

Порівняльна характеристика цитокінового пулу у хворих на псоріаз та червоний плоский лишай

А.М. Біловол¹, О.А. Гаврилюк^{1,2}, Н.О. Пустова¹

¹ Харківський національний медичний університет

² ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»

Резюме.

Мета роботи: оцінити рівень інтерлейкіну-4 (IL-4), інтерлейкіну-8 (IL-8) та інтерлейкіну-17 (IL-17) у сироватці крові хворих на псоріаз та червоний плоский лишай.

Матеріали та методи: Дослідження проводили на двох групах пацієнтів із підтвердженим діагнозом псоріаз і червоний плоский лишай. Першу групу склали 50 хворих на псоріаз, з них 19 жінок і 31 чоловік, середній вік 41,4 року. У другу групу увійшли 50 хворих на червоний плоский лишай, у тому числі 22 жінки та 28 чоловіків, середній вік 41,2 року. Контрольну групу склали 15 здорових осіб, показники яких вважалися нормальними. Рівень IL-4, IL-8 і IL-17 в сироватці крові визначали імуноферментним методом.

Результати: У нашому дослідженні виявлено тенденцію до зростання IL-4 у хворих на псоріаз та достовірне зниження даного показника на 75% у хворих на червоний плоский лишай та односпрямоване підвищення IL-8 та IL-17 у пацієнтів на псоріаз та червоний плоский лишай (на 84% і 85% відповідно при псоріазі та на 76% і 71% відповідно при червоному плоскому лишаї) порівняно зі здоровими донорами.

Висновки: Встановлено глибокі відхилення балансу цитокінів у пацієнтів з ліхеноїдними дерматозами, які мали різноспрямований характер щодо IL-4 (тенденція до зростання на 16% при псоріазі та достовірне зниження на 75% при червоному плоскому лишаї) та односпрямований характер щодо IL-8 та IL-17 (підвищення на 84% і 85% відповідно при псоріазі та зростання на 76% і 71% відповідно при червоному плоскому лишаю).

Ключові слова: псоріаз, червоний плоский лишай, патогенез, діагностика, клінічні прояви, хронічні дерматози, інтерлейкіни.

DOI: 10.33743/2308-10667-2024-4-7-9

Вступ

В останні десятиліття відбулася еволюція клінічних проявів як псоріазу так і червоного плоского лишая. Все частіше зустрічаються атипові та стерті форми, стійкі до традиційної терапії, які є наслідком впливу як зовнішніх, так і внутрішніх факторів. За таких умов деякі етіопатогенетичні аспекти хронічних ліхеноїдних дерматозів трансформуються під впливом сучасних тригерів [1,9]. Вивчення імунологічних порушень у пацієнтів із хронічними ліхеноїдними дерматозами триває протягом останніх кількох десятиліть, як і спроби імунологічної корекції хронічних ліхеноїдних дерматозів за допомогою імуномодуляторів, імунодепресантів та селективних антагоністів цитокінів [10,15].

Мета дослідження. Оцінити рівень IL-4, IL-8 та IL-17 у сироватці крові хворих на псоріаз та червоний плоский лишай.

Матеріали та методи

Дослідження процесів імунної цитокінової регуляції проводили на двох групах хворих з підтвердженим діагнозом псоріаз та червоний плоский лишай. Першу

групу склали 50 хворих на псоріаз, з них 19 жінок та 31 чоловік, середній вік 41,4 року. У другу групу увійшли 50 хворих на червоний плоский лишай, у тому числі 22 жінки та 28 чоловіків, середній вік 41,2 року. Контрольну групу склали 15 здорових осіб, показники яких вважалися нормальними. Рівень IL-4, IL-8 та IL-17 у сироватці крові визначали імуноферментним методом [3,7,14].

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінено правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів. Результати вважали достовірними при $p < 0,05$. Всі розрахунки проводились з використанням програми Microsoft Excel (Office 365).

Результати

Аналіз пулу інтерлейкінів виявив глибокі порушення цитокінового балансу у хворих на ліхеноїдні дерматози (табл. 1).

Різні рівні IL-4 були виявлені в нашому дослідженні у пацієнтів із псоріазом і червоним плоским лишаєм. Зареєстровано незначне (на 16%) підвищення рівня

Таблиця 1. Рівень IL-4, IL-8 та IL-17 у сироватці крові хворих на псоріаз і червоний плоский лишай (M±m)

Показник	Псоріаз (n=50)	Червоний плоский лишай (n=50)	Контроль (n=15)
IL-4, нг/мл	13,6 ±1,4	2,91 ±0,6* **	11,7 ±1,3
IL-8, нг/мл	15,3 ±1,7*	14,7 ±1,6*	8,32 ±0,9
IL-17, нг/мл	25,1 ±2,1*	23,3 ±1,9*	13,8 ±1,4

Примітка: * – достовірно відрізняється від контрольних значень ($p < 0,05$);

** – достовірно відрізняється від значень у групі псоріазу ($p < 0,05$).

IL-4 у хворих на псоріаз та достовірно зниження (майже на 75%) у хворих на червоний плоский лишай відносно контролю. Рівень IL-4 у хворих на псоріаз був у 4,7 разів вищий, ніж у хворих на червоний плоский лишай, і ця різниця була достовірною. IL-4 відомий як протизапальний цитокін, який виробляється активованими Т-лімфоцитами, еозинофілами, базофілами та тучними клітинами. Його дія має імуносупресивну спрямованість і відіграє важливу роль у процесах запальної та імунної відповіді, росту та диференціації В-лімфоцитів, синтезі та секреції антитіл [4]. Сучасні дослідження однотайно визначають тенденцію до підвищення рівня IL-4 у пацієнтів з різними стадіями псоріазу, але результати дослідження сироваткового IL-4 у хворих на червоний плоский лишай є різноспрямованими [4, 6, 8, 12]. У разі псоріатичного запалення підвищення протизапального цитокіну відображає активацію гуморального імунітету і може вважатися компенсаторним, оскільки воно повинно пригнічувати активність численних прозапальних молекул. Зниження IL-4 у пацієнтів із червоним плоским лишаєм може бути пов'язане з іншими імунними та неімунними факторами та потребує подальшого поглибленого вивчення, щоб зрозуміти його роль у патогенезі.

Достовірно підвищення сироваткового IL-8 зареєстровано у хворих на ліхеноїдні дерматози, на 84% у хворих на псоріаз і на 76% у хворих на червоний плоский лишай. IL-8 є відомим прозапальним цитокіном, що виробляється різними клітинами, включаючи кератиноцити, здатний стимулювати хемотаксис нейтрофілів, базофілів і лімфоцитів, дегрануляцію нейтрофілів, індукувати ангиогенез і впливати на проліферацію кератиноцитів. Попередні дослідження однотайно доводять гіперпродукцію IL-8 як у хворих на псоріаз, так і у хворих на червоний плоский лишай, що узгоджується з отриманими нами результатами [2,

4, 6, 8]. При псоріазі основним джерелом накопичення IL-8 є кератиноцити, про що свідчить продукція IL-8 у культурі кератиноцитів, що були взяті з псоріатичної бляшки, у 10 разів більша, ніж у культурі кератиноцитів, взятих із неушкодженої шкіри хворих на псоріаз [5, 13]. Враховуючи деякі точки дотику в патогенезі ліхеноїдних дерматозів, можна припустити гіперпродукцію IL-8 ураженими кератиноцитами в шкірі у хворих на червоний плоский лишай.

Рівень IL-17 у сироватці крові хворих на ліхеноїдні дерматози був вірогідно підвищений на 85% у хворих на псоріаз і на 71% у хворих на червоний плоский лишай. IL-17 – відомий прозапальний цитокін, надлишок якого відіграє ключову роль у розвитку аутоімунного запалення при псоріазі, ревматоїдному артриті, червоному вовчаку. Цей інтерлейкін виробляється лімфоцитами Th-17, стимулює активацію нейтрофілів і макрофагів, продукцію інтерферону- γ і фактору некрозу пухлин α ; відіграє ключову роль в антибактеріальному та протигрибковому імунітеті [3, 5, 11]. Попередні дослідження однотайно доводять накопичення IL-17 у сироватці крові хворих на псоріаз та іншо у хворих на червоний плоский лишай [2–15]. Наше дослідження відповідає загальній концепції та розширює її, відводячи ключову роль IL-17 у розвитку запалення імунного комплексу при ліхеноїдних дерматозах.

Висновки

Встановлено глибокі відхилення балансу цитокінів у пацієнтів з ліхеноїдними дерматозами, які мали різноспрямований характер щодо IL-4 (тенденція до зростання на 16% при псоріазі та достовірне зниження на 75% при червоному плоскому лишаї) та односпрямований характер щодо IL-8 та IL-17 (підвищення на 84% та 85% відповідно при псоріазі та зростання на 76% і 71% відповідно при червоному плоскому лишаї).

Список літератури

1. Королєнко В.В., Степаненко В.І. Місце дерматології в сучасному глобальному здоров'ї. *Український журнал дерматології, венерології, косметології*. 2015. № 2. С. 15–16.
2. Лопандіна Г.О., Болотна Л.А. Клінічне значення прозапальних імунних медіаторів при псоріазі. *Дерматологія та венерологія*. 2018. № 3. С. 13–16.
3. Abbas A.K., Lichtmann A.H., Pillai S. Cellular and molecular immunology, ninth edition. Elsevier, 2018. – 565 p.
4. A systematic review and meta-analysis study of salivary and serum interleukin-8 levels in oral lichen planus / R.M. Hamid, R. Sharifi, S. Mirbahari, S. Montazerian [et al.]. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018. Vol. 35 (6). P. 599–604.
5. Blauvelt A., Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018. Vol. 55 (3). P. 379–390.
6. Cyr61/CCL1 is involved in the pathogenesis of psoriasis vulgaris via promoting IL-8 production by keratinocytes in a JNK/NF- κ B pathway / P. Wu, G. Ma, X. Zhu, Y. Hu [et al.]. *Clin Immunol*. 2017. № 174. P. 53–62.
7. Hahn M., Ghoreschi K. The role of IL-4 in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017. Vol. 13 (3). P. 171–173.
8. Interleukin (IL)-8 and IL-36 γ but not IL-36Ra are related to acrosyringia in pustule formation associated with palmoplantar pustulosis / Y. Xiaoling, W. Chao, W. Wenming, L. Feng, [et al.]. *Clin Exp Dermatol*. 2019. Vol. 44 (1). P. 52–57.
9. Overexpression and potential roles of NR1P1 in psoriasis / C. Luan, X. Chen, Y. Hu, Z. Hao [et al.]. *Oncotarget*. 2016. Vol. 45 (7). P. 236–246.
10. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy / V.V. Chernykh, E.V. Varvarinsky, E.V. Smirnov, D.V. Chernykh [et al.]. *Indian J Ophthalmol*. 2015. Vol. 63 (1). P. 33–36.
11. Renin promotes STAT4 phosphorylation to induce IL-17 production in keratinocytes of oral lichen planus / X. Ge, H. Xie., T. Nguyen, B. Zhao, J. Xu., J. Du. *Clin Rev Allergy Iscience*. 2020. Vol. 23 (4). P. 983.

References

1. Korolenko V.V., Stepanenko V.I. Mice dermatologiyi v suchasnomu globalnomu zdorov'ї [The place of dermatology in modern global health]. *Ukrayinskij zhurnal dermatologiyi, venerologiyi, kosmetologiyi*. 2015;57(2): 15–16. (in Ukr).
2. Lopandina A.A., Bolotnaya L.A. Klinichne znachennia prozapalnykh imunnykh mediatoriv pry psoriazi [Clinical significance of pro-inflammatory immune mediators in psoriasis]. *Dermatologiya i venerologiya*. 2018;3 (81):13–16. (in Ukr).
3. Abbas K., Lichtman A., Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 9th Edition, Elsevier, Amsterdam, 2018, 565 p.
4. Mozaffari HR, et al. A systematic review and meta-analysis study of salivary and serum interleukin-8 levels in oral lichen planus. *Postepy Dermatol Alergol*. 2018 Dec;35(6):599–604.
5. Blauvelt A, Chiricozzi A. The immunologic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018; 55(3):379–390.
6. Wu P, et al. Cyr61/CCL1 is involved in the pathogenesis of psoriasis vulgaris via promoting IL-8 production by keratinocytes in a JNK/NF- κ B pathway. *Clin Immunol*. 2017 Jan; 174:53–62.
7. Hahn M, Ghoreschi K. The role of IL-4 in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017 Mar;13(3):171–173.
8. Xiaoling Y, et al. Interleukin (IL)-8 and IL-36 γ but not IL-36Ra are related to acrosyringia in pustule formation associated with palmoplantar pustulosis. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Jan;44(1):52–57.
9. Luan C, et al. Overexpression and potential roles of NR1P1 in psoriasis. *Oncotarget*. 2016; 7(45):74236–74246.
10. Chernykh VV, et al. Proliferative and inflammatory factors in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol*. 2015; Jan 63(1):33–36.
11. Ge X, et al. Renin Promotes STAT4 Phosphorylation to induce IL-17 production in keratinocytes of oral Lichen Planus. *Iscience*. 2020, Apr 24;23(4):100983.
12. Mehrbani SP., Motahari P., Azar FP, Ahari MA. Role of interleukin-4 in pathogenesis of oral lichen planus: a systematic review. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*. 2020 may 1;25(3): e410–415.

12. Role of interleukin-4 in pathogenesis of oral lichen planus: a systematic review / S.P. Mehrbani, P. Motahari, F.P. Azar, M.A. Ahari. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal*. 2020. Vol. 25 (3). P. 410–415.
13. Solimani F., Pollmann R., Schmidt T. Therapeutic targeting of Th17/Tc17 cells leads to clinical improvement of Lichen Planus. *Front Immunol*. 2019. № 10. P. 1808.
14. Study of pro- and anti-inflammatory cytokine profile in the patients with parthenium dermatitis / N Akhtar, R. Khatri, K.K. Verma, A. Sharma. *Contact Dermatitis*. 2010. Vol. 63 (4). P. 203–208.
15. Therapeutic development based on the immunopathogenic mechanisms of psoriasis / J.C. Tseng, Y.C. Chang, C.M. Huang, L.C. Hsu [et al.]. *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13 (7). P. 1064.

13. Solimani F, et al. Therapeutic targeting of Th17/Tc17 cells leads to clinical improvement of Lichen Planus. *Front Immunol*. 2019 Jul 31;10:1808.
14. Akhtar N, Verma KK, Sharma A. Study of pro- and anti-inflammatory cytokine profile in patients with parthenium dermatitis. *Contact Dermatitis*. 2010 Oct;63(4):203–8.
15. Tseng JC et al. Therapeutic development based on the immunopathogenic mechanisms of psoriasis. *Pharmaceutics*. 2021 Jul 11;13(7):1064.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CYTOKINE POOL IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND LICHEN PLANUS

Bilovol A.M.¹, Havryliuk O.A.^{1,2}, Pustova N.O.¹

¹Kharkiv National Medical University

²SE «Institute of Dermatology and Venereology of NAMS of Ukraine»

Abstract

Objective: to assess the level of interleukin-4 (IL-4), interleukin-8 (IL-8) and interleukin-17 (IL-17) in the serum of patients with psoriasis and lichen planus.

Materials and methods: The study was performed on two groups of patients with a confirmed diagnosis of psoriasis and lichen planus. The first group consisted of 50 patients with psoriasis, including 19 female and 31 male, the average age was 41.4 years. The second group included 50 patients with lichen planus, including 22 female and 28 male, with a mean age of 41.2 years. The control group consisted of 15 healthy individuals, whose indicators were considered normal. The level of IL-4, IL-8 and IL-17 in the serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: Our study revealed a tendency to increase of IL-4 in patients with psoriasis and a significant decrease in this indicator by 75% in patients with lichen planus and a unidirectional increase in IL-8 and IL-17 in patients with psoriasis and lichen planus (by 84% and 85%, respectively, in psoriasis and by 76% and 71%, respectively, in lichen planus) compared with healthy donors.

Conclusion: Deep deviations of cytokine balance in patients with lichenoid dermatoses, which had a multidirectional nature with respect to IL-4 (tendency to increase by 16% in psoriasis and a significant decrease by 75% in lichen planus) and unidirectional nature with respect to IL-8 and IL-17 (increased 84% and 85%, respectively, in psoriasis and an increase of 76% and 71%, respectively, in lichen planus) have been revealed in our study.

Keywords: psoriasis, lichen planus, pathogenesis, diagnostics, clinical manifestations, chronic dermatoses, interleukins.

Відомості про авторів:

Біловол Алла Миколаївна – доктор мед. наук, професор, завідувачка кафедрою дерматології, венерології і медичної косметології Харківського національного медичного університету, м. Харків

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3754-8585>

Гаврилюк Олександра Анатоліївна – кандидат мед. наук, асистент кафедри дерматології, венерології і медичної косметології Харківського національного медичного університету, лікар-дерматовенеролог консультативної поліклініки ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України», м. Харків

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0596-732X>

Пустова Наталія Олександрівна – кандидат мед. наук, доцент, доцент кафедри дерматології, венерології і медичної косметології Харківського національного медичного університету, м. Харків

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1131-9725>