

**Информация для цитирования:**

Загрешенко Д.С., Климов В.В., Трофименко Н.А., Дорощеева М.С. АКТГ-ЦИТОКИНОВЫЕ АССОЦИАЦИИ В ЭКССУДАТАХ «КОЖНОГО ОКНА» ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ // Медицина в Кузбассе. 2023. №4. С. 48-51.

**Загрешенко Д.С., Климов В.В., Трофименко Н.А., Дорощеева М.С.**

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,  
Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова,  
Новокузнецкий наркологи́ческий диспансер,  
г. Новокузнецк, Россия,  
Сибирский государственный медицинский университет,  
г. Томск, Россия



## АКТГ-ЦИТОКИНОВЫЕ АССОЦИАЦИИ В ЭКССУДАТАХ «КОЖНОГО ОКНА» ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

На сегодняшний день атопический дерматит является одним из наиболее распространенных хронических рецидивирующих заболеваний кожи, а в большинстве случаев – это первое проявление атопии. Патогенез данного заболевания до конца не изучен, он многогранен, является результатом сложного взаимодействия между нервной, эндокринной и иммунной системами как на уровне целого организма, так и шокового органа (в коже), а также генетическими факторами и факторами окружающей среды. С помощью модели «кожного окна» был определен уровень аденокортикотропного гормона в коже, а также некоторых цитокинов, продукция которых связана с образованием специфических внутриклеточных платформ – инфламмасом. Были обследованы 19 пациентов с атопическим дерматитом в период обострения и 25 добровольцев. Выявлено, что в группе больных с атопическим дерматитом уровень аденокортикотропного гормона значительно снижен, чем в контрольной группе, а содержание цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6, TNF- $\alpha$  в экссудатах «кожного окна» при атопическом дерматите значительно превышает аналогичные показатели группы сравнения.

Полученные данные говорят о дисрегуляции между эндокринной и иммунной системами на уровне шокового органа (в коже), что снижает противовоспалительный потенциал кожи и повышает провоспалительную активность, которая проявляется в виде гиперпродукции цитокинов, выработка которых зависит от формирования инфламмасом.

**Ключевые слова:** атопический дерматит; цитокины; «кожное окно»; АКТГ

**Zagreshenko D.S., Klimov V.V., Trofimenko N.A., Doroshcheva M.S.**

Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education,  
Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov,  
Novokuznetsk Narcological Dispensary, Novokuznetsk, Russia,  
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

### ACTH-CYTOKINE ASSOCIATIONS IN THE "SKIN WINDOW" EXUDATES IN ATOPIC DERMATITIS

Currently, atopic dermatitis is one of the most common chronic recurrent skin diseases, and, furthermore, the first manifestation of atopy. The pathogenesis of this disease has not been fully studied, it is multifaceted, since it is a pathogenic combination of the tridirectional interaction between the nervous, endocrine and immune systems both at the whole body level and level of the largest barrier organ, which is the skin. In addition, genetic, epigenetic, and environmental factors contribute to atopic dermatitis pathogenesis significantly. The use of the "skin window" model, values of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and inflammasome associated cytokines were determined in skin exudates.

19 patients with exacerbation forms of atopic dermatitis and 25 volunteers were examined. It has been revealed that in the clinical group of patients, the values of ACTH was significantly reduced compared to the control group, whereas the content of IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6, and TNF- $\alpha$  in the exudates of the "skin window" in atopic dermatitis essentially exceeded control parameters.

The data obtained illustrate the dysregulation condition between the endocrine and immune systems at the skin level reduce the anti-inflammatory potential of the skin and increase pro-inflammatory activity. Cytokine overproduction is related to pro-inflammatory cytokines, which are essential for inflammasomes activation in the skin.

**Key words:** atopic dermatitis; cytokines; "skin window"; ACTH

**А**топический дерматит (АтД) – многофакторное заболевание со сложным механизмом развития, сочетающем в себе наследственную предрасположенность, влияние внешних триггеров и аллергенов и иммунологические нарушения [1-3].

Атопический дерматит – одно из наиболее распространенных заболеваний (от 20 % до 40 % в структуре кожной патологии), которые встречаются во всех странах, у лиц обоего пола и в разных возрастных группах [1, 4, 5].

Распространенность АтД среди детского населения составляет до 20 %, среди взрослого населения — до 10 % [1, 4]. Согласно данным Федерального статистического наблюдения, в 2018 году в Российской Федерации заболеваемость АтД составила 188,2 случаев на 100000 соответствующего населения, а распространенность — 426,3 случаев на 100000 всего населения. Среди детей в возрасте от рождения до 14 лет заболеваемость составила 774,4 случаев на 100000 соответствующего населения, а распространенность — 1589,4 случаев на 100000 всего населения. Заболеваемость АтД среди детей в возрасте от 15 до 17 лет в Российской Федерации составила 374,1 случая на 100000 соответствующего населения, распространенность — 1134,0 случаев на 100000 соответствующего населения [1].

В патогенезе данного заболевания одно из центральных мест отводится иммунологическим нарушениям. Шоковым органом при АтД является кожа — сложный и не полностью изученный орган человеческого тела. Кожа как самоорганизованный иммунокомпетентный орган (skin-associated lymphoid tissue — SALT), имеет все типы клеток, выполняющих широкий спектр иммунных реакций [6, 7]. Однако их жизнедеятельность, активация, пролиферация и дифференцировка во многом зависят от других систем организма и, в первую очередь, от эндокринной. Между иммунной и эндокринной системами сложилось и постоянно осуществляется взаимодействие, с помощью которого они взаимно контролируют свои функции. Кожа является мишенью для половых гормонов, гормонов щитовидной железы и глюкокортикоидов, которые оказывают свое влияние эндокринным путем.

Помимо этого, кожа является полноценным самостоятельным органом эндокринной системы. В процессе эволюции, в ответ на постоянное воздействие факторов окружающей среды, в коже появилась местная периферическая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, аналогичная по иерархической структуре центральной оси. Ключевой эффекторной молекулой данной оси является адренокортикотропный гормон (АКТГ), который оказывает интракринный, аутокринный и паракринный эффект на клетки кожи через соответствующие периферические меланокортиновые рецепторы MCR1-MCR5. Активация соответствующих меланокортиновых рецепторов оказывает иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект [2, 4, 8-13].

С развитием новых концепций в иммунологии большое значение придается состоянию автономной иммунной системы кожи. Патогенез АтД многоэтапный и очень сложный, обусловлен нарушением баланса гуморального и клеточного звеньев иммунитета и дисбалансом пулов про- и противовоспалительных цитокинов. В свою очередь, жизнедеятельность клеток иммунной системы кожи подчиняется действию системных гормонов, а также гормонов, продуцируемых самой кожей. Для локально секретуемого АКТГ и топически высвобождающихся

цитокинов характерно короткодистантное (аутокринное и паракринное) действие на клетки мишени. Поэтому их исследование на системном уровне не отражает полной картины гормонально-цитокиновой активности в коже, что определяет актуальность исследования на локальном уровне. Исследование продукции АКТГ и секреции цитокинов на уровне шокового органа при atopическом дерматите дополнит представления о патогенезе данного заболевания.

**Цель работы** — определить уровень АКТГ и концентрации цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6, TNF- $\alpha$ ) в бесклеточной фракции экссудата «кожного окна» при АтД.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 19 пациентов с atopическим дерматитом в возрасте от 18 до 45 лет, находившихся под наблюдением в стационаре терапевтического отделения ГАУЗ «Новокузнецкая городская больница № 1 имени Г.П. Курбатова» и ООО «Медиа-Сервис» (г. Новокузнецк). Контрольную группу составили 25 практически здоровых доноров-добровольцев в возрасте 20-35 лет. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие.

Материалом для исследования адренокортикотропного гормона и цитокинов на местном уровне (в коже) являлась бесклеточная фракция экссудата «кожного окна», получаемая из устанавливаемой на скарифицированный участок кожи камеры объемом 1 мл, предварительно заполненной стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида [14].

Определение уровня АКТГ проводилось с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа (автоматический анализатор Cobas e411). Определение IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6 и TNF- $\alpha$  проводилось с помощью твердофазного иммуноферментного анализа. Выбор данных цитокинов был связан с исследованием процессов, в основе которых лежит формирование инфламмосом — структур раннего события, предшествующего воспалению, которые необходимы для «созревания» про-IL-1 $\beta$  и про-IL-18 до активных форм и от регуляции которых зависит характер воспаления (физиологический или патологический) [15, 16].

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью статистических программ «SPSS». Для всех имеющихся выборок данных применялся непараметрический критерий Манна-Уитни для оценки различий между двумя независимыми выборками. Значения представлены в виде медиан. Анализ взаимосвязей проводился с помощью коэффициента корреляции Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Содержание АКТГ и IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6 и TNF- $\alpha$  в бесклеточной фракции экссудатов «кожного окна» при atopическом дерматите в сравнении с контрольной группой представлены в таблице.

Таблица

Содержание АКТГ и цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6 и TNF- $\alpha$  в экссудатах «кожного окна» при atopическом дерматите и у здоровых лиц, Me (Q1-Q3)

Table

Content of ACTH and cytokines IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6 and TNF- $\alpha$  in exudates of the "skin window" in atopical dermatitis and in healthy individuals, Me (Q1-Q3)

АКТГ и цитокины «кожного окна»	Группы обследованных	
	Атопический дерматит (n = 19)	Контрольная группа (n = 25)
АКТГ (пг/мл)	3,41* (2,71-4,63)	6,24 (5,59-6,8)
IL-1 $\beta$ (пг/мл)	21,66* (15,23-41,17)	7,2 (4,62-9,66)
IL-18 (пг/мл)	1148,75* (523,3-1238,2)	270,8 (213,7-548)
IL-6 (пг/мл)	512,75* (450-600)	271 (173,3-303,3)
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	5,63* (4,61-10,98)	1,7 (1,02-2,5)

**Примечание:** Me – медиана; Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль; \* – достоверность различий в сравнении с контрольной группой (P < 0,05).

**Note:** Me – median; Q1 – first quartile; Q3 – third quartile; \* – significance of differences in comparison with the control group (P < 0.05).

Из результатов, приведенных в таблице, видно, что содержание АКТГ в экссудатах «кожного окна» в группе больных с atopическим дерматитом практически в два раза ниже значений контрольной группы и имеет статистически достоверные различия. Уровни IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6 и TNF- $\alpha$  в бесклеточной фракции экссудатов «кожного окна» при АД достоверно превышают концентрации данных цитокинов в контрольной группе.

При проведении корреляционного анализа были выявлены отрицательные корреляционные связи между следующими показателями: уровнем IL-6 и АКТГ в экссудатах «кожного окна» в контрольной группе ( $r = -0,446$ ;  $p < 0,05$ ) и при atopическом дерматите ( $r = -0,782$ ;  $p < 0,01$ ); уровнем TNF- $\alpha$  и АКТГ в норме ( $r = -0,539$ ;  $p < 0,01$ ) и при патологии ( $r = -0,479$ ;  $p < 0,05$ ).

На основании полученных результатов, а также по данным литературы, можно сказать, что снижение продукции АКТГ на уровне «шокового органа» приводит к дисрегуляции между эндокринной и иммунной системами кожи, что в итоге проявляется соответствующими клиническими проявлениями.

Помимо классических цитокинов, преобладающих при Th2 пути воспаления, и других субпопуляций Т-клеток, которым отводится немаловажная роль в развитии хронического воспалительного процесса в коже, сниженная продукция АКТГ непосредственно на локальном уровне вносит свой вклад в патогенез данного заболевания. Периферическая гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, оказывающая интракринный, аутокринный и паракринный эффекты на клетки кожи, посредством продукции гормонов и их взаимодействия с меланокортиновыми рецепторами MCR1-MCR5, проявляет свое противовоспалительное действие в ответ на продол-

жающееся воздействие факторов окружающей среды, тем самым регулируя кожный гомеостаз. Недостаточная продукция АКТГ на локальном уровне, вероятно, в полной мере не может ингибировать процессы воспаления, тем самым нарушается контроль за иммунной системой кожи.

Гиперпродукция IL-1 $\beta$  и IL-18 на локальном уровне может свидетельствовать о формировании инфламмосомного комплекса в эффекторных клетках (макрофаги, дендритные клетки, кератиноциты, фибробласты), который является ключевым моментом в развитии atopического воспалительного процесса. Дополнительная избыточная продукция IL-6 и TNF- $\alpha$  свидетельствует об особой роли этих провоспалительных цитокинов с выраженным цитотоксическим эффектом в дальнейшем развитии и усугублении хронического воспалительного процесса в коже.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пониженный уровень АКТГ в экссудатах «кожного окна» при atopическом дерматите говорит о нарушении эндокринной регуляции на клетках кожи, в том числе SALT, снижая тем самым противовоспалительный потенциал кожи и повышая провоспалительную активность, что отражается в виде гиперпродукции цитокинов с широким спектром действия, а именно IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6 и TNF- $\alpha$ .

### Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Klinicheskie rekomendacii "Atopicheskij dermatit". Utverzhdeny` Minzdravom RF, 2021. Russian (Клинические рекомендации «Атопический дерматит». Утверждены Минздравом РФ, 2021.) [https://dep\\_pediatr.pnzgu.ru/files/dep\\_pediatr.pnzgu.ru/1110\\_kr21120mz.pdf](https://dep_pediatr.pnzgu.ru/files/dep_pediatr.pnzgu.ru/1110_kr21120mz.pdf)

2. Lin TK, Zhong L., Santiago J.L. Association between Stress and the HPA Axis in the Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(10): 2131. DOI: 10.3390/ijms18102131
3. Tokura Y, Hayano S. Subtypes of atopic dermatitis: From phenotype to endotype. *Allergol Int.* 2022; 71(1): 14-24. DOI: 10.1016/j.alit.2021.07.003
4. Legat FJ. Itch in atopic dermatitis – what is new? *Front Med (Lausanne).* 2021; 8: 644760. DOI: 10.3389/fmed.2021.644760
5. Lefevre-Utile A, Saichi M, Olah P, Delord M, Homey B, Soumelis V, et al. Transcriptome-based identification of novel endotypes in adult atopic dermatitis. *Allergy.* 2022; 77(5): 1486-1498. DOI: 10.1111/all.15150
6. Ni X, Lai Y. Crosstalk between keratinocytes and immune cells in inflammatory skin diseases. *Explor Immunol.* 2021; 1: 418-431. DOI: 10.37349/ei.2021.00028
7. Campione E, Lanna C, Diluvio L, Cannizzaro MV, Grelli S, Galluzzo M, et al. Skin immunity and its dysregulation in atopic dermatitis, hidradenitis suppurativa and vitiligo. *Cell Cycle.* 2020; 19(3): 257-267. DOI: 10.1080/15384101.2019.1707455
8. Burchakov DI, Stenko AG, Talybova AM, Gilels AV. Hormones and skin health. *Effective Pharmacotherapy. Dermatovenereology and Dermatocosmetology.* 2016; 30: 28-32. Russian (Бурчаков Д.И., Стенько А.Г., Талыбова А.М., Гилельс А.В. Гормональное здоровье кожи //Эффективная фармакотерапия. Дерматология и дерматокосметология. 2016. № 30. С. 28-32.)
9. Ledina AV, Khamoshina MB, Bebneva TN, Agranovskaya AV. Hormonal Status and Skin. *Effective Pharmacotherapy. Dermatovenereology and Dermatocosmetology.* 2016; 30: 22-26. Russian (Ледина А.В., Хамошина М.Б., Бибнева Т.Н., Аграновская А.В. Гормональный статус и кожа //Эффективная фармакотерапия. Дерматология и дерматокосметология. 2016. № 30. С. 22-26.)
10. Chen Y, Lyga J. Brain-skin connection: inflammation and skin aging. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2014; 13(3): 177-190. DOI: 10.2174/1871528113666140522104422
11. Wang W, Guo DY, Lin YJ, Tao YX. Melanocortin Regulation of Inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 683. DOI: 10.3389/fendo.2019.00683
12. Lisak RP, Benjamins JA. Melanocortins, Melanocortin Receptors and Multiple Sclerosis. *Brain Sci.* 2017; 7(8): 104. DOI: 10.3390/brainsci7080104
13. Pondeljak N, Lugovic-Mihi L. Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. *Clin Ther.* 2020; 42(5): 757-770. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.03.008
14. Klimov VV. From Basic to Clinical Immunology. Springer, 2019. 377 p. DOI: 10.1007/978-3-030-03323-10
15. Pirozhkov SV, Litvitskiy PF. Inflammasomal diseases. *Immunologiya.* 2018; 39(2-3): 158-165. Russian (Пирожков С.В., Литвицкий П.Ф. Инфламасомные болезни //Иммунология. 2018. Т. 39, № 2-3. С. 158-165.) DOI: 10.18821/0206-4952-2018-39-2-3-158-165
16. Tang L, Zhou F. Inflammasomes in common immune-related skin diseases. *Front Immunol.* 2020; 11: 882. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00882

**Сведения об авторах:**

ЗАГРЕШЕНКО Денис Сергеевич, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: zagreshenko@rambler.ru

КЛИМОВ Владимир Васильевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СибГМУ, г. Томск, Россия. E-mail: klimov@mail.tomsknnet.ru

ТРОФИМЕНКО Наталья Александровна, канд. мед. наук, зав. терапевтическим отделением, ГАУЗ «НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова», г. Новокузнецк, Россия.

ДОРОФЕЕВА Маргарита Сергеевна, врач клинико-диагностической лаборатории, ГБУЗ Новокузнецкий наркологический диспансер, г. Новокузнецк, Россия.

**Information about authors:**

ZAGRESHENKO Denis Sergeevich, candidate of medical sciences, docent of the department of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: zagreshenko@rambler.ru

KLIMOV Vladimir Vasilievich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of immunology and allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: klimov@mail.tomsknnet.ru

TROFIMENKO Natalya Aleksandrovna, candidate of medical sciences, head of the therapeutic department, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia.

DOROFEEVA Margarita Sergeevna, doctor of the clinical diagnostic laboratory, Novokuznetsk Narcological Dispensary, Novokuznetsk, Russia.

**Корреспонденцию адресовать:** ЗАГРЕШЕНКО Денис Сергеевич, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 45-48-73 E-mail: zagreshenko@rambler.ru