

УДК 616.5-003.829.85:159.944.4

DOI: 10.14427/jipai.2014.4.10

## Значение оксидативного стресса и иммунологических расстройств при витилиго

Г.Р. Батпенова, А.А. Аймолдина, Т.В. Котлярова, Т.В. Таркина, Г.З. Садыкова, А.С. Казиева  
АО «Медицинский университет Астана» Астана, Казахстан

## The importance of oxidative stress and immunological disturbances in vitiligo

G.R. Batpenova, A.A. Aimoldina, T.V. Kotlyarova, T.V. Tarkina, G.Z. Sadykova, A.S. Kazyeva  
Astana Medical University JSC, Astana, Kazakhstan

### Аннотация

В статье рассмотрены теории этиопатогенеза витилиго, а именно теория оксидативного стресса и аутоиммунная теория. Авторами представлен обзор современных данных, касающихся участия оксидативного стресса и иммунологических нарушений в механизме развития витилиго. В статье уделено внимание последним исследованиям, направленным на изучение изменений клеточного и гуморального иммунитета, а также дисбаланса между окисляющими воздействиями и антиоксидантной защитой при витилиго.

### Ключевые слова

Витилиго, оксидативный стресс, аутоиммунные заболевания, иммунология, активные формы кислорода

### Summary

In this article theories on vitiligo etiopathogenesis, namely, oxidative stress theory and autoimmune theory are considered. The authors present an overview of recent data on the involvement of oxidative stress and immunological disorders in the mechanism of vitiligo development. The focus of the paper is on the latest research to study the changes of cellular and humoral immunity, as well as the imbalance between oxidants and antioxidant protection in vitiligo.

### Keywords

Vitiligo, oxidative stress, autoimmune diseases, immunology, reactive oxygen species

### **Введение**

По данным современной научной литературы, этиология и многие аспекты патогенеза витилиго до настоящего времени остаются окончательно неясными. До сих пор не получено точного ответа на вопрос, под действием каких факторов резко прекращается синтез меланина и происходит гибель меланоцитов. Однако в исследовательских работах последних лет выдвинуты предположения, что на развитие витилиго оказывают влияние множество факторов, а именно: генетическая предрасположенность, нейровегетативные расстройства, эндокринные и иммунологические нарушения, аутоиммунные процессы и др. Это привело к

появлению различных теорий возникновения витилиго, среди которых наиболее вероятными считаются теория оксидативного стресса, неврогенная, аутоиммунная и генетическая теории. Но следует отметить, что разделение вышеупомянутых теорий носит условный характер, так как между всеми предполагаемыми механизмами развития витилиго отчетливо наблюдаются прямые или косвенные причинно-следственные связи [1, 2]. Поскольку в этиопатогенезе этой болезни отмечается сложное взаимодействие различных наследственных факторов и факторов внешней среды, витилиго на сегодняшний день принято считать мультифакторным заболеванием [3].

### Роль окислительного стресса в возникновении витилиго

Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе данного дерматоза. Повышение содержания активных форм кислорода (АФК, свободных радикалов) в клетках ведет к глубоким повреждениям генетического аппарата, но наиболее значимым последствием токсического воздействия свободно-радикальных соединений является перекисное окисление липидов. Этот процесс лежит в основе множества воспалительных, нейродегенеративных, опухолевых и возрастных изменений в тканях человеческого организма, включая кожные заболевания [4]. Разумеется, в организме человека существует специальная антиоксидантная система, нейтрализующая АФК, к которым относятся супероксид-анион кислорода, перекись водорода, гидроксил-радикал. Антиоксиданты нейтрализуют вредный эффект свободных радикалов, поэтому в норме синтез и инактивация АФК находятся в равновесии. Однако при витилиго под действием многочисленных триггерных факторов (ультрафиолетовое излучение, психоземotionalный стресс, нарушения в периферической нервной системе и др.) возникает дисбаланс между окисляющими воздействиями и антиоксидантной защитой кожи, ведущий к окислительному стрессу [5].

В условиях активизации процессов свободнорадикального окисления происходит накопление токсичных предшественников меланина, что усиливает дисбаланс окислительно-восстановительных процессов в эпидермисе. По мере увеличения интенсивности окислительного стресса снижается апоптотическая и митотическая активность клеток кожи и увеличивается вероятность повреждения и дегенерации меланоцитов вследствие развития воспалительного процесса [6].

R. Maria, M. Vittoria et al. в 1997 г. было отмечено, что в культуре меланоцитов, полученных от пациентов с витилиго, содержание антиоксидантного фермента каталазы значительно ниже, чем в культуре меланоцитов, полученных от здоровых людей [7]. В 1999 г. исследователи J. Moore, K.U. Schallreuter et al. получили результаты, свидетельствующие о чрезмерном накоплении пероксида водорода  $H_2O_2$  в эпидермисе кожи при витилиго. Более высокий уровень  $H_2O_2$ , сочетающийся с низким содержанием каталазы, был обнаружен *in vivo* у пациентов с витилиго по сравнению с группой контроля. Повышенное образование  $H_2O_2$  вызывало инактивацию каталазы и вакуолизацию эпидермальных меланоцитов и керати-

ноцитов. Вакуолизация также наблюдалась *in vitro* в меланоцитах, полученных из пораженного и непораженного эпидермиса пациентов, но исчезла при добавлении каталазы [8]. Все вышеуказанное свидетельствует о неполноценности антиоксидантной системы защиты и влиянии оксидантных агентов на меланоциты при витилиго.

V. Gadjeva и E. Hristakawa в 2001 г. изучили особенности окислительно-восстановительных реакций, протекающих в организме больных с витилиго. Ими была выявлена низкая активность каталазы в крови пациентов в сочетании с более высоким содержанием продуктов перекисного окисления липидов по сравнению с контрольной группой. Назначение антиоксидантов этим пациентам способствовало устранению дисбаланса между оксидантной и антиоксидантной системами и стабилизации кожного процесса [9]. Наличие окислительных повреждений на уровне ядра клетки при витилиго впервые было продемонстрировано S. Bellandib, L. Giovannella, V. Pitozzia et al. в 2004 г. Был установлен более высокий уровень окислительного повреждения дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) лейкоцитов периферической крови у пациентов с витилиго по отношению к контрольной группе здоровых лиц [10].

Дальнейшая оценка антиоксидантного статуса и интенсивности свободнорадикальных реакций у пациентов с витилиго еще больше укрепила теорию о патологической роли окислительного стресса в патогенезе этого заболевания [11,12]. Участие окислительного стресса в возникновении витилиго подтверждается эффективным применением антиоксидантной терапии. К примеру, были получены положительные результаты при лечении витилиго эталмином, альфа-липоевой кислотой, токоферолом и экстрактом тропического папоротника [13, 14, 15, 16].

### Роль иммунологических нарушений в возникновении витилиго

В последние годы широко распространена точка зрения, сторонники которой объясняют причины витилиго иммунологическими нарушениями. Это подтверждается характерными для аутоиммунных заболеваний обострениями и ремиссиями витилиго, возможностью положительного эффекта от УФ-терапии, применения оральных и топических кортикостероидов [17]. Некоторые авторы склонны считать витилиго составной частью аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1 типа [18]. Кроме того, имеются

данные о связи витилиго с пернициозной анемией [19], токсическим зобом [20], сахарным диабетом 1 типа [21], болезнью Аддисона [22], гнездной алопецией [23], системной красной волчанкой [24], псориазом [25], миастенией [24], имеющими аутоиммунную природу.

Присутствие в крови пациентов с витилиго антимеланоцитарных антител выявлено в многочисленных исследованиях, причем их уровень коррелирует с площадью очагов и активностью заболевания [26, 27]. Мишенью для этих антител являются различные антигены меланоцитов и меланосомальные антигены. Антитела могут быть как причиной возникновения и длительного существования витилиго, так и появляться вторично в результате разрушения меланоцитов [28]. Помимо этого, в крови больных были обнаружены антипариетальные антитела, антитела к надпочечникам и щитовидной железе, антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор. Отложение С3-компонента комплекса и накопление клеток Лангерганса на уровне базального слоя эпидермиса аналогично подтверждает аутоиммунный механизм потери пигмента [29, р. 109].

Согласно литературным источникам, аутоиммунные заболевания появляются в результате сложного взаимодействия между субпопуляциями Т- и В-клеток. Современные исследования этих клеток у больных витилиго с помощью проточного цитометрического анализа не зафиксировали патологического распределения В-клеток. Это позволяет предположить, что Т-клетки принимают наибольшее участие в иммунологических механизмах при данной болезни. Так, в литературе имеются указания, что при витилиго имеется нарушение баланса между Т-хелперами и Т-супрессорами [30]. Т-клеточная инфильтрация кожи вокруг очагов, присутствие антимеланоцитарных цитотоксических Т-клеток в коже и плазме, наличие Th-1 провоспалительных цитокинов также позволяет предположить вклад иммунологических расстройств в возникновение этого заболевания [31].

Другие авторы придают значение иммуногенетическим особенностям меланоцитов и меланосомальных белков, приводящим к ошибочной атаке меланоцитов Т-клетками с последующей деструкцией пигментных клеток по пути апоптоза [29, с. 102]. Известны случаи возникновения генерализованного витилиго у реципиентов костного мозга от доноров с витилиго, что указывает на роль клеток, образующихся в костном мозге (патологические

клоны лимфоцитов, стволовые кроветворные клетки), в патогенезе витилиго [32].

Значение Т-клеток в патогенезе витилиго было доказано ученым К.С. Lang et al. в 2001 г. при исследовании мононуклеарных клеток периферической крови. По результатам исследования отмечено, что у 70 % пациентов с витилиго в прогрессирующей стадии имеются CD8+ лимфоциты-эффекторы, специфичные к антигенам меланоцитов, а среди больных с неактивным витилиго их выявляют лишь в 18 % случаев. При этом уровень CD8+ лимфоцитов был пропорционален активности заболевания. Эти результаты расценены авторами как подтверждающие иммунную природу витилиго, обусловленную CD8+ лимфоцитами, специфичными к меланоцитам. Такая точка зрения становится еще более убедительной, если учесть, что в деструкции меланоцитов кожи принимают участие Т-лимфоциты кожи, аутореактивные Т-лимфоциты и Т-лимфоциты, специфичные к меланоцитам [33].

Имеются и более современные данные об изменениях Т-клеточного иммунитета при витилиго. Е.В. Дворянкова в 2006 г., исследуя иммунный статус больных с витилиго, не выявила изменений в показателях иммунорегуляторного индекса (Т-хелперы/Т-супрессоры), но абсолютное и относительное количество Т-хелперов было достоверно сниженным. В свою очередь С.С. Арифов и др. в 2004 г. установил, что у пациентов с витилиго снижено общее количество Т-лимфоцитов, имеется нарушение баланса регуляторных популяций Т-клеток вследствие снижения числа Т-супрессоров, количество В-лимфоцитов повышено, при этом антителоброзование понижено. Функциональная активность нейтрофилов, фагоцитарный индекс и фагоцитарный показатель также были снижены. Содержание циркулирующих иммунных комплексов в плазме пациентов было повышено и находилось, как и снижение общего числа лимфоцитов и Т-супрессоров, в прямой зависимости от давности болезни. При исследовании NK-клеток (натуральных киллеров, являющихся факторами неспецифической защиты) аналогично были получены противоречивые результаты [34].

В литературе описана общая схема иммунных механизмов гибели меланоцитов. При осуществлении реакций клеточного иммунитета происходит взаимодействие антигенных пептидов с антиген-представляющими клетками. Далее антигены связываются с рецепторами цитотоксических Т-лимфоцитов при участии белков HLA

класса I, становясь специфичными к пигментным клеткам кожи. Разрушение меланоцитов цитотоксическими Т-лимфоцитами обусловлено продукцией цитокинов Т-клетками помощниками. Специфичность же Т-клеток помощников аналогично развивается после связи их рецепторов с антигенными пептидами на поверхности антиген-представляющих клеток, в этом случае роль посредника между клетками выполняют белки HLA класса II.

По данным современной науки реализация гуморальных иммунных реакций при витилиго осуществляется путем захвата антител на мембране В-клеток специфичными антигенами пигментных клеток. В-клетки вырабатывают специфичные антитела с помощью специфичных Т-клеток помощников, продуцирующих цитокины. Антимеланоцитарные антитела разрушают

меланоциты с помощью системы комплемента или системы клеточной цитотоксичности [35].

### Заключение

Таким образом, анализ имеющихся литературных данных показывает, что витилиго следует рассматривать как типичное мультифакторное заболевание. В его сложных патогенетических механизмах немаловажная роль принадлежит оксидативному стрессу, как причине повреждения и дегенерации меланоцитов. Кроме того, витилиго можно считать аутоиммунным заболеванием с вовлечением в его патогенез дефектов клеточного и гуморального иммунитета. Гибель меланоцитов происходит вследствие цитотоксического действия Т- и НК-клеток или взаимодействия аутоантител с антигенами пигментных клеток кожи.

### Литература

- Namazi MR. Neurogenic dysregulation, oxidative stress, autoimmunity, and melanocytorrhagy in vitiligo: can they be interconnected? *Pigment Cell Res* 2007; 20(5): 360-363.
- Schallreuter KU, Bahadoran P, Picardo M, et al. Vitiligo pathogenesis: autoimmune disease, genetic defect, excessive reactive oxygen species, calcium imbalance, or what else? *Exp Dermatol* 2008; 17(2): 139-160.
- Spritz RA. The genetics of generalized vitiligo. *Curr Dir Autoimmun* 2008; 10: 244-257.
- Нагорная Н.В. Четверик Н.А. Оксидативный стресс: влияние на организм человека, методы оценки. *Здоровье ребенка* 2010; 2(23): 28-34.
- Ломоносов К.М. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при различных заболеваниях кожи. *Российский журнал кожных и венерических заболеваний* 2009; 2: 27-31.
- Yildirim M, Baysal V, Inaloz HS, et al. Is the combination of calcipotriol and PUVA effective in vitiligo? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17(3): 299-302.
- Maresca V, Roccella M, Roccella F, et al. Increased Sensitivity to Peroxidative Agents as a Possible Pathogenic Factor of Melanocyte Damage in Vitiligo. *Journal of Investigative Dermatology* 1997; 9: 310-313.
- Schallreuter KU, Moore J, Wood JM, et al. In vivo and in vitro evidence for hydrogen peroxide (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) accumulation in the epidermis of patients with vitiligo and its successful removal by a UVB-activated pseudocatalase. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1999; 4: 91-96.
- Hristakiwa E, Gadjeva V. Oxidative stress in patients with vitiligo. Abstracts of the 10th Congress of the EADV, Munich 2001: 234.
- Bellandi S, Pitozzi V, Giovannelli L, Fabbri P, Dolara P, Moretti S. Increased oxidative DNA damage in mononuclear leukocytes in vitiligo. *Mutat Res* 2004; 556(1-2): 101-106.
- Arican O, Kurutas E.B. Oxidative stress in the blood of patients with active localized vitiligo. *Acta Dermatoven APA* 2008; 17(1): 12-16.
- Jimbow K, Chen H, Park J-S, Thomas PD. Increased sensitivity of melanocytes to oxidative stress and abnormal expression of tyrosinase-related protein in vitiligo // *British Journal of Dermatology* 2001; 144(1): 55-65.
- Жаворонкова Е.В. Горностаева М.А. Корсунская И.М. Опыт применения элтамина в терапии витилиго. *Klin Dermatol Venerol* 2009; 4: 9.
- Dell'Anna ML, Mastrofrancesco A, Salar R, et al. Antioxidants and narrow band-UVB in the treatment of vitiligo: a double-blind placebo controlled trial. *Clinical and Experimental Dermatology* 2007; 32(6): 631-636.
- Elgoweini M, Nagwa Nour El Din. Response of vitiligo to narrowband ultraviolet B and oral antioxidants. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2009; 49(7): 852-855.
- Middelkamp-Hup MA, Bos JD, Rius-Diaz F, Gonzalez S, Westerhof W. Treatment of vitiligo vulgaris with narrow-band UVB and oral *Polypodium leucotomos* extract: a randomized double-blind placebo-controlled study. *JEADV* 2007; 21(7): 942-950.
- Ongena K, Van Geel N, Naeyaert JM. Evidence for an autoimmune pathogenesis of vitiligo. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 90-100.
- Hedstrand H, Ekwall O, Olsson M, et al. The transcription factors SOX9 and SOX10 are vitiligo autoantigens in Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type 1. *J Biol Chem* 2001; 256(38): 35390-35395.
- Alkhateeb A, Fain PR, Thody A, et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in Caucasian probands and their relatives. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 208-214.
- Iacovelli P, Sinagra JL, Vidolin AP, et al. Relevance of thyroiditis and of other autoimmune diseases in children with vitiligo. *Dermatol* 2005; 210(1): 26-30.
- Birlea SA, Fain PR, Spritz RA. A Romanian population isolate with high frequency of vitiligo and associated autoimmune diseases. *Arch Dermatol* 2008; 144: 310-316.
- Jabbour SA. Cutaneous manifestations of endocrine disorders. *Amer J Clin Dermatol* 2003; 4: 315-331.
- Ahmed I, Nasreen S, Bhatti R. Alopecia Areata in Children. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007; 17: 587-590.

24. Gul U. Kilic A. Tulunay O. et al. Vitiligo associated with malignant melanoma and lupus erythematosus. *J Dermatol* 2007; 34: 142-145.
25. Percivalle S. Piccino R. Caccialanza M. Concurrence of vitiligo and psoriasis: a simple coincidence? *Clin Exp Dermatol* 2009; 34(1): 90-91.
26. Farrokhi S. Hojjat-Farsangi M. Noohpisheh MK. Tahmasbi R. Rezaei N. Assessment of the immune system in 55 Iranian patients with vitiligo. *JEADV* 2005; 19: 706-711.
27. Dammak I. Commentary 2. *Experimental Dermatology* 2008; 17(2):151-153.
28. Rezaei N. Gavalas NG. Weetman AP. Kemp EH. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *JEADV* 2007; 21(7): 865-876.
29. Glassman S. Vitiligo, reactive oxygen species and T-cells. *Clinical Science* 2011; 120: 99-120.
30. Pichler R. Sfetsos K. Badics B. Gutenbrunner S. Berg J. Auböck J. Lymphocyte imbalance in vitiligo patients indicated by elevated CD4+/CD8+ T-cell ratio. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2009; 159 (13-14): 337-341.
31. Le Poole IC. Luiten RM. Autoimmune etiology of generalized vitiligo. *Curr Dir Autoimmun* 2008; 10: 227-243.
32. Mellouli F. Ksouri H. Dhouib N. et al. Possible transfer of vitiligo by allogeneic bone marrow transplantation: a case report. *Pediatr Transplant* 2009; 13: 1058-1061.
33. Lang KS. Caroli CC. Muhm A. et al. HLA-A2 restricted, melanocyte-specific CD8(+) T lymphocytes detected in vitiligo patients are related to disease activity and are predominantly directed against MelanA/MART1. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 891-897.
34. Kemp EH. Gavalas NG. Gawkrödger DJ. Weetman AP. Autoantibody responses to melanocytes in the depigmenting skin disease vitiligo. *Autoimmun Rev* 2007; 6: 138-142.
35. Kemp EH. Waterman EA. Weetman AP. Immunological pathomechanisms in vitiligo. *Expert Rev Mol Med* 2001; 3 (20): 1-22.

### Сведения об авторах:

Батпеннова Гульнар Рыскельдиевна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии с курсом иммунологии АО «Медицинский университет Астана». пр. Бейбитшилик, 49 А, Астана, Казахстан. +7(7172)396179, gbatpenova@yandex.ru

Аймолдина Алма Аманжоловна – магистрант кафедры дерматовенерологии с курсом иммунологии АО «Медицинский университет Астана»

пр. Бейбитшилик, 49 А, Астана, Казахстан. +7(7172)396179, aimoldina.a@mail.ru

Котлярова Татьяна Владимировна – д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии с курсом иммунологии АО «Медицинский университет Астана». пр. Бейбитшилик, 49 А, Астана, Казахстан. +7(7172)396179, tv58@yandex.ru

Таркина Татьяна Викторовна – д.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с курсом иммунологии АО «Медицинский университет Астана». пр. Бейбитшилик, 49 А, Астана, Казахстан. +7(7172)396179, ttarkina@yandex.ru

Садыкова Гульназ Заманбековна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с курсом иммунологии АО «Медицинский университет Астана». пр. Бейбитшилик, 49 А, Астана, Казахстан. +7(7172)396179, gulnaza2014@gmail.com

Казиева Алия Сериковна – к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии с курсом иммунологии АО «Медицинский университет Астана». пр. Бейбитшилик, 49 А, Астана, Казахстан. +7(7172)396179, aliya\_abdr@mail.ru

Поступила 22.10.2014 г.