

Р.Г. Исмаилов

Азербайджанский медицинский университет, Баку
Городской кожный венерологический диспансер г. Баку, Азербайджанская Республика

Регуляция меланогенеза при дисхромии кожи

Цель исследования: изучить роль иммунных, биохимических и гормональных факторов в регуляции меланогенеза у больных с дисхромией кожи. **Пациенты и методы:** под наблюдением находились 226 больных с различными формами дисхромии кожи, из них 157 женщин и 69 мужчин. Возраст пациентов варьировал 16 до 55 лет. Длительность заболевания колебалась от 5 нед до 18 лет. Для исследования меланогенеза при витилиго, невусах и мелазме были изучены параметры иммунной, эндокринной и системы перекисного окисления липидов — антиоксидантной системы. **Результаты:** меланоциты отвечают на изменение концентрации α -меланинстимулирующего гормона и аденокортикотропного гормона снижением или повышением интенсивности меланогенеза. Активация процесса связана также с ультрафиолетовым облучением. Сопоставление содержания компонентов системы перекисное окисление липидов (ПОЛ) — антиоксидантная система (АОС) с супрессорной (CD8+) активностью лимфоцитов у пациентов с витилиго показало, что наиболее выраженный супрессорный эффект отмечался у больных с высоким уровнем ПОЛ. В то же время у пациентов с гиперпигментацией обнаружена сильная отрицательная связь с CD4+. Также имеет место отрицательная связь CD16+-лимфоцитов с показателями гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов с дисхромией ($r = -0,318$ при витилиго, $r = -0,512$, $r = -0,4578$ — при невусах и мелазме, соответственно). **Выводы:** результаты исследования показали, что витилигинозный процесс, в особенности активно выраженный, протекает с интенсификацией процессов ПОЛ, изменением состояния антиоксидантной системы и иммунитета. При гиперпигментации повышенное содержание CD95+-клеток приводило к ослаблению апоптоза и обуславливало увеличение числа меланоцитов. При гиперпигментации наблюдается недостаточный апоптоз, а при гипопигментации — избыточный. Для поиска механизмов регуляции пигментации кожи необходимо определение α -меланинстимулирующего гормона, аденокортикотропного гормона и неврилизина.

Ключевые слова: дисхромии кожи, витилиго, невус, мелазма, меланогенез, апоптоз.
(Вестник РАМН. 2014; 1–2: 85–92)

85

Введение

Кожа является защитной оболочкой человеческого организма, но только в 80-х гг. XX в. было установлено, что она является местом не только реализации иммунологических процессов, но и активно участвует в них, выполняя роль органа иммуногенеза [1]. Особенности поражения кожи связаны со спецификой ее работы. Цвет кожи определяется наличием меланина в эпидермисе. Образование меланина в меланоцитах — это специфический

механизм защиты кожи от ультрафиолетового облучения. Меланоциты часто вовлекаются в патологические процессы, связанные с нарушением функции и биологии этих клеток [1, 2].

Исследования меланоцитов (пигментных клеток) и всей системы меланогенеза были начаты уже в 50-е гг. XX в. [3]. В последние 20 лет интерес самых разных специалистов к этому направлению исследований значительно возрос [4], что обусловлено резким увеличением числа случаев заболевания меланомой, ра-

R.G. Ismaylov

Azerbaijan Medical University, Baku
Urban Skin Venereal Dispensary, Baku, Republic of Azerbaijan

Regulation of Melanogenesis in the Dyschromia of Skin

Aim: to examine the role of immune, biochemical and hormonal factors in the regulation of melanogenesis in patients with chromatopathy. **Patients and methods:** we observed 226 patients with various forms dyschromia skin. Age of the patients was in the range of 16 to 55 years. The frequency of females ($n = 157$) prevailed over the male sex ($n = 69$) 2,3 times. The disease duration ranged from 3 weeks to 12 years. For the study of melanogenesis in vitiligo, nevi and melasma were studied parameters of the immune, endocrine and lipid peroxidation — antioxidant system. **Results:** melanocytes are responsible for the change in concentration α - chromatophorotropic hormone and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) decrease or increase melanogenesis. Activation process is also associated with UFOs. Comparison of the level of system components lipid peroxidation (LPO) — antioxidant system (AOS) suppressor (CD8 +) lymphocyte activity vitiligo patients showed that the most pronounced suppressive effect was observed in patients with high levels of lipid peroxidation. At the same time, patients with hyperpigmentation found a significant negative relationship with CD4+. It should be noted a negative relationship CD16+-lymphocytes with indicators pituitary- adrenal axis in patients Dyschromias ($r = -0,318$ vitiligo, $r = -0,512$, $r = -0,4578$ — in nevi and melasma, respectively). **Conclusions:** the results showed that vitiliginosny process, especially actively expressed, proceeds with the intensification of lipid peroxidation processes, changes in the state of AOS and immunity. With the increased level of hyperpigmentation CD95+-cells led to a weakening of apoptosis and cause increase in the number of melanocytes. When there is insufficient apoptosis hyperpigmentation, hypopigmentation and when — excessive apoptosis. To find mechanisms regulating skin pigmentation necessary to determine α -chromatophorotropic hormone, adrenocorticotrophic hormone and neutral endopeptidase.

Key words: skin dyschromia, vitiligo, nevus, melasma, melanogenesis, apoptosis.

(Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 1–2: 85–92)

ком кожи и витилиго, обусловленных связанными с нарушениями функций пигментной системы. Витилиго представляет собой идиопатическую лейкодерму, характеризующуюся образованием на коже белых пятен [5]. Установлено, что появление очагов депигментации обусловлено разрушением меланоцитов в пораженной коже [6, 7]. Для идентификации меланоцитов в коже используют различные меланотитарные маркеры, такие как тирозиназа, NKI-beteb, HMB-45, S-100, TRP-1, TRP-2 и другие, но ни один из них не обладает абсолютной специфичностью и чувствительностью. Для диагностики меланотитарных новообразований предложен новый маркер меланоцитов Melan-A (продукт гена *MART-1*). Он кодирует трансмембранный меланосомальный белок, локализующийся в меланосомах, аппарате Гольджи и эндоплазматическом ретикулуме, и распознается аутологичными цитотоксическими Т клетками [8, 9]. Согласно современным представлениям, разрушение меланоцитов в депигментированной коже может быть обусловлено генетическими, иммунными, аутоцитотоксическими или нейрогенными факторами [10, 11]. Ряд авторов ведущую роль в повреждении меланоцитов и нарушении меланогенеза при витилиго отводят иммунным механизмам [12–14]. Известно об участии иммунной системы в механизме меланогенеза. Установлено, что лимфоциты осуществляют свои функции в коже путем постоянной рециркуляции [15].

Меланогенез — высокорегулируемый процесс из-за свойственной ему токсичности. Сложный процесс меланогенеза может нарушаться на различных этапах под влиянием как экзо-, так и эндогенных факторов. Регуляция пигментного обмена в организме обеспечивается многочисленными ферментами, гормонами гипофиза и надпочечников (кортизол), микроэлементами и витаминами. Меланогенез — один из сложных фенотипов адаптации организма к окружающей среде, и, несмотря на то, что нарушение пигментации кожи исследуют уже давно, его механизм остается не до конца выясненным. Не уточнено, какие структуры клетки являются дефектными, что является причиной повреждения клетки. Именно поэтому в патофизиологии пигментации важно изучение различных регулирующих механизмов.

Цель исследования: изучить роль иммунных, биохимических и гормональных факторов в регуляции меланогенеза у больных с дисхромиями кожи.

Пациенты и методы

Участники исследования

Исследование основано на результатах клинко-лабораторного обследования пациентов с расстройствами пигментации. Работа проводилась в период с 2001 по 2008 г. Клиническое обследование выполнено в Республиканском кожно-венерологическом диспансере г. Баку среди больных, состоявших на учете и проходивших лечение.

Под наблюдением находились 226 больных с различными формами дисхромии кожи. Возраст пациентов варьировал от 16 до 55 лет (средний возраст $36,5 \pm 9,8$ лет). Частота женского пола ($n = 157$) преобладала над частотой мужского ($n = 69$) в 2,3 раза. Длительность заболевания колебалась от 3 нед до 12 лет. Пациенты были разделены на 3 группы: I группа — больные витилиго ($n = 91$; 40,3%), II группа — пациенты с пигментным невусом ($n = 78$; 34,5%), III группа — лица с мелазмой ($n = 57$; 25,2%). I группа включала 31 (34,1%) больного с легкой, 48 (52,7%) — с умеренной и 12 (13,2%) — с выраженной

степенью заболевания. Во II группе у 37 (47,4%) человек диагностировали внутридермальный невус (обыкновенное родимое пятно), в 23 (29,5%) случаях — фиброэпителиальный и в 18 (23,1%) — невус Сеттона. Контрольную группу составили 40 человек с нормальной пигментацией кожи.

Методы исследования

В работе использован комплекс современных иммунологических, биохимических и радиоиммунных методов исследования. Иммунологический контроль осуществляли путем определения показателей клеточного и гуморального звена иммунитета. Материалом для исследования служила венозная кровь и сыворотка. Для исследования применяли иммунологические тесты 2-го уровня: фенотипирование лейкоцитов (CD3+, 4+, 8+, 16+, 20+, 25+, 36+, 38+, 68+, 69+, 71+, 95+, *HLA-DR*), определение активности нейтрофилов и моноцитов (НСТ-тест, фагоцитарная активность, фагоцитарное число), исследование концентрации иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G и циркулирующих иммунных комплексов.

Параметры клеточного иммунитета определяли с помощью моноклональных антител фирмы «Сорбент» (Россия), меченных FITC, методом проточной цитофлуориметрии на аппарате Coulter Epicx XL (Beckman Coulter, США).

Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли путем осаждения их из сыворотки 3,5% полиэтиленгликолем (м.м. 6000) фирмы Serva (Германия).

Для каждого обследованного определяли степень иммунных нарушений по формуле А.М. Земскова (1986):

$$\left(\frac{\text{Показатель конкретного больного}}{\text{Показатель, принятый за норму}} - 1 \right) \times 100.$$

Цитокиновый статус оценивали путем определения многофункциональных неспецифических медиаторов — интерлейкинов (IL) 1 β , 2, 6, 8, которые считаются ранними факторами защиты, синтезируемыми кератиноцитами и лимфоцитами. Уровень продукции IL в периферической крови (сыворотке) устанавливали иммуноферментным анализом (ИФА) с помощью тест-системы «Цитокин» (Россия) и наборов реагентов ProCon II для научных исследований, изготовленных фирмой «Протеиновый контур» (Россия). Применяли твердофазный ИФА. Результаты учитывали с помощью спектрофотометра Multiscan (Финляндия), измеряя оптическую плотность по заданной длине волны. Нормативные показатели для IL 6 — не более 5 пкг/мл. Гормональный спектр оценивали по содержанию α -меланинстимулирующего гормона (α -МСГ), адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола.

Концентрацию α -МСГ в крови определяли с помощью стандартных наборов фирмы Immuno Nuclear Corporation (США), АКТГ — CIS (Франция, Италия), кортизол — «СТЕРОН» (Белоруссия).

Активность фермента эндопептидазы или неприлизина (НЭП) определяли по методу В. Мари и соавт. [16].

Статистическая обработка данных

Статистический анализ материала проводили с использованием программы STATISTICA (StatSoft Inc., США). При обработке данных применяли непараметри-

ческий *U*-критерий Манна–Уитни. Корреляционные зависимости исследовали при помощи критерия Пирсона (*r*) и Спирмена (*rs*) [17].

Результаты и обсуждение

При определении клеточного звена иммунитета в I группе зафиксирован рост активности зрелых Т лимфоцитов (CD3+ — 2,5%), цитотоксинов (CD8+ — 28,78%), естественных киллеров (CD16+ — 28,6%), В лимфоцитов (CD20+ — 16,3%), активированных лимфоцитов (CD25+ — 19,2%), апоптозных рецепторов (CD95+ — 13,3%), индикаторов активации Т клеток (*HLA-DR*+ — 16,9%), а также угнетение макрофагов (CD36+ — 4,9%, CD68+ — 17,1%). Гуморальный иммунитет выражался повышением содержания ЦИК (17,6%), угнетением синтеза иммуноглобулинов (IgG — 9,2%; IgA — 27,7%), снижением содержания неспецифических факторов (НСТ — 10,6%).

У больных витилиго (I группа) зарегистрирован достоверно высокий уровень (в 1,2 раза больше) CD8+ по сравнению с контрольной группой, в то время как число CD4+-субпопуляций было незначительно сниженным.

У пациентов с витилиго содержание рецептора к IL 2 — CD25+ — превышало нормальное в 1,2 раза. У больных I группы также наблюдалось повышенное содержание CD95+-клеток. Их концентрация в периферической крови по сравнению с контрольной была выше на 13,3%.

Оценивая результаты исследования гуморального звена иммунитета, следует отметить повышенный уровень ЦИК (на 17,6%) и низкую концентрацию IgA и IgG у больных I группы по сравнению с лицами с нормально пигментированной кожей (на 9,2 и 27,7%, соответственно).

Следовательно, при дисхромии кожи изменяется соотношение компонентов не только клеточной, но и гуморальной системы иммунитета. Результаты иммунологического исследования свидетельствуют о наиболее выраженных изменениях у пациентов с витилиго и пигментными невусами. Эти изменения, на наш взгляд, влияют на деструкцию меланоцитов.

При исследовании показателей неспецифического иммунитета установлено их снижение у больных витилиго. Так, результат НСТ-теста по сравнению с контрольными показателями был снижен на 10,6%, фагоцитарный индекс — на 4,7%, фагоцитарное число — на 2,4%. Индекс апоптоза CD95+/CD3+ имел тенденцию к увеличению за счет роста численности циркулирующих в крови CD95+-клеток в I и уменьшения числа CD3+-субпопуляций во II и III группе. У больных витилиго также было зарегистрировано повышение содержания IL 1β (на 14,1% по сравнению со здоровыми лицами).

У больных с гипопигментацией установлена положительная корреляция содержания цитокинов с субпопуляциями лимфоцитов. Отмечено параллельное, различно выраженное повышенное содержание в крови Т клеток и интерлейкинов IL 1, 2, 6, 8. Следовательно, у больных витилиго имеет место повышение реактивности Т-звена иммунитета, и можно предположить, что при гипопигментации эти клетки в совокупности с цитокинами влияют на деструкцию меланоцитов, способствующую дисхромии.

При витилиго имеет место деструкция меланоцитов с их функциональной деградацией.

Всех обследованных с гипопигментацией в зависимости от степени активности заболевания разделили на 3 подгруппы: подгруппа 1.1 — пациенты с легкой степенью активности болезни (*n* =31; 34,1%); 1.2 — с умеренной степенью (*n* =48; 52,7%); 1.3 — с выраженной степенью (*n* =12; 13,2%).

В подгруппе 1.1 отмечено увеличение численности цитотоксических Т лимфоцитов (CD95+) в периферической крови. Содержание естественных киллеров в среднем у больных подгруппы 1.1 находилось на уровне контрольных величин. По мере повышения степени активности процесса значение их увеличивалось, и разница с контрольными показателями составила в подгруппе 1.2 и 1.3 22,0 и 30,3%, соответственно. Характер изменения содержания CD20+, CD25+ и CD38+-лимфоцитов был иным: с увеличением степени активности заболевания их число увеличивалось. Аналогичным образом повышалась концентрация *HLA-DR*+ по сравнению с контрольными величинами. Концентрация CD95+-лимфоцитов увеличивалась по мере активизации процесса: у пациентов с умеренной степенью активности она превышала контрольные значения на 14,4%, с выраженной — на 20%, и незначительно (на 6,7%) — у лиц с легкой степенью активности болезни.

Результаты исследований указывают, что отсутствие интенсивных иммунореактивных маркеров CD68+ и CD36+ представляет собой особенность эпидермиса кожи при гипопигментации.

Концентрация ЦИК в сыворотке крови повышалась с увеличением степени активности заболевания. В этом случае уровень ЦИК был выше контрольных показателей на 16,6%. Содержание иммуноглобулинов у больных витилиго было сниженным. Концентрация IgG у больных 1.1 и 1.2 подгрупп уменьшилась на 7,2% по сравнению со здоровыми индивидуумами. Во всех подгруппах наблюдали резкое снижение концентрации IgA.

По всей вероятности, иммуноглобулинемия у больных витилиго связана с дисбалансом иммунорегуляторных Т клеток. У этих больных также наблюдали снижение функциональной активности нейтрофилов, которое выражалось в снижении фагоцитарного индекса и результатов НСТ-теста. Отмечено заметное достоверное снижение индекса супрессии (CD4+/CD8+), активации В (CD20+/CD38+) и Т клеток (CD69+/CD3+), помощи В клеткам (CD4+/CD16+ и CD8+/CD16+) за счет увеличения числа CD16+-клеток.

Обнаруженное у больных витилиго увеличение продукции IL 1 и 2 сопровождалось повышенным содержанием CD3+, CD8+, CD16+, CD25+, ЦИК, *HLA-DR*+. Установлена прямая корреляция между содержанием в сыворотке крови IL 1 и CD8+ и обратная — между относительным числом CD4+-клеток, в особенности у больных с выраженной степенью активности заболевания.

У больных витилиго зарегистрирована иммунная недостаточность, выражающаяся в дисбалансе субпопуляций Т клеток, снижении содержания разных классов иммуноглобулинов. Различия в концентрации цитокинов при разных степенях активности заболевания можно объяснить переходной формой активации патологического процесса. Следовательно, согласно полученным результатам, можно предположить, что выявленные изменения могут оказаться причиной разрушения меланоцитов при витилиго.

Иммунная система может оказывать супрессивное воздействие на рост эпителиальных образований кожи. Для разработки критериев диагностики и мониторинга лиц с пигментными невусами и мелазмой на фоне

лечения необходимо детальное изучение особенностей иммунного статуса пациентов с различными формами гиперпигментации кожи.

В зависимости от формы невусов 78 пациентов этой группы были разделены на 3 подгруппы: в подгруппу 2.1 были включены лица с внутридермальным пигментным невусом ($n = 37$), в 2.2 — 23 человека с фиброэпителиальным и в 2.3 — 18 больных с невусом Сеттона. У пациентов 2.1 и 2.2 подгрупп, имеющих сходство в структуре иммунофенотипов, отличительными особенностями являлись уменьшение числа зрелых Т лимфоцитов в среднем на 9,6% и естественных киллеров (CD16+) — на 10,4–13,8%, увеличение числа клеток, экспрессирующих маркеры ранней и поздней стадий активации. Так, отмечено повышение содержания CD25+-клеток в обеих группах в среднем на 6,1–9,9%, CD38+ — на 4,2%, CD69+ на 9,4% и *HLA-DR+* — на 18,4%. Обращали на себя внимание увеличение численности CD4+ и снижение — CD8+-лимфоцитов у пациентов этих подгрупп по сравнению с группой контроля. Практически отсутствовала разница в отношении концентрации маркеров пролиферирующих клеток (CD71+), что подтверждало отсутствие воспалительного процесса. Субпопуляции CD36+ и CD68+ — маркеры фагоцитоза — у обследованных данной подгруппы находились в пределах контрольных величин. Напротив, число CD95+-лимфоцитов, экспрессирующих маркеры апоптоза, было снижено при внутридермальном и фиброэпителиальном невусе (на 4,9 и 6,9%, соответственно). Сходную картину, но со значительно большими отклонениями от нормы, наблюдали в группе пациентов с невусом Сеттона.

Наряду со сдвигом в клеточном звене зарегистрированы изменения и в гуморальном. Во всех подгруппах обследованных у пациентов с пигментным невусом констатируется достоверное увеличение концентрации ЦИК и содержания всех трех классов иммуноглобулинов в сыворотке крови. При этом число зрелых В лимфоцитов было снижено в 2.2 и 2.3 подгруппах в среднем на 5,4 и 10,9%, соответственно, т.е. имело место угнетение В лимфоцитов. Анализируя показатели неспецифической защиты, установили несущественное повышение результата НСТ-теста, характеризующего функциональный резерв нейтрофилов к завершению фагоцитозу, в сочетании со снижением фагоцитарного числа и фагоцитарного индекса, в особенности у пациентов 2.3 подгруппы. Таким образом, у лиц с пигментным невусом установлены признаки иммунной патологии, выражающиеся снижением CD3+, ассоциированные с заметным увеличением CD25+ (в среднем на 9,9%), CD69+ и *HLA-DR+*-клеток. Соответственно, констатируется формирование внутренних диспропорций в структуре иммунорегуляторных индексов.

Особая роль в патогенезе дисхромии отводится цитокинам — ИЛ 1, 2, 6, 8. Кожа содержит большое разнообразие химических компонентов, которые потенциально могут оказывать влияние на рост и дифференцирование меланоцитов. Производство этих факторов эпидермическими клетками модулируется условиями окружающей среды, включая экзогенные факторы, механические повреждения и ультрафиолетовое облучение. Параллельно с исследованием иммунокомпетентных клеток мы также изучили содержание указанных цитокинов у пациентов с различными формами пигментного невуса.

При оценке цитокинового статуса у пациентов с пигментным невусом регистрировали более высокий уровень продукции сывороточного ИЛ 1 β , 6 и 8 и низкий — ИЛ 2. Следовательно, сдвиг в соотношении популяций им-

мунокомпетентных клеток сопровождался изменением продукции ИЛ.

Сравнение показателей интерлейкинового статуса внутри группы пигментного невуса, т.е. у пациентов с различными формами пигментных невусов, показало, что наибольшие изменения отмечаются у пациентов, у которых число пигментных невусов на коже более одного. Необходимо отметить, что внутридермальное невус чаще локализовался на руках и туловище, и числом более одного встречался в 19,3% случаев. У пациентов с фиброэпителиальной формой невуса они чаще располагались на лице, и числом более одного были зарегистрированы в 17,9% случаев. Невус Сеттона в виде узелка в 61,1% случаев располагался на туловище (более одного — у 9,0% больных).

Таким образом, наибольшее число невусов было отмечено при внутридермальной и фиброэпителиальной форме болезни. При оценке интерлейкинового статуса больных с пигментным невусом зарегистрирована корреляция между содержанием интерлейкинов ИЛ 6, 8 и числом невусов на коже. Корреляционный анализ позволил установить линейные связи между числом невусов и концентрацией цитокинов: чем больше было невусов, тем выраженнее оказалось изменение интенсивности синтеза интерлейкинов.

Изменения интенсивности синтеза интерлейкинов достоверно коррелировали с увеличением числа пигментных невусов на коже. Так, самый высокий коэффициент корреляции ($r = 0,620$) зарегистрирован между содержанием ИЛ 8 и числом пигментных невусов, а самый низкий ($r = -0,362$) — между концентрацией ИЛ 2 и ИЛ 1. Следует отметить, что ИЛ 8 продуцируется иммунными клетками в ответ на антигенную стимуляцию и цитокиновую активность и играет важную роль в инициации и поддержании воспаления. В то же время известно, что ИЛ 2 является одним из ключевых факторов развития иммунного ответа, его синтез осуществляется под влиянием антигенной стимуляции преимущественно Т лимфоцитами-хелперами [18]. Выявленное нами повышенное содержание ИЛ 8, 1 β , 6 и низкий уровень ИЛ 2 в группах с различным видом пигментного невуса свидетельствует о том, что гиперпигментация, протекающая по типу гиперчувствительности замедленного типа, индуцирует синтез интерлейкинов. Возможно, у пациентов с пигментным невусом увеличение концентрации ИЛ 8 обусловлено активацией макрофагов CD36+.

Проведенные исследования и наши наблюдения демонстрируют, что с увеличением числа пигментных невусов риск развития патологического процесса, выражающегося сдвигом синтеза интерлейкинов, увеличивается. В то же время на фоне установленной корреляции картины иммунопатологических сдвигов у пациентов с внутридермальным невусом (подгруппа 2.1) преобладала малосимптомность, не было выраженной клинической картины.

У пациентов II группы с невусом имело место увеличение числа клеток-хелперов (CD4+ — 4,3%), активированных лимфоцитов (CD25+ — 11,2%, CD69+ — 11,8%, *HLA-DR+* — 18,4%); угнетение зрелых лимфоцитов (CD3+ — 10,2%), цитотоксинов (CD8+ — 4,4%), естественных киллеров (CD16+ — 12,4%), макрофагов (CD68+ — 3,6%), рецепторов апоптоза (CD95+ — 5,6%). В гуморальном звене определялся рост концентрации ЦИК (21,0%), иммуноглобулинов (IgG — 18,4%, IgA — 2,2%). Неспецифическая защита характеризовалась увеличением числа нейтрофилов (НСТ — 5,8%), снижением фагоцитарного индекса (6,6%) и фагоцитарного числа (11,9%).

У пациентов с мелазмой (III группа) в клеточном звене установлено увеличение популяции В лимфоцитов (CD20+ — 7,6%), активированных лимфоцитов (CD25+ — 6,5%, *HLA-DR+* — 13,2%); угнетение зрелых Т лимфоцитов (CD3+ — 9,1%), хелперов (CD4+ — 3,3%), цитотоксиков (CD8+ — 3,3%), естественных киллеров (CD16+ — 4,1%), макрофагов (CD69+ — 6,2%), рецепторов апоптоза (CD95+ — 4,7%).

Выраженные изменения отмечены в способности нейтрофилов к фагоцитозу и киллингу. Таким образом, анализ иммунограммы обследованных групп пациентов позволил установить существенные изменения следующих показателей: CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD25+ клеток, *HLA-DR+*, ЦИК, IgA, IgG. Для каждого пациента был рассчитан индекс, с помощью которого оценивалась степень иммунных расстройств. У 32,3% обследованных выявлена 1-я степень иммунных расстройств (ИР) с супрессией Т-клеточного звена иммунной системы, у 34,9% — 1-я степень ИР со стимуляцией Т-клеточного звена. В 38,9% случаев наблюдалась стимуляция В-клеточного звена, проявляющаяся в 1-й и 2-й степени ИР. Гиперпродукция IgA установлена у 23,9% обследованных с 1-й степенью ИР, у 6,6% — со 2-й и у 2,2% — с 3-й. Отмечена гиперпродукция IgG: в 33,6% случаев — с 1-й степенью ИР, в 8,4% — со 2-й. Гипопродукция констатирована в 9,3 и 9,7% случаев, соответственно.

Оценивая продукцию интерлейкинов периферической крови, зарегистрировали различия в концентрации основных интерлейкинов, отвечающих за рост и дифференцировку Т клеток при дисхромии кожи в различных ее формах.

Сравнение синтеза интерлейкинов между группами свидетельствует об изменении их концентрации при гиперпигментации, больше выраженное у пациентов II группы. Для пациентов с этой формой дисхромии было характерно снижение продукции ИЛ 2 и гиперсинтез ИЛ 1, 6, 8, причем именно в этой группе отмечались наибольшие сдвиги в продукции цитокинов по сравнению с двумя другими группами наблюдения. У больных витилиго увеличение концентрации в периферической крови зарегистрировано только для ИЛ 1 и 8. При оценке цитокинового статуса более высокий уровень ИЛ 1β отмечен у больных II группы по сравнению с контрольной (17,1%) и с III обследуемой группой с мелазмой (20,0%). Продукция ИЛ 1β у больных мелазмой имела тенденцию к снижению, но средние показатели по группе находились в пределах контрольных значений. Таким образом, отмечено отчетливо большее увеличение содержания ИЛ 1 при невусах, меньшее — при витилиго.

У больных невусами регистрировали достоверное снижение концентрации ИЛ 2 на 12,0% ($p < 0,05$) по сравнению с нормальными значениями. У пациентов III группы концентрация ИЛ 2 была незначительно снижена (0,6%) или оставалась нормальной. При анализе содержания ИЛ 6 и 8 установлено их достоверно высокое содержание у больных II группы на 9,5 и 10,6% ($p < 0,05$), соответственно, по сравнению с группой лиц с нормально пигментированной кожей. У больных мелазмой продукция ИЛ 6 в среднем была повышена на 1,3% или находилась на верхней границе нормы (в 26,3% случаев). Нормальная концентрация ИЛ 8 у пациентов III группы, вероятно, указывала на отсутствие острого воспалительного процесса и связанной с ним активации патологического процесса. Обращало внимание, что у больных III группы интерлейкиновый статус в целом не отличался от такового контрольной группы, однако, наблюдалась тенденция к снижению концентрации ИЛ 1 и 2 и повышению со-

держания ИЛ 6. У обследованных (в частности, у пациентов с мелазмой) в анамнезе отмечались частые простудные заболевания и сердечно-сосудистая невралгия, но в период обследования воспалительные явления отсутствовали. Однако имел место психологический компонент: так, обследованные стеснялись своей внешности, старались максимально скрывать имеющиеся дефекты. Исходя из этого, можно предположить, что пациенты данной группы к моменту проведения исследования были подвержены как воздействию экзогенных (ультрафиолетовое облучение), так и эндогенных факторов.

Гиперсинтез ИЛ 1 наблюдали и при гипо-, и при гиперпигментации. Схожие изменения отмечены в содержании ИЛ 8 в I и II группе. Исследования показали, что у пациентов с невусами на фоне гиперпродукции ИЛ 1 регистрируется снижение концентрации ИЛ 2. Возможно, одной из причин этого может быть сдвиг в распределении популяций иммунокомпетентных клеток: низкое содержание CD3+, которые участвуют в секреции ИЛ 2.

При исследовании показателей иммунного статуса выявлялся повышенный уровень CD25+, что может свидетельствовать об активизации иммунного ответа при меланогенезе. Возможно, повышение продукции ИЛ 8 у пациентов пигментными невусами связано с накоплением у них Т хелперов.

Анализ интенсивности синтеза цитокинов продемонстрировал их повышенную экспрессию при дисхромии кожи. Полученные данные указывают на участие цитокинов в патогенезе дисхромий. Следует отметить, что уровни ИЛ 2, 6 и 8 в III группе наблюдения оказались примерно одинаковыми с таковыми в контрольной группе.

На индексах активации В (CD20+/CD38+) и Т клеток (CD69+/CD3+) за счет доли активированных субпопуляций CD20+ и CD69+ в сочетании с заметным ростом индексов помощи В клеткам за счет уровня CD16+-клеток происходит апоптоз. Индекс апоптоза CD95+/CD3+ имел тенденцию к повышению ввиду роста численности циркулирующих в крови CD95+-клеток в I и снижения содержания CD3+-субпопуляций во II и III группах. Таким образом, полученные данные показали причастность иммунной системы к меланогенезу.

При сравнительном анализе показателей системы перекисное окисление липидов — антиоксидантная система (ПОЛ-АОС) у пациентов с разными видами меланозов обнаружены значительные различия. Для всех групп обследования было характерно повышение интенсивности ПОЛ, выражающееся избыточным накоплением диенового конъюгата (ДК) и малонового диальдегида (МДА) в крови. Выявлялись изменения среди ферментов АОС. Установлено снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) у пациентов с витилиго и мелазмой и ее повышение у пациентов с пигментным невусом. Аналогично изменению активности СОД изменялась активность каталазы. Показатель антирадикальной защиты (СОД/ДК) в среднем по группам оказался наиболее сниженным у пациентов с витилиго (0,26) и имел тенденцию к повышению при невусе (0,30, контроль — 0,29). Изменения в механизмах антиоксидантной защиты, в частности сдвиг в ферментативной регуляции и активация свободнорадикальных процессов, способствуют накоплению продуктов ПОЛ, нарушающих структурную целостность мембран. С учетом того, что высокореактивные промежуточные звенья меланогенеза цитотоксичны, возможно, что безудержная активация меланогенеза потенциально вредна для меланоцитов. Следовательно, запрещение ускорения образования перекиси водорода (H₂O₂) в меланогенезе могло бы составлять защитный механизм. Поскольку H₂O₂ — побочный

продукт меланогенеза, это может действовать как подводящая обратная связь, как ингибитор первой реакции меланогенеза, таким образом ограничивая накопление ядовитых промежуточных звеньев. Эта возможная обратная связь могла бы быть особенно уместна при состояниях активного меланогенеза после ультрафиолетового облучения, в частности у больных мелазмой.

У больных витилиго с различными степенями активности процесса отмечается снижение содержания АКТГ и α -МСГ в крови. Наиболее выраженные изменения наблюдали при выраженной степени активности заболевания. При этом также было установлено повышение концентрации кортизола и высокая активность НЭП в крови у пациентов с умеренной и выраженной степенью активности заболевания. Следовательно, выявленные нарушения создают необходимые условия для гипопигментации. В общем по группе витилиго содержание α -МСГ составило 42,8 нг/л (контроль — 48,7 нг/л) и значительно превышало норму у пациентов с пигментным невусом (53,3 нг/л) и мелазмой (52,5 нг/л, α -МСГ, при гипопигментации составила 12,2 пмоль/л; при гиперпигментации в группе с пигментным невусом — 18,4 пмоль/л, с мелазмой — 19,0 пмоль/л; контроль — 13,4 пмоль/л. Уровень кортизола — 384,5; 356,4 и 355,1 нмоль/л; контроль — 365,4 нмоль/л, соответственно.

90

О взаимосвязи секреции гормонов с интенсивностью меланогенеза свидетельствуют установленные корреляции. Снижение содержания α -МСГ и АКТГ имело место при гипопигментации, увеличение — при гиперпигментации. Однако степень пигментации не всегда коррелировала с концентрацией гормонов в плазме крови. Так, в 26,4% случаев ($n=24$) секреция α -МСГ не отличалась от показателей контрольной группы при витилиго. Соответственно, уровень АКТГ не изменился в 30,8% ($n=28$), кортизола — в 63,7% ($n=58$) случаев. Уровень α -МСГ, существенно превышающий норму, был зафиксирован в плазме крови пациентов с гиперпигментацией. Вместе с тем в группе с пигментным невусом в 64,1% случаев ($n=50$) установили нормальное содержание α -МСГ; АКТГ — в 37,2% ($n=29$); кортизола — в 59% ($n=46$). У пациентов с мелазмой неизменные концентрации α -МСГ, АКТГ и кортизола наблюдались у 50,9% ($n=29$), 14,0% ($n=8$) и 86,0% ($n=49$) пациентов, соответственно. Установлено сходство нарушений функционального состояния системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники у больных пигментным фиброэпителиальным невусом и мелазмой. У наблюдаемых этих групп практически одинаково изменялись уровни гормонов гипофиза, несмотря на то, что пациентов с пигментным невусом в целом и с фиброэпителиальным невусом в частности относят к группе риска заболевания меланомой, а мелазму считают больше косметическим дефектом. Логично предположить, что у этих больных стресс воздействовал на состояние системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники. Вместе с тем при мелазме повышение концентрации АКТГ и снижение содержания кортизола в крови менее выражено, чем у больных невусом Сеттона. Нарушение механизма обратной связи в системе гипоталамус–гипофиз–надпочечники, при котором в зависимости от снижения (в условиях гиперпигментации) или повышения (при витилиго) уровня кортизола в плазме крови происходит стимуляция или угнетение выработки α -МСГ и АКТГ, является еще одной из причин изменения гормонального гомеостаза. В условиях хронического стресса, причиной которой является дисхромия, происходят значительные изменения продукции гормонов. Повышенные концентрации кортизола в крови больных витилиго

вследствие длительного стресса приводит к снижению порога чувствительности клеток гипоталамуса и гипофиза к кортизолу.

Сопутствующие факторы окружающей среды, в частности высокая температура и сильный ветер, увеличивают повреждающее действие ультрафиолетового облучения. Меланоциты сами реагируют на ультрафиолетовые лучи, являющиеся для них специфическими раздражителями. Нарушение и усиление меланогенеза под влиянием ультрафиолета является не только местной реакцией кожи, а именно эпидермиса, но и реакцией всего организма. Об этом, помимо прочего, свидетельствует связь между секрецией гормонов гипоталамус–гипофиз–надпочечниковой системы и интенсивностью меланогенеза у пациентов с дисхромиями. Следовательно, в деградации меланоцитов эффективное участие принимает ультрафиолетовое облучение. Установлен двойной эффект ультрафиолетовых лучей на кожу. С одной стороны, они увеличивают производство меланина, который после перемещения к кератиноцитам гарантирует защиту генетического материала через меланосомы, с другой — ультрафиолет способствует фотоповреждению кожи. Наряду с гормонами ультрафиолетовое облучение оказывает регулирующее влияние на НЭП в меланоцитах.

Исследования последних лет указывают, что НЭП, или неприлизин, выраженный в меланоцитах, имеет физиологическую роль в регулировании меланогенеза меланокортиновыми пептидами. В процессе меланогенеза этот фермент участвует в деградации меланокортинов. НЭП относится к классу гидролаз, который «раскалывает» пептиды, расщепляя внутримолекулярные связи путем присоединения молекулы воды. Результаты исследований показали, что активность этого фермента при гипопигментации в среднем равнялась 1,21 нмоль/мин (контроль — 0,99 нмоль/л), при гиперпигментации активность НЭП составила 0,84 и 0,89 нмоль/мин у пациентов с пигментным невусом и мелазмой, соответственно. НЭП стимулирует меланогенетические эффекты α -МСГ и АКТГ. Повышенная активность НЭП при витилиго, возможно, ускоряет расщепление меланокортинов, тем самым содействуя снижению их меланин-синтетической функции. Напротив, при гиперпигментации сниженная активность фермента, возможно, влияла на уровень меланокортинов.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что меланоциты отвечают на изменение концентрации α -МСГ и АКТГ снижением или увеличением интенсивности меланогенеза. Активация процесса связана также с ультрафиолетовым облучением. Порядок, организация, структура определяют ход биохимических реакций в организме. Биохимические нарушения, а именно избыток или недостаток гормонов гипофиз–надпочечниковой системы, обусловлены повреждениями клеток. В организме происходит «поломка», через которую начинается утечка или поступление биохимических продуктов. Скопление химических веществ, обладающих агрессивными свойствами или выраженной биологической активностью, ведет к новым поломкам, а последние — к новым биохимическим сдвигам. Все это приводит к структурным дефектам, поврежденная клетка уничтожается, а вместо нее образуется новая.

В ходе исследования мы не наблюдали признаков воспаления при витилиго, обычно сопровождающих некроз ткани, таких как отек, боль, что указывало на другой механизм гибели меланоцитов в этих случаях. Вероятно, гибель клеток была результатом апоптоза. Сопоставление содержания компонентов системы ПОЛ-АОС с супрессорной (CD8+) активностью лимфоцитов у пациентов

с витилиго показало, что наиболее выраженный супрессорный эффект отмечался у больных с высоким уровнем ПОЛ. В то же время у пациентов с гиперпигментацией обнаружена сильная отрицательная связь. Вероятно, усиление ПОЛ воздействовало на состояние мембран, которое приводило к изменению взаимодействия иммунокомпетентных клеток и нарушению иммунного статуса. В связи с этим можно объяснить дисбаланс иммунокомпетентных клеток не только перераспределением в результате стресса, но и их гибелью вследствие токсического действия продуктов ПОЛ. Возможно, высокий уровень ДК и МДА в мембранах иммунокомпетентных клеток является также причиной нарушения синтеза иммуноглобулинов, обнаруженного у больных с дисхромией кожи. Высокая интенсивность ПОЛ свидетельствовала о низкой интенсивности антиокислительной защиты у больных витилиго и мелазмой. Однако в группе пациентов с пигментным невусом отмечалась высокая интенсивность и ПОЛ, АОС. Вероятно, такое противостояние указывало на невозможность пролиферации. Восприимчивость клеток-мишеней к цитотоксическим эффектам гуморальной аутоиммунной атаки модулируется местными клеточными факторами. Одним из таких факторов может быть разная экспрессия меланоцитами мембранных антигенов — рецепторов, опосредующих цитотоксические эффекты продуктов аутореактивных иммунцитов. Одним из явлений, основу которых составляет апоптоз, является селекция Т лимфоцитов. Уничтожение пораженных клеток путем апоптоза обеспечивает минимальное повреждение ткани по сравнению с другим механизмом смерти. Нарушение процессов клеточной гибели может приводить к возникновению патологических состояний и заболеваний, сопровождающихся дегенеративными или пролиферативными изменениями. Расстройства пигментации кожи, на наш взгляд, могут происходить в результате нарушения процесса запрограммированной смерти меланоцитов или их разрушения из-за свойственной чувствительности к оксидативному напряжению, являющемуся токсическим промежуточным звеном при нарушенном меланогенезе. При этом на фоне сдвига в популяциях иммунокомпетентных клеток при пигментных невусах и мелазме, в особенности у пациентов с внутридермальным невусом, отмечалось отсутствие клинической симптоматики. Формирование на этом латентном этапе дисбаланса в процессах физиологического апоптоза может в дальнейшем стать одной из причин развития клинической картины заболевания.

Обращало на себя внимание наличие тесной положительной связи между CD25+ и CD95+-клетками и показателями системы ПОЛ-АОС, а также системы гипофиз-надпочечники. Увеличение числа CD25+-клеток указывало на то, что продолжающаяся активация Т клеток вовлечена в прогрессивный процесс дисхромии. Следует отметить, что направленность связи была неоднородной. Именно эти клетки играют важную роль в регуляции апоптоза, поскольку выполняют функцию передачи сигнала к развитию апоптоза.

На наш взгляд, в разрушение меланоцитов в пигментарных расстройствах вносят свой вклад *HLA-DR*+клетки, являющиеся мишенью для цитотоксических Т клеток: их высокое содержание выявлялось как при гипо-, так и при гиперпигментации. Эти клетки помогают Т лимфоцитам узнавать чужеродные антигены. При этом получена положительная корреляция между этими клетками и содержанием малонового диальдегида (МДА) ($r = +0,316$ при витилиго, $r = +0,410$ и $r = +2,67$ — у пациентов с невусами и мелазмой, соответственно).

Из гуморальных факторов, принимающих участие в регуляции численности клеточных популяций в органах и тканях, важная роль принадлежит гормонам и цитокинам. Апоптоз может стимулироваться избытком гормонов. Это особенно характерно для глюкокортикоидов, в частности кортизола. Иммунологические клетки и сами находятся под влиянием глюкокортикоидов, которые регулируют в т.ч. число иммуноглобулин-секретирующих клеток. Корреляционный анализ показал участие гипофизарно-надпочечниковой системы в регуляции апоптоза при витилиго. IL 1 служит основным эндогенным медиатором иммунного ответа, активирует иммунокомпетентные клетки. В то же время важной составной частью многогранного биологического действия IL 1 являются изменения в нейроэндокринной системе, приводящие, например, к увеличению концентрации кортизола в периферической крови. Так, установлена сильная положительная корреляция между концентрацией IL 1 и кортизола у пациентов с витилиго и мелазмой ($r = +0,428$ и $r = +0,471$; $p < 0,05$) и отрицательная — у больных пигментным невусом ($r = -0,320$). В свою очередь, высокая концентрация кортизола способствует подавлению иммунных реакций. По-видимому, возрастание уровня кортизола под влиянием IL 1 больше необходимо для ограничения дальнейшего синтеза эндогенного IL 1 во избежание токсического действия его высоких концентраций, а не для иммуносупрессивного действия. Под действием глюкокортикоидов снижается продукция IL 2. В ходе исследования измененная (а именно — сниженная) продукция IL 2 была зарегистрирована в группе пациентов с пигментным невусом, и на этом фоне было отмечено снижение содержания кортизола. Следует иметь в виду, что один и тот же цитокин может в разных ситуациях противоположным образом воздействовать на одну и ту же клеточную систему. Так, IL 2 выступает в роли т.н. двойственного регулятора, контролируя как выживаемость, так и программируемую гибель естественных киллеров. В отношении Т и В лимфоцитов IL 2 в основном выступает в качестве биологического стимулятора.

В условиях стресса, особенно хронического (а любое заболевание представляет собой хронический стресс), повышенная секреция АКТГ подавляет секрецию IL 1 в макрофагах, что устраняет стимулирующее влияние IL 1 в гипоталамусе. Следовательно, здесь срабатывают механизмы обратной связи, которые замыкаются между АКТГ и IL 1. Анализ корреляционных взаимодействий показал наличие средней положительной корреляции между IL 1 и АКТГ у пациентов с пигментным невусом и отрицательную связь в группе пациентов с витилиго и мелазмой. Вероятно, ответственность за повышение активности секреции АКТГ могут брать на себя цитокины (в частности, IL 1 и 6), секретируемые фолликулярно-звездчатыми клетками передней доли гипофиза. На это указывала корреляционная связь между IL 6 и АКТГ в группе больных пигментным невусом ($r = +0,363$; $p < 0,05$).

Следует отметить отрицательную связь CD16+-лимфоцитов с показателями гипофиз-надпочечниковой системы у пациентов с дисхромией ($r = -0,318$ при витилиго; $r = -0,512$, $r = -0,4578$ при невусах и мелазме, соответственно).

Заключение

Результаты исследования показали, что витилигинозный процесс, в особенности активно выраженный, про-

текает с интенсификацией процессов ПОЛ, изменением состояния АОС и иммунитета. Филогенетически ПОЛ является более старой системой поддержания гомеостаза, чем АОС и иммунитет, что обуславливает возможность более быстрого истощения АОС с нарушением функций гомеостатических систем организма, в частности иммунной, формирования условий для нарушения деятельности других органов. Именно поэтому окислительное напряжение, сниженная активность ферментов АОС, нарушение взаимодействия иммунокомпетентных клеток могут способствовать гипопигментации. Наряду с этим была выявлена положительная корреляция между содержанием IL 1 и кортизола.

При гиперпигментации увеличенное число CD95+ клеток приводило к ослаблению апоптоза и обуславливало увеличение числа меланоцитов. Следовательно, при гиперпигментации наблюдается недостаточный апоптоз, а при гипопигментации — избыточный.

НЭП, синтезируемая в меланоцитах, играет физиологическую роль в регулировании меланогенеза меланокортиновыми пептидами: стимулирует меланогениче-

ские эффекты α -МСГ и АКТГ. Активность фермента при гипопигментации в среднем составила 1,21 нмоль/мин (в контроле — 0,99 нмоль/мин). При гиперпигментации активность НЭП составила 0,84 и 0,89 нмоль/мин у пациентов с пигментным невусом и мелазмой, соответственно.

Целесообразно исследование иммунного и цитокинового статуса, поскольку только на основе знания механизмов, приводящих к тем или иным иммунным нарушениям, возможны совершенствование дифференциальной диагностики, уточнение характера протекания процесса и разработка адекватных методов коррекции.

Для оценки ранних обратимых изменений в организме рекомендуется исследование системы, контролирующей процессы ПОЛ, факторов антиоксидантной защиты. Для поиска механизмов регуляции пигментации кожи необходимо определение α -МСГ, АКТГ и НЭП. В связи со значимостью психологических проблем, возникающих у лиц с депигментацией кожи, целесообразно проведение консультации психолога. Данную потребность следует учесть при разработке терапевтического подхода к этому контингенту больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кошевенко Ю.Н. Витилиго. Клиника, этиология, патогенез, лечение, реабилитация, профилактика. М.: Медицина. 2002. 644 с.
2. Барабой В.А. Структура, биосинтез меланоцитов, их биологическая роль, перспективы применения. *Усп. совр. биол.* 2000; 117: 86–92.
3. Mishima Y. New era of cell re-discovery led to the control of melanogenesis/melanoma: A scientific journey into terra incognita. *Pigment Cell Res.* 2001; 14: 47–70.
4. Prota G. Melanins, melanogenesis and melanocytes: looking at their functional significance from the chemist's viewpoint. *Pigment Cell Res.* 2000; 13: 283–293.
5. Клиническая дерматовенерология. Т. II. Под ред. Ю.К. Скрипкина, Ю.С. Бутова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 928 с.
6. Kovacs S.O. Vitiligo. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1998; 38 (5): 647–668.
7. Moretti S., Spallanzani A., Amato L., Hautmann G., Gallerani I., Fabbri P. Vitiligo and epidermal microenvironment: possible involvement of keratinocyte-derived cytokines. *Arch. Dermatol.* 2002; 138 (2): 273–274.
8. Rimoldi D., Muehlethaler K., Salvi S., Valmori D., Romero P., Cerottini J.C., Levy F. Subcellular localization of the melanoma-associated protein Melan-AMART1 influences the processing of its HLA-A2-restricted epitope. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (46): 43189–43196.
9. Gleason B.C., Nascimento A.F. HMB-45 and Melan-A are useful in the differential diagnosis between granular cell tumor and malignant melanoma. *Am. J. Dermatopathol.* 2007; 29 (1): 22–27.
10. Westerhof W., d'Iscia M. Vitiligo puzzle: the pieces fall in place. *Pigment. Cell. Res.* 2007; 20 (5): 345–359.
11. Dell Anna M.L., Picardo M. A review and a new hypothesis for non-immunological pathogenetic mechanisms in vitiligo. *Pigment. Cell. Res.* 2006; 19: 406–411.
12. Gopal K.V., Rama Rao G.R., Kumar Y.H. Vitiligo: a part of a systemic autoimmune process. *Indian J. Dermatol. Venerol. Leprol.* 2007; 73: 162–165.
13. Le Poole I.C., Luiten R.M. Autoimmune etiology of generalized vitiligo. *Curr. Dir. Autoimmune.* 2008; 10: 227–243.
14. Rashtak S., Pittelkow M.R. Skin involvement in systemic autoimmune diseases. *Curr. Dir. Autoimmun.* 2008; 10 (3): 44–58.
15. Скрипкин Ю.К., Лезвинская Е.М. Кожа — орган иммунной системы. *Вестн. дерматол. и венерол.* 1989; 10: 14–18.
16. Mari B., Checler F., Ponzio G., Peyron J.F., Manie S., Farahifar D., Rossi B., Auberger P. Jurkat T cells express a functional neutral endopeptidase activity (CALLA) involved in T cell activation. *EMBO J.* 1992; 11 (11): 3875–3885.
17. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. Под ред. Н.Е. Бузикашвили, Д.В. Самойлова. М.: Практика. 1999. 200 с.
18. Ветров Я.Я., Иванова Л.В., Крейле И.Э. Цитокины. *Гематология и трансфузиология.* 2000; 4: 46–49.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Исмаилов Рашид Гидаят оглы, кандидат медицинских наук, главный врач Городского кожного венерологического диспансера г. Баку Минздрава Азербайджанской Республики
Адрес: AZE-1005, Баку, ул. Толстого, д. 135, **тел.:** (99412) 594-35-34, **e-mail:** tengiz2005.60@mail.ru