

Повышение концентрации 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы в клетках кожи больных вульгарными угрями

А.Н. Багрец, В.А. Кузнецов, Т.Г. Рукша

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России

Фермент 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа катализирует синтез тестостерона. Развитие акне связано в том числе с андроген-опосредованной гиперплазией сальных желез. В данном исследовании определяли особенности распределения и концентрации 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы в коже больных вульгарными угрями. Выявлено, что при данном заболевании повышается экспрессия 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы в себоцитах, что может являться свидетельством нарушений метаболизма стероидов в коже при акне.

Ключевые слова: вульгарные угри, ядерный антиген пролиферирующих клеток, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа, стероидогенез

HIGH CONCENTRATION OF 3 β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE IN SKIN CELLS OF PATIENTS WITH ACNE VULGARIS

A.N. Bagrets, V.A. Kuznetsov, T.G. Ruksha

V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

The synthesis of testosterone is catalyzed by 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. The development of acne is partially associated with androgen-mediated hyperplasia of the sebaceous glands. The distribution and concentrations of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the skin were studied in patients with acne. The results indicated hyperexpression of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in sebocytes, this presumably indicating disorders of the steroid metabolism in acne skin.

Key words: acne vulgaris, proliferating cell nuclear antigen, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase, steroidogenesis

Вульгарные угри (acne vulgaris) — распространенное дерматологическое заболевание, оказывающее выраженное влияние на уровень качества жизни пациента. Косметические дефекты при этом дерматозе являются причиной психоэмоциональных расстройств больных, чаще депрессивного характера, снижают самооценку и качество жизни, что позволяет расценивать его как серьезную медико-социальную проблему. Заболевание считается мультифакториальным, в основе его лежит патология пилосебацеидного комплекса. Ведущую роль в патогенезе акне отводят нарушениям процессов кератинизации в фолликулах, повышению продукции кожного сала на фоне гиперандрогении, пролиферации *Propionibacterium acnes* с последующим развитием воспаления [1]. Несомненным является вклад нарушений продукции стероидных гормонов в развитие данного заболевания. Показано, что у лиц с врожденной гиперплазией коры надпочечников, приводящей к нарушению синтеза андрогенов, также развиваются угревые высыпания [2]. Повышение уровня андрогенов сыворотки крови напрямую связано с тяжестью клинических проявлений. Вме-

сте с тем показано, что акне может развиваться без повышения уровня андрогенов в периферической крови, так как кожа самостоятельно продуцирует андрогены из холестерина [3, 4]. Установлено, что в коже присутствуют практически все компоненты системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники, тем самым обеспечивая собственный синтез стероидных гормонов в органе [5]. Вместе с тем роль локально синтезируемых стероидных гормонов в формировании дерматологических заболеваний остается малоизученной.

3 β -гидроксистероиддегидрогеназа (3 β -HSD) является ферментом, метаболизирующим андростенедиол в тестостерон, а также дегидроэпиандростерон в андростенедион [2]. Последний является функционально слабым андрогеном, предшественником тестостерона [6]. 3 β -HSD — это единственный фермент в цепочке стероидогенеза, не принадлежащий к суперсемейству цитохромов P-450. Два гена кодируют разные изоформы фермента — *HSD3B1* и *HSD3B2*, расположенные на 1-й хромосоме, но в коже определяется только белок первого типа.

Сведения об авторах:

Багрец Анна Николаевна — аспирант (bagrets@mail.ru); Рукша Татьяна Геннадьевна — доктор мед. наук (tatyana_ruksha@mail.ru); Кузнецов Валерий Андреевич — студент (kuz.v90@mail.ru).

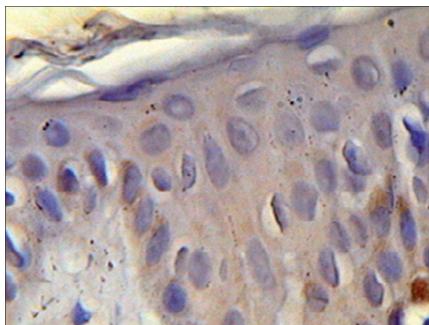


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание для визуализации PCNA в коже здорового человека. Ув. 400.

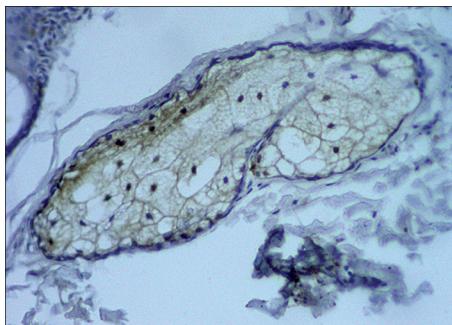


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание для визуализации PCNA в сальных железах здорового человека. Ув. 100.

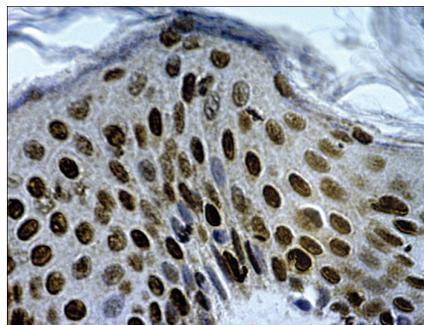


Рис. 3. Экспрессия PCNA в коже при тяжелой форме вульгарных угрей. Ув. 400.

В связи с тем что метаболизм андрогенов может оказывать влияние на пролиферацию клеток кожи, в данном исследовании оценивали распределение и экспрессию 3β -HSD в коже больных вульгарными угрями, их связь с уровнем пролиферации клеток кожи.

Материалы и методы

Исследование разрешено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого. В исследовании приняли участие 24 больных (10 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 18 до 30 лет (средний возраст $19,94 \pm 2,96$ года). Материал для биопсии брали у больных вульгарными угрями средней ($n = 11$), тяжелой ($n = 8$) формой заболевания. Здоровые лица ($n = 5$) составили контрольную группу. Образцы кожи фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине. Срезы толщиной до 5 мкм подвергали иммуногистохимическому окрашиванию по стандартной методике с моноклональными антителами к 3β -HSD («Abcam», разведение 1:100) и ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA — Proliferating Cell Nuclear Antigen) («BD», разведение 1:200). Для визуализации использовали систему детекции NovoLink Polymer Detection System («Leica Microsystems», Великобритания). В дальнейшем срезы докрасивали гематоксилином. Подсчет положительно окрашенных клеток производили при увеличении 400 с помощью микроскопа Olympus BX-41 и программного обеспечения Infinity Capture, Infinity Analyze Software (V.4.6.0). Оценивали количество положительно окрашенных клеток на 100 себоцитов, при исследовании эпидермиса — на 100 клеток эпидермиса.

Расчет данных велся непараметрическим методом с определением медианы (Me , в %) и межквартильного интер-

вала (25—75, в %). Сравнение трех групп осуществляли по критерию Краскела—Уоллиса, а сравнение в двух независимых группах проводили по критерию выборок Манна—Уитни с поправкой Бонферони.

Результаты и обсуждение

При микроскопическом анализе биоптатов определяли ядерное окрашивание PCNA-положительных клеток с преимущественной локализацией в базальном и шиповатом слоях эпидермиса. Присутствие PCNA регистрировали также в сальных железах, как в базальных, так и в созревающих и разрушающихся себоцитах. Выявлено, что в эпидермисе больных со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания наблюдалось статистически значимое увеличение уровня PCNA по сравнению с контролем (табл. 1, рис. 1—4).

При подсчете созревающих и разрушающихся себоцитов четко дифференцировать клетки в некоторых случаях не представлялось возможным, поэтому, чтобы снизить погрешность подсчетов, эти клетки объединили в одну группу и анализировали отдельно от базальных себоцитов, которые являются малодифференцированными клетками. В коже больных, независимо от степени тяжести заболевания, в созревающих и разрушающихся себоцитах, которые обладают секреторной активностью, наблюдалось повышение уровня PCNA в 3 раза по сравнению с контролем (см. табл. 1).

3β -HSD определялся незначительно гомогенно в эпидермисе больных и в контрольной группе, и

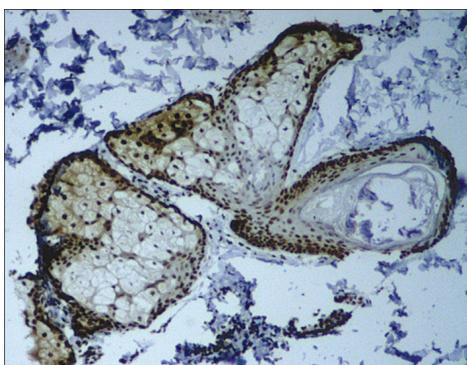


Рис. 4. PCNA⁺-клетки в сальных железах при тяжелой форме вульгарных угрей. Ув. 100.

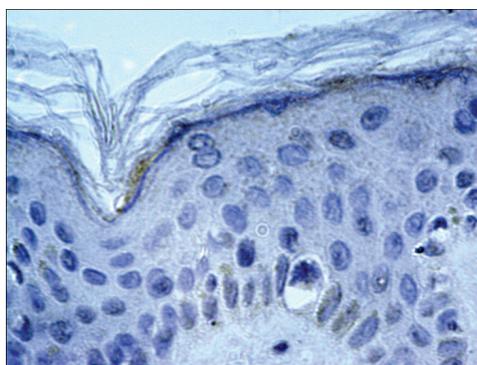


Рис. 5. Слабовыраженное иммунное окрашивание на 3β -HSD в коже при тяжелой форме вульгарных угрей. Ув. 400.

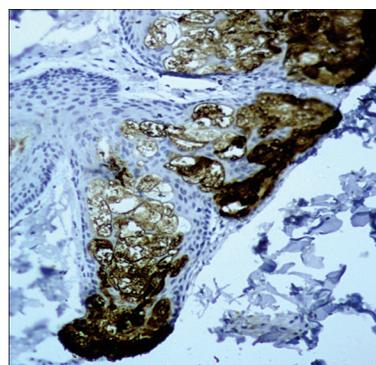


Рис. 6. 3β -HSD⁺-клетки сальных желез при тяжелой форме вульгарных угрей. Ув. 100.

Таблица 1

Уровень PCNA в кератиноцитах эпидермиса и себоцитах у больных вульгарными угрями

% положительно окрашенных клеток	Контроль		Форма заболевания			
			среднетяжелая		тяжелая	
	медиана	разброс	медиана	разброс	медиана	разброс
PCNA ⁺ -кератиноциты эпидермиса	27	21—34,5	140,5*	137,5—142,5	179*	168,5—194
PCNA ⁺ -базальные себоциты сальных желез	7	5—8	94,5	94,25—94,75	93,5	92,5—94,75
PCNA ⁺ -созревающие и разрушающиеся себоциты сальных желез	29	28,5—35,5	—		75	72,75—82

Примечание. * $p = 0,009$ — статистически значимые различия между контрольной и основной группами.

Таблица 2

Уровень 3 β -HSD в себоцитах сальных желез у больных вульгарными угрями

% окрашенных клеток	Контроль		Форма заболевания			
			среднетяжелая		тяжелая	
	медиана	разброс	медиана	разброс	медиана	разброс
Со слабым окрашиванием	63,5	44,5—81,5	14,5	9,25—18,25	13	8—30
С интенсивным окрашиванием	0		18,5*	14,75—23,25	19*	17,5—23

Примечание. * $p = 0,008$ — статистически значимые различия между контрольной и основной группами больных.

более выражено — в сальных железах (рис. 5, 6). Для подсчета проводили измерение площади участков сальной железы с интенсивным, средним и слабым окрашиванием. Доля клеток со слабым окрашиванием в контрольной группе составила 63,5% (44—81,5)%, в то время как у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами заболевания она была ниже в 5 раз: 14,5 (9,25—18,25) и 13 (8—30). Доля клеток с интенсивным окрашиванием у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами акне составила 18,5 (14,75—23,25) и 19 (17,5—23). При этом в сальных железах у пациентов контрольной группы участков с интенсивным окрашиванием не определялось. Таким образом, было выявлено статистически значимое повышение уровня исследуемого белка у больных по сравнению с контрольной группой ($p = 0,008$). Помимо этого, уровень маркера пролиферации в клетках сальных желез изменялся однонаправлено с характером экспрессии анализируемого фермента. Существует корреляция между специфической тканевой экспрессией 3 β -HSD и способностью данных тканей производить стероиды [7]. Исходя из этого, можно сделать вывод, что у пациентов с акне изменяется характер локального синтеза стероидных гормонов, в частности метаболизм тестостерона, что может оказывать прямое влияние на выраженность пролиферации клеток пилоосебацейного комплекса (табл. 2).

Таким образом, у больных вульгарными угрями наблюдается повышение уровня 3 β -HSD в клетках

сальных желез. Изменение пролиферации клеток кожи у больных акне в компонентах пилоосебацейного комплекса опосредовано ферментом стероидогенеза 3 β -HSD.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич В.П. Акне: вульгарные и розовые. М.: Медицинская книга; 2005.
2. White P.C., Speiser P.W. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Rev.* 2000; 21(3): 245—91.
3. Bodó E., Kany B., Gáspár E., Knüver J., Kromminga A., Ramot Y., et al. Thyroid-stimulating hormone, a novel, locally produced modulator of human epidermal functions, is regulated by thyrotropin-releasing hormone and thyroid hormones endocrinology. *Endocrinology.* 2010; 151(4): 1633—42.
4. Cho S. H., Choi M. H., Sim W.Y., Lee W.Y., Chung B.C. Metabolic alterations of DHEA and cholesterol sulphates in the hair of patients with acne measured by liquid chromatography-mass spectrometry. *Exp. Dermatol.* 2010; 19(7): 694—6.
5. Аравийская Е.Р., Красносельских Т.В., Соколовский Е.В. Кожный зуд. Акне. Урогенитальная хламидийная инфекция. СПб.: Сотис; 1998: 68—110.
6. Самгин М.А., Монахов С.А. Новое в патогенезе и местной терапии угревой сыпи. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2003; 2: 31—38.
7. Гунина Н.В., Масюкова С.А., Пищулина А.А. Роль половых стероидных гормонов в патогенезе акне. *Экспериментальная и клиническая дерматокосметология.* 2005; 5: 55—62.

Поступила 30.05.13