) в концентрации 0,5 % и коллагеназы (ОАО «Технология», Санкт-Петербург) в концентрации 0,2 % при 4° С, после чего представлялось возможным механически отделить эпидермис от дермы. Для получения суспензии клеток эпидермис помещали в раствор трипсина в концентрации 0,125 % и версена в концентрации 0,02 % («Биолот», Санкт-Петербург) на 10 мин при 37° С. Действие фермента ингибировали добавлением сывротки. Полученную суспензию клеток осаждали при 1000 g в течение 35 мин, удаляли супернатант, затем осадок ресуспендировали в смеси сред DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) и F 12 (3:1).

Для определения уровня TNF- α в культуральной среде были использованы тест-системы ProCon TОО «Протеиновый контур» (Россия). Оптическую плотность конечного продукта ферментативной реакции определяли фотометрически.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования влияния курса лечения акарбозой на регуляцию мононуклеарными лейкоцитами (лептин-индуцированными) больных псориазом с ожирением синтеза IL-1 β кератиноцитами здоровых доноров в культуральной экспериментальной модели представлены в табл. 1.

Мы установили (табл.1), что уровень IL-1 β в супернатанте культуры клеток без преинкубации кератиноцитов со взвесью мононуклеарных лейкоцитов составляет $23,12 \pm 1,02$ пг/мл (эксперимент 3). В культуральной экспериментальной модели с введением мононуклеаров, полученных у больных псориазом и ожирением выявлено потенцирующее синтез цитокина кератиноцитами влияние лейкоцитов: показатель в эксперименте 1 (в сравнении с экспериментом 3) возрастает на 30,6 % ($p < 0,01$).

Под влиянием преинкубации мононуклеаров с лептином последующей постановкой эксперимента также выявлена лептин-зависимая лимфоцито(лейкоцито)-опосредованная активация синтеза кератиноцитами доноров цитокина IL-1 β – показатель в эксперименте 2 (в сравнении с экспериментом 1) на первом этапе исследования возрастает на 36,5 % ($p_2 < 0,01$).

На 2-м этапе исследования после проведенного лечения в эксперименте 4 уровень IL-1 β в супернатанте культуры кератиноцитов существенно снижается и возвращается к исходному (в эксперименте 3) уровню.

Таким образом, нами установлено, что под влиянием курса лечения акарбозой статистически достоверно снижается (отменяется) лимфоцито(лейкоцито)-опосредованная активация синтеза кератиноцитами не только провоспалительного цитокина TNF- α , но и только провоспалительного цитокина IL-1 β .

Под влиянием курса лечения акарбозой снижается лептин-зависимая активность мононуклеарных лейкоцитов в отношении потенцирования синтеза провоспалительного цитокина кератиноцитами: в эксперименте 2 на 2-м этапе исследования уровень IL-1 β после курса лечения акарбозой снижается на 29,2 % ($p_1 < 0,001$).

ВЫВОД

У больных псориазом с ожирением под влиянием курса лечения акарбозой статистически достоверно снижается (отменяется) лимфоцито(лейкоцито)-опосредованная активация синтеза кератиноцитами провоспалительного цитокина IL-1 β .

ЛИТЕРАТУРА

1. Кауд Д. Системный цитокиновый потенциал и экспрессия антигена CD14 на CD19+-лимфоцитах у больных псориазом, протекающим в сочетании с метаболическим синдромом / Д. Кауд // Таврич. мед.-биол. вестн. – 2007. – Т. 10, № 4. – С. 31 – 33.
2. Трансплантация аллогенных эпителиальных пластов на ожоговые раны / Н. М. Юдинцева, Ю. В. Горелик, И. А. Дьяконов [с соавт.] // Цитология. – 1999. – Т. 41. – С. 328.
3. Чазова И. Е. Первые результаты Российской программы «Апрель» (Эффективность применения акарбозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и артериальной гипертензией) / И. Е. Чазова, В. Б. Мычка, Ю. Н. Беленков // Ожир. метаболич. – 2005. – № 1(3). – С. 13 – 21.
4. Bonifati C. Cytokines in psoriasis / C. Bonifati, F. Ameglio // Int. J. Dermatol. – 1999. – Vol. 38. – P. 241 – 251.
5. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation / G. Fantuzzi // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 115. – P. 911 – 919.
6. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor- α blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes / H. Dominguez, H. Storgaard, C. Rask-Madsen [et al.] // J. Vasc. Res. – 2005. – Vol. 42. – P. 517 – 525.
7. Preventing chronic disease: a priority for global health / K. Strong, C. Mathers, J. Epping-Jordan, R. Beaglehole // Int. J. Epidemiol. – 2006. – Vol. 35. – P. 492 – 494.
8. Rheinwald J.G. Serial cultivation of normal epidermal keratinocytes / J.G. Rheinwald // Meth. Cell. Biol. – 1980. – Vol. 21. – P. 229 – 254.
9. Sterry W. International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications: report of an interdisciplinary conference and review / W. Sterry, B.E. Strober, A. Menter // Br. J. Dermatol. – 2007. – Vol. 157, N. 4. – P. 649 – 655.
10. Wang C.C. Molecular mechanism of insulin resistance that impact cardiovascular biology / C.C. Wang, M.L. Goalstone, B. Draznin // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 2735 – 2740.
11. Waxman A. WHO global strategy on diet, physical activity and health / Waxman A., World Health Assembly // Food Nutr. Bull. – 2004. – Vol. 25, N. 3. – P. 292 – 302.
12. World Health Organisation. Diet, nutrition and the prevention chronic disease // Report of a Joint/FAO Expert Consultation. Geneva. WHO. – 2003. – P. 149.