

## Матриксная металлопротеиназа 9 как маркер хронического воспаления при дермальных васкулитах

Чернигова Е.И., Аксененко М.Б., Рукша Т.Г.

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, 660022, г. Красноярск

*Представлены данные о характере морфогистологической картины биоптатов кожи больных дермальными васкулитами. Отмечено расширение диаметра сосудов дермы, увеличение их числа, повышение уровня периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации дермы, что в сравнении с показателями группы контроля (биоптаты кожи здоровых добровольцев) свидетельствует о неоангиогенезе и патологическом расширении капилляров дермы. Матриксная металлопротеиназа-9 в биоптатах кожи больных дермальными васкулитами определялась в повышенных концентрациях с гомогенным распределением, что может быть связано с регуляторной ролью матриксных металлопротеиназ в процессах ремоделирования внеклеточного матрикса и неоангиогенеза.*

Ключевые слова: дермальные васкулиты; неоангиогенез; MMP-9.

Для цитирования: *Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 18 (1): 34-37*

### MATRIX METALLOPROTEINASE 9 IS A MARKER OF CHRONIC INFLAMMATION IN CUTANEOUS VASCULITIS

Chernigova E.I., Akseenenko M.B., Ruksha T.G.

V.F. Voino-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

*The morphohistological picture of skin biopsy specimens from patients with cutaneous vasculitis is presented. Dilatation of dermal vessels and increase of their numbers, increase of perivascular lymphocytic infiltration of the derma in comparison with the parameters in biopsy specimens of the skin from healthy volunteers indicates neoangiogenesis and pathological dilatation of the dermal capillaries. High concentrations of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and its homogenous dissemination in the specimens from patients with dermal vasculitis presumably indicate the regulatory role of MMP in extracellular matrix remodeling and neoangiogenesis.*

Key words: cutaneous vasculitis; neoangiogenesis; MMP-9.

Citation: *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2015; 18 (1): 34-37*

Васкулиты кожи расценивают как группу мультифакториальных заболеваний, первоначальным и ведущим звеном при которых является воспаление сосудистой стенки [1]. В основе развития васкулитов кожи лежит иммуноопосредованное повреждение сосудов, приводящее к геморрагически-ишемическим поражениям. Независимо от характера повреждения, основной морфологической характеристикой является фибриноидный некроз стенок сосудов с общей для всех типов данной патологии активацией нейтрофилов и их последующим измененным диапедезом [2]. Как следствие, нарушения микроциркуляции и региональной гемодинамики – важное звено патогенеза дермальных васкулитов [3, 4]. Полиморфизм клинических проявлений дермальных васкулитов во многом связан именно с распространенными

изменениями сосудов микроциркуляторного русла, в частности, развитием ишемии, некроза, что также влияет и на прогноз заболевания. Однако в ряде случаев диагностика дермальных васкулитов, их эффективная терапия являются затруднительными, что подтверждает актуальность дальнейшего исследования аспектов патогенеза данного заболевания, а также поиск новых молекулярных мишеней для возможного терапевтического воздействия.

В последние годы в экспериментальных исследованиях, направленных на понимание механизмов ангиогенеза интенсивно исследуются матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство структурно связанных протеолитических ферментов, разрушающих белки внеклеточного матрикса и осуществляющих регулируемую и модулирующую функцию в неоангиогенезе. Ключевым моментом регуляции неоангиогенеза является баланс между проангиогенными и ангиостатическими факторами [5]. К стимуляторам ангиогенеза относят сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста фибробластов (FGF), трансформирующий фактор роста (TGF) [6]. Напротив, ингибирующим воздействием на рост и развитие новых сосудов обладают

#### Сведения об авторах:

Чернигова Екатерина Ивановна, аспирант (katrinas\_24@mail.ru); Аксененко Мария Борисовна, кандидат мед. наук (akseenenko\_mariya@mail.ru), Рукша Татьяна Геннадьевна, доктор мед. наук (tatyana\_ruksha@mail.ru).

#### Corresponding author:

Ruksha Tatyana, MD, PhD (tatyana\_ruksha@mail.ru).

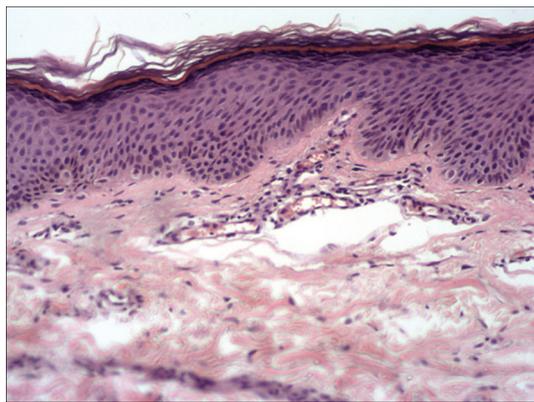


Рис. 1. Биоптат кожи больного дермальным васкулитом. Инфильтрация стенок сосудов и периваскулярного пространства лимфоцитами, эпидермис утолщен.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100.

ангиостатин, интерфероны, фактор IV тромбоцитов [7]. Роль металлопротеиназ в развитии сосудистой сети неоднозначно. До определенного времени она сводилась к разрушению внеклеточного матрикса, что является необходимым для роста новых сосудов. Позднее было доказано, что в процессе внеклеточного протеолиза происходит высвобождение ангиогенных ростовых факторов, формируются проангиогенные центры связывания интегрин и активные факторы клеточной миграции. Показано, что ММП-9 играет критическую роль в процессе неоангиогенеза и инициирует образование сосудов в начальной стадии васкуляризации опухолей [8].

Увеличение содержания ММП-9 часто ассоциируется с прогрессированием сердечно-сосудистых, нейрорегенеративных, онкологических, воспалительных заболеваний (артритов, нефритов и др.). Имеющиеся сведения об участии ММП-9 в процессе регуляции ангиогенеза, функциональной активности эндотелия, подтверждают актуальность изучения роли ММП-9 в патогенезе дермальных васкулитов.

Цель работы – морфогистологическое исследование биоптатов кожи и определение экспрессии ММП-9 у больных дермальными васкулитами.

## Материалы и методы

Исследование утверждено локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета (№25/2010 от 01.07.2010), выполнено с участием больных дермальными васкулитами, находившимся на амбулаторном лечении в Красноярской краевой клинической больнице.

Для проведения морфогистологического исследования у 23 больных провели биопсию элементов сыпи. Гистологические препараты готовили по стандартной методике. Биоптаты фиксировали в 10% формалине на фосфатном буфере (рН 7,2–7,4), срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Определяли количество сосудов в 10 полях зрения с подсчетом среднего значения; диаметр сосудов и толщину эпидермиса – с помощью окуляра-микрометра; оценивали уровни периваскулярной и эпидермальной лимфоцитарной инфильтрации (последний показатель как количество лимфоцитов на 100 кератиноцитов эпидермиса) в 10 полях зрения. Результаты сравнивали с биоптатами кожи, полученными от здоровых добровольцев. Экспрессию ММП-9 определяли с помощью иммуногистохимического метода с использованием моноклональных антител к ММП-9 (“Abscam”, Великобритания). Гистологические препараты оценивали

Таблица 1

## Морфометрический анализ кожи больных дермальными васкулитами и здоровых людей

Исследуемый показатель	Контроль (нормальная кожа), (n = 10)	Биоптаты больных дермальными васкулитами (n = 23)
Количество сосудов в поле зрения	0,59 0,1; 1,03	4,8 2,2; 7*
Диаметр интрадермальных сосудов, мкм	6,35 3,62; 9,17	15,05 7,26; 22,15*
Толщина эпидермиса, мкм	19,67 10,41; 48,36	45,33 16,99; 70,75*
Уровень периваскулярной лимфоцитарной инфильтрации	1,5 0,32; 3,06	13,4 5,09; 17,42*
Уровень лимфоцитарной инфильтрации эпидермиса, %	1,16 0,7; 1,97	9,69 6,89; 16,35*

Примечание. Здесь и в табл. 2 данные представлены в виде медианы и квартилей; \* –  $p \leq 0,01$ , различия статистически значимы по отношению к показателям контрольной группы.

с помощью микроскопа Olympus BX-41 при увеличении 400. Определяли процент положительно окрашенных клеток в 10 полях зрения с подсчетом среднего значения. Результаты сравнивали с биоптатами кожи контрольной группы.

Статистическую обработку результатов провели с помощью пакета программ Statistika 6.0. Статистическую значимость различий оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, признавая ее при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Патоморфологический анализ образцов кожи пациентов с дермальными васкулитами проводят в клинической практике для диагностики васкулита, он имеет характерные изменения как в эпидермисе, так и в дерме.

В данном исследовании с помощью патоморфологического анализа были выявлены следующие изменения в дерме: набухание эндотелия кровеносных сосудов, инфильтрация сосудистых стенок и периваскулярных тканей лейкоцитами. В дерме также наблюдались скопления гистиоцитов с наличием тканевых базофилов и фибробластов.

При морфогистологическом исследовании биоптатов кожи больных васкулитами, окрашенных гематоксилином и эозином по стандартной методике было отмечено увеличение количества сосудов в поле зрения у больных с васкулитами по сравнению с показателями группы контроля (рис. 1; табл. 1).

Кроме того, отмечено также увеличение диаметра сосудов у больных васкулитами по сравнению с показателями группы контроля, что может являться свидетельством специфических изменений при данной патологии, соответствовать картине воспалительного процесса.

Для характеристики изменений проницаемости сосудистой стенки, а также для подтверждения эмиграции лимфоцитов в очаг воспаления мы исследовали уровень периваскулярной инфильтрации. При анализе биоптатов были выявлены статистически значимые различия по уровню периваскулярной

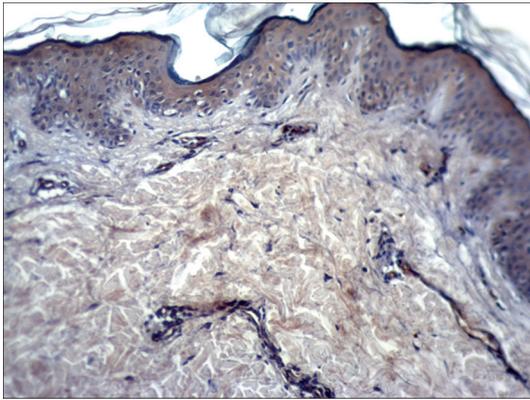


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание кожи больного дермальным васкулитом на наличие ММП-9-положительных клеток: последние визуализируются гомогенно в эпидермисе, а также в дерме – в области лимфоцитарных инфильтратов, микрососудов дермы. Ув. 100.

лимфоцитарной инфильтрации у больных дермальными васкулитами и образцами нормальной кожи, что является специфичным для данной патологии и объясняется иммуноопосредованным характером развития воспаления. Толщина эпидермиса и лимфоцитарная инфильтрация эпидермиса в биоптатах изучаемой группы были выше, чем в контрольной группе, что может быть вызвано активацией иммунокомпетентных клеток посредством продукции последними активаторов пролиферации кератиноцитов.

Таким образом, картина морфогистологических признаков дает основание рассматривать различные варианты васкулитов как разновидности одного патологического процесса, которому присущи признаки неоангиогенеза в условиях хронического воспаления и инвазии воспалительного инфильтрата из дермы в эпидермис.

При изучении биоптатов кожи, окрашенных иммуногистохимическим методом, вокруг расширенных сосудов дермы определялись единичные клетки и сливающиеся инфильтраты из лимфоцитов, где наблюдалось большое количество ММП-9 клеток, которые являлись преимущественно лимфоцитами, эндотелиоцитами. Помимо этого, экспрессия ММП-9 наблюдалась в эпидермисе – диффузно, но менее интенсивно, чем в дерме (рис. 2, 3). При этом были выявлены изменения уровня ММП-9 в эпидермисе больных с васкулитами кожи по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы (табл. 2).

В дерме также наблюдались скопления гистиоцитов с наличием тканевых базофилов и фибробластов.

Таблица 2

Уровни ММП-9 в коже больных дермальными васкулитами и здоровых людей

Слой кожи	Контроль	Биоптат больного дермальным васкулитом
Эпидермис, %	0,95 0,68; 1,22	33,1 18,53; 45,23**
Дерма, %	0,8 0,75; 0,85	22,64 14,26; 37,61**

Примечание. \*\* –  $p \leq 0,05$ , различия статистически значимы по отношению к показателям контрольной группы.

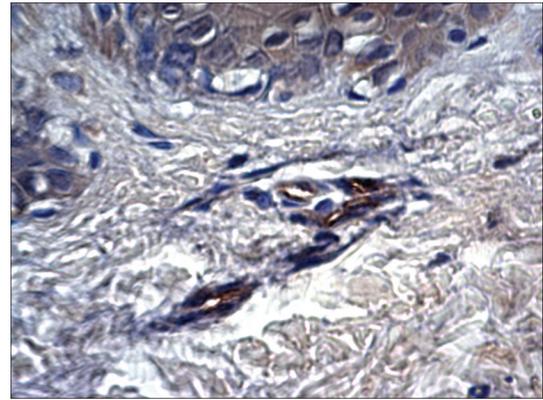


Рис. 3. Иммуногистохимическое окрашивание кожи больного дермальным васкулитом на наличие клеток ММП-9. Ув. 400.

В дермальном слое выявлено значительное увеличение числа положительно окрашенных клеток на исследуемый молекулярный маркер ММП-9 по сравнению с аналогичными показателями группы контроля.

Таким образом, повышение уровня ММП-9 в дерме при васкулитах кожи свидетельствует об активации процессов неоангиогенеза, что может быть обусловлено хронически протекающим воспалительным процессом при данной патологии, сдвигом проангиогенного равновесия, а также являться компенсаторным после или на фоне ишемии, характерной для дермальных васкулитов. Повышение уровня ММП-9 может быть также обусловлено развитием процессов ремоделирования внеклеточного матрикса, что опять же, напрямую связано с развитием воспалительного процесса в коже. Секрета ММП-9 находится под регуляторным контролем различных цитокинов, факторов роста. В частности, стимулирует высвобождение ММП-9 эпидермальный фактор роста [9], фактор некроза опухоли  $\alpha$  [10], интерлейкин  $1\beta$  [11]. Активация секреции и высвобождения происходит посредством механизмов передачи сигнала, таких как MAPK, Akt, что может также косвенно указывать на повышение активности последних при развитии дермальных васкулитов.

Есть данные [12, 13], указывающие на то, что применение ингибиторов ММП-9 при ряде процессов воспалительного характера коррелирует с уменьшением тяжести воспаления.

Таким образом, влияние факторов ангиогенеза на ход воспалительного процесса, течение васкулитов кожи требуют дальнейшего разьяснения на экспериментальном уровне.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Юсупова Л.А. Современное состояние проблемы ангиитов кожи. *Лечащий врач*. 2013; 5: 38–44.  
[Yusupova L.A. Status update on the problem of dermal angitis. *Lechashchiy vrach*. 2013; 5: 38–44]. (in Russian)
2. Carlson J.A. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology*. 2010; 56(1): 3–23. doi: 10.1111/j.1365-2559.2009.03443.x.
3. Алекперов Р.Т., Вышлова М.А., Балабанова Р.М., Фирсов Н.Н. Нарушения реологических свойств крови при системной склеродермии. *Терапевтический архив*. 2002; 5: 43–7.  
[Alekerov R.T., Vyshlova M.A., Balabanov P.M., Firsov N.N. Blood rheological properties alterations in systemic sclerosis. *Tерапевтический архив*. 2002; 5: 43–47]. (in Russian)
4. Кошкин В.М., Каралкин А.В., Сaitова Г.Д. Изменения периферической макрокродинамики как механизм компенсации микроциркуляторных нарушений. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2005; 4: 81–3.  
[Koshkin V.M., Karalkin A.V., Saitova G.D. Alterations in peripheral makroregomodiniams as compensation mechanism in microcirculatory disorders Regionarnoe

- krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya. 2005; 4: 81–3]. (in Russian)
5. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Клишо Е.В., Какурина Г.В., Шишкин Д.А. Металлопротеиназы как регуляторы неоангиогенеза в злокачественных новообразованиях. Сибирский онкологический журнал. 2007; 1: 67–71. [Spirina L.V., Kondakova I.V., Klishe E.V., Kakurina G.V., Shishkin D.A. Metalloproteinases as regulators of neoangiogenesis in malignant tumors. Sibirskiy onkologicheskij zhurnal. 2007; 1: 67–71]. (in Russian)
  6. Bergers G., Brekken R., McMahon G., Vu T.H., Itoh T., Tamaki K., et al. Matrix metalloproteinase 9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. Nat. Cell Biol. 2000; 2(10): 737–44.
  7. Nyberg P., Xie L., Kalluri R. Endogenous inhibitors of angiogenesis. Cancer Res. 2005; 65(10): 3967–79.
  8. Rundhaug J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. J. Cell. Mol. Med. 2005; 9(2): 267–85.
  9. Yao J., Xiong S., Klos K., Nguyen N., Grijalva R., Li P., Yu D. Multiple signaling pathways involved in activation of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) by heregulin- $\beta$ 1 in human breast cancer cells. Oncogene. 2001; 20(56): 8066–74.
  10. Meisser A., Chardonnens D., Campana A., Bischof P. Effects of tumour necrosis factor  $\alpha$ , interleukin 1 $\alpha$ , macrophage colony stimulating factor and transforming growth factor  $\beta$  on trophoblastic matrix metalloproteinases. Mol. Hum. Reprod. 1999; 5(3): 252–60.
  11. Ruhul Amin A.R., Senga T., Oo M.L., Thant A.A., Hamaguchi M. Secretion of matrix metalloproteinase-9 by the proinflammatory cytokine, IL-1 $\beta$ : a role for the dual signalling pathways, Akt and Erk. Genes Cells. 2003; 8(6): 515–23.
  12. Leib S.L., Leppert D., Clements J., Täuber M.G. Matrix metalloproteinases contribute to brain damage in experimental pneumococcal meningitis. Infect. Immun. 2000; 68(2): 615–20.
  13. Leib S.L., Clements J.M., Lindberg R.L., Heimgartner C., Loeffler J.M., Pfister L.A., et al. Inhibition of matrix metalloproteinases and tumor necrosis factor alpha converting enzyme as adjuvant therapy in pneumococcal meningitis. Brain. 2001; 124(Pt 9): 1734–42.

Поступила 05.05.14  
Received 05.05.14

© ПЛИЕВА Л.Р., 2015  
УДК 616.5-002.3-085

## К терапии поверхностных пиодермий

Плиева Л.Р.

Кожно-венерологическое отделение № 2/2 клиники кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова УКБ № 2 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва

*Приведена классификация и основные подходы к лечению поверхностных форм пиодермий, в том числе и с применением серебряной соли сульфатиазола. Дано описание препарата Аргосульфан, механизма действия сульфатиазола серебра при гнойничковых поражениях кожи. Показана клиническая эффективность крема Аргосульфан в лечении различных форм поверхностных пиодермий.*

**Ключевые слова:** пиодермии поверхностные; крем Аргосульфан.

Для цитирования: *Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015; 18 (1): 37-39*

### ON THERAPY OF SURFACE PYODERMA

Plieva L.R.

I.M. Setchenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russian Federation

*Classification and basic approaches to therapy of superficial forms of pyoderma, including therapy with sulfathiazole silver salt, are presented. Argosulfan drug is presented and the mechanism of silver sulfathiazole activity towards suppurative lesions of the skin are described. Clinical efficiency of Argosulfan cream in therapy of various forms of surface pyodermas is shown.*

**Key words:** surface pyoderma; Argosulfan cream.

Citation: *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney. 2015; 18 (1): 37-39*

Пиодермии (пиодермиты, гнойничковые болезни кожи, от *греч.* *pyon* – гной, *derma* – кожа) являются наиболее распространенными кожными заболеваниями среди пациентов всех возрастов и составляют обширную группу различных по клиническим формам, течению и прогнозу дерматозов, в основе которых лежит гнойное воспаление кожи, ее придатков и подкожной жировой клетчатки [1, 2].

Пиодермии занимают лидирующие позиции в структуре заболеваний дерматовенерологического профиля, на их долю приходится до 30–40% от всех кожных болезней. Пиодермии считаются междисциплинарной проблемой, так как они встречаются в практике хирургов, терапевтов, педиатров, инфекционистов и гинекологов.

Пиодермия часто осложняет зудящие кожные заболевания (так называемая вторичная пиодермия), особенно чесотку, экзему, нейродермит, атопический дерматит. Нередко вторичная пиодермия наблюдается при пузырчатке, опоясывающем герпесе, микозах, язвенно-некротическом ангиите [3].

Возникновение нагноения кожи под влиянием стафилококков и стрептококков объясняется воздействием различных продуктов метаболизма, выделяемых пиогенными кокками в процессе их жизнедеятельности (экзотоксин, энтеротоксины, ферменты и др.). На коже здорового человека постоянно находится множество микроорганизмов, количество которых зависит от возраста человека, состояния потовых и сальных желез, условий труда и быта, соблюдения правил гигиены кожи иммунологической реактивности организма.

В большинстве случаев причиной возникновения пиодермии является не внесение извне в кожу патогенных микроорганизмов, а превращение сапрофитировавших на коже данного человека пиококков в патогенные под влиянием тех или других предрас-

#### Сведения об авторе:

Плиева Лина Ростиславовна, канд. мед. наук (doctorlina@list.ru)

#### Corresponding author:

Plieva Lina, MD, PhD (doctorlina@list.ru).