

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.5-003.829.85-092.9

Ломоносов К.М., Рем М.А., Горб В.А.

ИСТОРИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ ВИТИЛИГО

Кафедра кожных и венерических болезней им. В.А. Рахманова лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия

Рассмотрена история экспериментального изучения витилиго на животных моделях. Эффективное изучение любого заболевания невозможно без проведения медико-биологических исследований на животных. Описаны модели как спонтанного, так и индуцированного витилиго у животных, позволяющие in vivo исследовать этиологию и патогенез этого заболевания, а также исследовать эффективность различных лекарственных средств.

Ключевые слова: витилиго; кожа; патогенез витилиго; животные модели; индуцированное витилиго.

Для цитирования: Ломоносов К.М., Рем М.А., Горб В.А. История экспериментального изучения витилиго. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2017; 20(6): 378-380. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-6-378-380>

Lomonosov K.M., Rem M.A., Gorb V.A.

HISTORY OF VITILIGO EXPERIMENTAL STUDY

Skin and Venereal disease Department of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

The history of the experimental study of vitiligo on animal models is studied. Effective analysis of any disease is not possible without conducting biomedical research on animal models. The models of both spontaneous and induced vitiligo in animals are described, which allows to study the etiology and pathogenesis of this disease in vivo, as well as to investigate the effectiveness of various drugs.

Key words: vitiligo; skin; vitiligo pathogenesis; animal model; induced vitiligo.

For citation: Lomonosov K.M., Rem M.A., Gorb V.A. History of vitiligo experimental study. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskiy Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney)*. 2017; 20(6): 378-380. (in Russian). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1560-9588-2017-20-6-378-380>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 01 Oct 2017

Accepted 20 Nov 2017

Витилиго – приобретенное хронически протекающее заболевание кожи из группы дисхромий, характеризующееся появлением на коже депигментированных пятен белого цвета, склонных к периферическому росту и слиянию, что обусловлено отсутствием либо снижением содержания меланина в коже. В отдельную нозологическую единицу как самостоятельное заболевание витилиго было выделено в 1842 г., когда D. Danielssen

и С. Воеск научно доказали отличие проказы (лепры) от витилиго (цит. по [1]).

С тех пор изучение витилиго стало носить более систематический характер. В последние десятилетия благодаря достижениям медицинской генетики, иммунологии, иммуногистохимии, фармакологии были сделаны многие важные открытия, позволяющие понять суть этого заболевания и разработать эффективные методы его лечения.

Для корреспонденции:

Ломоносов Константин Михайлович, доктор мед. наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, г. Москва, Россия. E-mail: lamclinic@yandex.ru

For correspondence:

Lomonosov Konstantin M., MD, PhD, DSc, prof. I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: lamclinic@yandex.ru

Information about authors:

Lomonosov K.M., <http://orcid.org/0000-0002-4580-6193>; Rem M.A., <http://orcid.org/0000-0001-5504-0200>; Gorb V.A., <http://orcid.org/0000-0003-2312-3882>.

Эффективное изучение любого заболевания невозможно без проведения медико-биологических исследований на животных моделях. Эксперименты на животных проводились и проводятся на протяжении всей истории медицины. Самые ранние упоминания о таких экспериментах встречаются в сочинениях древних греков IV и III века до н.э., когда Аристотель и Эразистрат одними из первых провели опыты на животных.

Русский ученый, первый русский нобелевский лауреат, выдающийся физиолог Иван Петрович Павлов писал, что чем полнее будет проделан опыт на животных, тем менее часто больным придется быть в положении опытных объектов, со всеми печальными последствиями этого.

Изучение заболеваний человека на животных способствовало избавлению человечества от оспы, чумы, полиомиелита, привело к созданию искусственного сердца и многим другим важным открытиям.

Развитие экспериментальной медицины не обошло и витилиго. Многие исследователи проводили поиск оптимальной животной модели для изучения генетических аспектов этого заболевания, характера его аутоиммунного течения, влияния различных химических веществ, как приводящих к депигментации, так и способствующих репигментации.

Было описано, что у серой арабской лошади андалузской породы с доминирующим серым аллелем гена после рождения начинают появляться белые волосы. Количество белых волос увеличивается с возрастом и впоследствии может покрывать все тело животного. Эта прогрессирующая депигментация волос с течением времени более обширна и у гомозиготных (G/G) особей происходит быстрее, чем у гетерозиготных (G/g) [2]. В большинстве случаев пигментация кожи и глаз не затрагивается, но иногда у седых лошадей также наблюдаются участки прогрессирующего витилиго, включающие эпидермис. Эти области депигментации кожи располагаются, как правило, на коже головы и перинальной области [3]. Потеря пигментации связана с наличием аутоантител, которые связываются с поверхностными антигенами на пигментных клетках. Эти сходства между витилиго, наблюдаемым у серой лошади, и витилиго человека свидетельствуют о возможном использовании этих лошадей как экспериментальной модели витилиго [4]. Однако исследования по этиологии и патогенезу витилиго у серой лошади широко не проводились из-за дороговизны их разведения и длительного жизненного цикла.

Миниатюрная свинья Синклера, по-видимому, также является хорошей моделью спонтанного витилиго [5]. S. Pathak и соавт. [6] выяснили, что лейкоциты периферической крови у частично депигментированных особей уничтожают меланоциты *in vitro*, а в их сыворотке присутствуют антитела к витилиго-антигенам. Эти процессы схожи с регрессией меланомы и последующей депигментацией у людей. Поэтому свиньи Синклера могут дать возможность изучить общность некоторых патогенетических реакций, происходящих при меланоме и витилиго. Однако исследования этой модели, как и в случаях с серой лошастью, носили лишь спорадический характер.

Единичным было исследование витилиго у водных буйволов, выполненное R. Segundo и соавт. [7]. Проведенные ими гистологические, гистохимические и ультраструктурные анализы биопсий, взятых у двух особей женского пола, выявили изменения меланоцитов, аналогичные тем, что отмечались у людей и у других животных с витилиго.

Наиболее дешевыми и удобными экспериментальными моделями являются беспозвоночные животные. Их главное преимущество по сравнению с позвоночными — короткий жизненный цикл и легкость в разведении (в одной комнате можно изучать тысячи особей). Чаще всего из беспозвоночных видов используют дрозофил (*Drosophila melanogaster*). Однако слабо развитая иммунная система и простота органов не позволяет использовать их в сложных исследованиях, так как их иммунная система сильно отличается от человеческой.

V. Zavadskii, E. Khovanova [8] в экспериментах с *Drosophila melanogaster* путем местной обработки тела и крыльев растворами 4-трет-бутилфенолом и катехолом вызвали их депигментацию у взрослых мух. Это, по мнению авторов, делает возможным использование этих животных как экспериментальной модели для изучения некоторых аспектов профессионального витилиго.

Практически идеальной моделью для исследования витилиго являются цыплята Смита, которые выведены доктором Дж. Робертом Смитом-младшим в Массачусетском университете (США) [9]. Для них характерна спонтанная витилигоподобная потеря меланоцитов в перьях и хориоидальной ткани. Витилиго встречается примерно у 80–95% особей, причем около 70% из них страдают от полной депигментации во взрослом возрасте (старше 20 нед). Существует много сходств между витилиго данной линии птенцов и человеческим витилиго. Они характеризуются аутоиммунным разрушением меланоцитов, обычно впервые наблюдаемым в подростковом и раннем взрослом возрасте. У цыплят Смита, как и у людей, потеря пигментации может быть частичной или полной. В дополнение к витилиго у цыплят отмечаются увеиты, часто приводящие к слепоте (5–15%), и другие аутоиммунные заболевания, такие как гипотиреоз (4–8%) и алопециевидный дефект оперения (2–3%). Точно так же у людей нетрудно обнаружить другие аутоиммунные заболевания, ассоциированные с витилиго [10]. Кроме того, витилиго птенцов, подобно витилиго человека, представляет собой многофакторное расстройство, включающее генетический компонент (проявляющийся частично как наследственный дефект меланоцитов), а также компоненты иммунной (меланоцит-специфический клеточно-опосредованный иммунитет) и антиоксидантной систем [11].

Наиболее часто в мировой практике экспериментальной медицины используют мышей. Преимуществом мышиной модели является небольшой размер, низкая стоимость, легкость содержания и высокая скорость размножения. Мыши широко применяются для изучения наследственных заболеваний человека, так как 99% их генов схожи с человеческими [12]. При изучении витилиго использовались и используются разные виды генетически модифицированных мышей.

У разработанной доктором Аароном Лернером (A. Lerner) витилиго-мыши (C57B1) [13] с возрастом наблюдалась окулярная депигментация и слабый ответ на контакт с аллергенами, что часто наблюдается у больных витилиго. Однако человеческий аналог мышиного гена *mi* не несет мутаций у людей с витилиго. Поэтому данная модель не получила широкого практического использования.

В последние годы с развитием технологий генной инженерии были созданы новые мышиные модели [14], по своим генетическим и иммунным свойствам максимально приближенные к человеку.

С помощью этих моделей активно изучались иммунопатогенетические механизмы витилиго, в частности роль

меланоцит-специфических CD8 Т-клеток, интерферона γ (IFN γ), фактора некроза опухоли (ФНО) [15, 16]. На основании полученных данных авторы пришли к выводу, что ингибирование IFN γ предотвращает прогрессирование депигментации кожи у мышей и данный терапевтический эффект имеет большую перспективу у людей.

Множество экспериментов на мышах проводилось с целью поиска эффективных методов терапии витилиго.

A. Jalel и соавт. [17] оценили эффективность добавок с антиоксидантными витаминами (А, С, Е) и минералами (цинк, селен) для лечения витилиго на 40 экспериментальных мышах C57BL6 в возрасте от 5 до 12 мес с видимыми признаками индуцированного витилиго. К концу исследования у 70% мышей отмечалась выраженная репигментация, что доказывает важность антиоксидантной терапии в лечении витилиго.

P. Agarwal и соавт. [18] исследовали в качестве ингибитора IFN γ препарат симвастатин, применяемый у человека для снижения холестерина. В результате своей работы авторы обнаружили, что симвастатин способен не только предотвратить прогрессирование витилиго у мышей, но и вызвать репигментацию. Исходя из этих данных, они пришли к выводу, что симвастатин может быть безопасным, патогенетически направленным вариантом лечения для больных витилиго.

Много экспериментальных работ посвящено поиску вещества растительного происхождения, которое было бы эффективно при витилиго.

S. Huo и соавт. [19] вводили депигментированным мышам вещество галангин, взятое из растения альпинии лекарственной семейства имбирные (*Alpinia officinarum* Hance), и отметили значительное увеличение количества меланоцитов в базальном слое кожи и клеток эпидермиса, содержащих меланин.

В других своих работах эта же группа ученых провела исследование вещества бутина, входящего в состав вернонии глистогонной (*Vernonia anthelmintica*) [20]. В Индии это растение применяется в качестве растительного средства от лепры и разных заболеваний кожи. Как и в предыдущем своем исследовании, они отметили значительное увеличение количества меланоцитов в базальном слое кожи и клеток эпидермиса, содержащих меланин.

В этих работах авторы пришли к выводу, что оба эти вещества могут быть весьма эффективными при лечении витилиго у людей.

Таким образом, проведенные научные экспериментальные исследования установили, что мышинные генетически модифицированные модели животного витилиго не только имеют наибольшую схожесть с человеческим витилиго, но и экономически более выгодны из-за их небольшого размера, низкой стоимости, легкости содержания и высокой скорости размножения. В настоящее время куриная модель линии Смит и мышинная модель являются наиболее подходящими для исследования.

На сегодняшний день в распоряжении ученых имеются хорошие модели как спонтанного, так и индуцированного витилиго у животных, позволяющие *in vivo* исследовать многие этиопатогенетические механизмы этого заболевания и тестировать эффективность различных лекарственных средств, что в будущем позволит разработать эффективные средства для лечения и профилактики витилиго у человека.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Goldman L., Moraites R.S., Kitzmiller K.W. White spots in biblical times. A background for the dermatologist for participation in discussions of current revisions of the bible. *Arch. Dermatol.* 1966; 93(6): 744–53.
2. Seltenhammer M., Simhofer H., Scherzer S., Zechner P., Curik I., Sölkner J., et al. Equine melanoma in a populations of 296 grey Lipizzaner horses. *Equine Vet. J.* 2003; 35(2): 153–7.
3. Naughton G.K., Mahaffey M., Bystrun J.C. Antibodies to surface antigens of pigmented cells in animals with vitiligo. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1986; 181(3): 423–6.
4. Pielberg G., Mikko S., Sanberg K., Andersson L. Comparative linkage mapping of the Grey coat color gene in horses. *Anim. Genet.* 2005; 36(5): 390–5.
5. Lane C., Leitch J., Tan X., Hadjati J., Bramson J.L., Wan Y. Vaccination-induced autoimmune vitiligo is a consequence of secondary trauma to the skin. *Cancer Res.* 2004; 64(4): 1509–14.
6. Pathak S., Multani A., McConkey D., Imam A.S., Amoss M.S. Spontaneous regression of cutaneous melanoma in Sinclair swine is associated with defective telomerase activity and extensive telomere erosion. *Int. J. Oncol.* 2000; 17(6): 1219–24.
7. Cerundolo R., De Caprariis D., Esposito L., Maiolino P., Restucci B., Roperto F. Vitiligo in two water buffaloes: histological, histochemical and ultrastructural investigations. *Pigment Cell Res.* 1993; 6(1): 23–8.
8. Zavadskii V.N., Khovanova E.M. An experimental study of the morphogenetic properties of several phenols inducing phenocopies of vitiligo. *Genetika.* 1975; 11(2): 132–9.
9. Smyth J.R.Jr. The Smyth chicken: a model for autoimmune amelanosis. *Poult. Biol.* 1989; 2: 1–19.
10. Rezaei N., Gavalas N.G., Weetman A.P., Kemp E.H. Autoimmunity as an aetiological factor in vitiligo. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2007; 21(7): 865–76.
11. Erf G.F., Wijesekera H.D., Lockhart B.R., Golden A.L. Antioxidant capacity and oxidative stress in the local environment of feather-melanocytes in vitiliginous Smyth line chickens. *Pigment Cell Res.* 2005; 18(Suppl. 1): 69.
12. Rosenthal N., Brown S. The mouse ascending: perspectives for human-disease models. *Nat. Cell Biol.* 2007; 9(9): 993–9.
13. Lerner A.B., Shiohara T., Boissy R.E., Jacobson K.A., Lamoreux M.L., Moellmann G.E. A mouse model for vitiligo. *J. Invest. Dermatol.* 1986; 87(3): 299–304.
14. Manga P., Orlov S. Engineering a new mouse model for vitiligo. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132(7): 1752–5.
15. Harris J.E., Harris T.H., Weninger W., Wherry E.J., Hunter C.A., Turka L.A. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN γ for autoreactive CD8⁺ T-cell accumulation in the skin. *J. Invest. Dermatol.* 2012; 132(7): 1869–76. doi: 10.1038/jid.2011.463.
16. You S., Cho Y., Byun J., Shin E. Melanocyte-specific CD8⁺ T cells are associated with epidermal depigmentation in a novel of vitiligo. *Clin. Exp. Immunol.* 2013; 174(1): 38–44.
17. Jalel A., Soumaya G.S., Hamdaoui M.H. Vitiligo treatment with vitamins, minerals and polyphenol supplementation. *Indian J. Dermatol.* 2009; 54(4): 357–60.
18. Agarwal P., Rashighi M., Essien K., Richmond J.M., Randall L., Pazoki-Toroudi H., et al. Simvastatin prevents and reverses depigmentation in a mouse model of vitiligo. *J. Invest. Dermatol.* 2015; 135(4): 1080–8.
19. Huo S.X., Liu X.M., Ge C.H., Gao L., Peng X.M., Zhao P.P., Yan M. The effects of galangin on a mouse model of vitiligo induced by hydroquinone. *Phytother. Res.* 2014; 28(10): 1533–8.
20. Huo S.X., Wang Q., Liu X.M., Ge C.H., Gao L., Peng X.M., Yan M. The effect of butin on the vitiligo mouse model induced by hydroquinone. *Phytother. Res.* 2017; 31(5): 740–6.

Поступила 10.10.17

Принята к печати 20.11.17