

ФРАКТАЛКИН: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ

*Кафедра дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет»
Минздрава России, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121; тел. +7 (8512) 52-41-43.
E-mail: olga_mesnyankina@mail.ru*

В обзоре представлены современные сведения о патогенетической роли хемокина-СХ3СL1 или фракталкина в каскаде иммунологических реакций при различных заболеваниях. Представленный материал систематизирует наиболее значимые результаты исследований клинико-диагностического значения фракталкина при патологических состояниях. В то же время в литературе очень мало сведений о клинических исследованиях содержания хемокинов в сыворотке крови при аллергических кожных заболеваниях, имеющиеся данные носят порой противоречивый характер, а сведения об исследованиях подобного рода в педиатрической практике отсутствуют. Авторы обращают внимание на возможность использования фракталкина в качестве маркера активности воспалительного процесса и прогностического критерия при atopическом дерматите.

Ключевые слова: хемокин-СХ3СL1, фракталкин, atopический дерматит.

O. A. MESNYANKINA. E. YU. YANCHEVSKAYA, M. BEN

FRACTALKINE: PATHOGENIC ROLE AND DIAGNOSTIC CAPABILITIES

*The Department of dermatology and venereology Of the "Astrakhan state medical University" Ministry of health of Russia, 414000, Astrakhan, street Bakinskaya, 121; tel: +7 (8512) 52-41-43.
E-mail: olga_mesnyankina@mail.ru*

The review presents modern data on the pathogenic role of CC chemokine is CX3CL1 or fractalkine in the cascade of immune responses in various diseases. The material presented sistematizirovat the most significant results of the work of clinical diagnostic value fractalkine in pathological conditions. At the same time, in the literature very little information on clinical research studies of the content of chemokines in the serum in allergic skin diseases, the available data are inconsistent, and information about research of this kind in pediatric patients are not available. The authors draw attention to the possibility of using fractalkine as a marker of inflammatory activity and a prognostic factor for atopical dermatitis.

Keywords: chemokine-CX3CL1, fractalkine, atopical dermatitis.

В развитии воспалительной реакции принимает участие каскад иммунологических реакций, значимую роль в запуске которых играет большой спектр цитокинов, отвечающих за активацию, пролиферацию и хемотаксис различных клеток. При этом среди всех цитокинов выделяют группу небольших по размеру белков, обладающих способностью вызывать направленный хемотаксис близлежащих клеток и получивших название «хемокины» [18].

Одним из членов семейства хемокинов является хемокин-СХ3СL1 или фракталкин (ФКН), молекула которого состоит из внеклеточного N-концевого хемокинового домена, муциноподобного стержня, трансмембранного и внутриклеточного доменов [4, 7].

Уникальность данного хемокина обеспечивается наличием двух его форм – фиксированной и растворимой. В первом случае он экспрессируется на мембране эндотелиальных и эпителиальных клеток и выполняет функцию молекулы адгезии [23, 25]. В то же время, высвобождение хемоки-

нового домена фракталкина (ХДФ) из клеточной мембраны с образованием растворимой формы обеспечивает его хемотаксисные свойства для лейкоцитов, экспрессирующих рецептор фракталкина СХ3СR1 [4, 7].

Впервые фракталкин был описан коллективом авторов в 1997 году [17, 32]. В том же году другие ученые установили, что экспрессия ФКН на эндотелиальных клетках обеспечивается активацией ее провоспалительными цитокинами [7].

В 1999 году Locati и Murphy описали специфическое строение ФКН, домен которого насажен сверху на муциноподобное сужение, связанное с плазматической мембраной через трансмембранные домен и цитоплазматический хвост [21].

Green S.(2006) установил, результат действия хемокина зависит от особенностей сетевого взаимодействия с другими факторами хемотаксиса, а не только прямыми эффектами на клетку-мишень [12].

Подтверждение роли ФКН в развитии ряда патологических процессов, обусловленных воспалением, обусловило интерес к изучению его клини-

ко-диагностического и прогностического значения при различных заболеваниях, а также поиску ингибиторов его действия [4].

Имеющиеся сведения о роли ФКН в патогенезе различных заболеваний позволяют рассматривать CX3CL1 и его рецептор CX3CR1 в качестве важных маркеров активации воспалительного процесса, связанного с хемотаксисом различных лейкоцитов (в первую очередь моноцитов и лимфоцитов) в зону воспаления. Важная патогенетическая роль CX3CL1 и его рецептора – CX3CR1 уже была продемонстрирована на примере многих заболеваний. Так, Sawai H. et al. (2007) описал, что при ревматоидном артрите фибробластоподобные синовиоциты регулируют аутокринный рост, вырабатывая фракталкин и вызывают активность собственных рецепторов к ФКН. Это исследование демонстрирует значимую роль фракталкина и его рецептора в пролиферации фибробластов и формировании паннуса при ревматоидном артрите [31]. Sans M, Danese S. (2007), изучая роль фракталкина при воспалительных заболеваниях кишечника, установили, что именно данный хемокин способствует увеличению адгезии и хемотаксису лейкоцитов. При этом продукция его клетками капилляров слизистой оболочки при воспалении увеличивается вместе с числом CX3CR1-рецепторов на циркулирующих Т-клетках [29]. Ruster C., Wolf G. (2008) показали, что ФКН контролирует макрофагов и моноцитов и их миграцию к тканям почек при диабетической нефропатии [27]. Также описана роль ФКТ при волчаночном нефрите [35], гранулематозе Вегенера [8], бронхиальной астме [5, 11], септических поражениях [24], неврологических заболеваниях [13].

В литературе достаточно сведений о роли ФКН в развитии сердечно-сосудистой патологии. В ряде случаев ФКН может рассматриваться не только как маркер активности воспалительного процесса, но и как метод прогнозирования при лечении заболеваний [2, 3, 14, 16, 30].

Особое место занимают исследования, посвященные изучению роли ФКН в развитии неопластических процессов. При этом замечено, что при хронических воспалительных заболеваниях активация системы CX3CL1/CX3CR1 играет негативную роль, а при патологических состояниях, связанных с иммунной недостаточностью, наоборот, положительную. Так, было показано, что пациенты с карциномой печени имеют существенно лучший прогноз на выживание при высоком содержании фракталкина и CX3CR1 [22]. Та же закономерность отмечалась у пациентов с аденокарциномой желудка: повышение экспрессии ФКН коррелировало с лучшим прогнозом у пациентов [15].

Среди заболеваний дерматологического профиля имеются работы, связанные с изучением роли и диагностических возможностей ФКН при хронических дерматозах, таких как псориаз, атопический дерматит.

Так, стремление к раскрытию тонких патогенетических механизмов псориаза – иммунозависимого заболевания с доказанной ролью воспалительного компонента, степень которого оценивали по изменению некоторых показателей белкового обмена, привело к поиску новых медиаторов каскада иммунологических реакций [1, 6].

Исследования, направленные на изучение роли ФКН при некоторых воспалительных заболеваниях кожи (псориаз, красный плоский лишай, экзема), показали повышение его экспрессии при данных дерматозах. При этом отмечено, что наибольший уровень ФКН отмечался в сосочковом слое дермы при псориазе, превышая аналогичный показатель при красном плоском лишае и экземе. Увеличение экспрессии ФКН в дерме обеспечивает миграцию и накопление Т-лимфоцитов в патологических очагах при псориазе на этих участках при псориазе [28].

Plant D. et al. (2006), исследуя уровень ФКН у больных псориазом, установили, что при данном дерматозе CX3CL1 является хемоаттрактантной и адгезивной молекулой, которая вызывает перераспределение CX3CR1-положительных воспалительных лейкоцитов к участкам воспаления. Полученные результаты подтверждают роль системы CX3CL1-CX3CR1 в патогенезе псориаза [26].

Атопический дерматит – мультифакторное воспалительное заболевание кожи, возникающее в результате взаимодействия генетической предрасположенности и факторов окружающей среды. Патогенез атопического дерматита, несмотря на появляющиеся сведения о полиморфизме генов, связанных с функцией эпидермального барьера и врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов, по-прежнему остается окончательно не раскрытым, а лечение представляет сложную проблему. В то же время пристальное внимание ученых к роли цитокинов, хемокинов и сигнальных путей при атопическом дерматите расширяет понимание патогенетических механизмов на молекулярном уровне [20].

Изучению клинко-диагностического значения сыровоточного ФКТ при атопическом дерматите у взрослых посвящены исследования Echigo T. et al (2004). Показано, что уровень ФКТ отражал тяжесть заболевания, при этом данный показатель имел тенденцию к снижению по мере разрешения кожного процесса. Представленные авторами результаты демонстрируют важную роль ФКН в активации и адгезии CX3CR1 лейкоцитами во время воспаления, наблюдаемого при атопическом дерматите [10]. Наличие корреляции между уровнем сыровоточного CX3CL1 и тяжестью заболевания у пациентов с атопическим дерматитом подтверждают также работы Chong S. et al. (2016) [9]. В 2016 году исследователи из Франции опубликовали новые данные о роли ФКТ при атопическом дерматите у взрослых. Последние работы показывают, что при аллергических заболеваниях су-

существует повышенная экспрессия ФКН и его уникального рецептора CX3CR1 и что этот хемокин не действует как хемоаттрактант. Авторы предлагают разработать лечение с применением пептидов, блокирующих ФКН [19, 34].

В то же время Staumont-Sallé D. et al. (2014) в своих работах заявляют об отсутствии существенных различий по уровню ФКН между здоровыми лицами и пациентами с атопическим дерматитом и псориазом [33].

Таким образом, несмотря на относительно небольшой срок изучения свойств и возможностей применения ФКН в медицине, имеется ряд проведенных исследований в различных ее областях. Интерпретация полученных результатов позволяет рассматривать ФКН как маркер активности воспалительного процесса и прогностический критерий при лечении заболеваний. В то же время в литературе очень мало сведений о клинических исследованиях содержания хемокинов в сыворотке крови при аллергических кожных заболеваниях, имеющиеся данные носят порой противоречивый характер, а сведения об исследованиях подобного рода в педиатрической практике отсутствуют. Кроме того, проведение дальнейших исследований продиктовано необходимостью уточнения взаимодействия CX3CL1 с другими клеточными и гуморальными факторами воспалительного процесса с целью использования полученных данных в клинической практике. Необходимость поиска новых лабораторных критериев оценки степени тяжести заболевания, эффективности проводимой терапии, прогнозирования дальнейшего течения заболевания обуславливает интерес к изучению патогенетической роли и клинико-диагностических возможностей ФКН и расширению его применения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дегтярев О. В., Меснянкина О. А. Диспротеинемия как один из факторов патогенеза псориаза // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2014. – Т.17, № 5. – С. 36–39.
2. Журавлева Л. В., Лопина Н. А. Уровень фракталкина и его значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения венечных сосудов // Украинский кардиологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 62–67.
3. Ковальчук Л. В. Хемокины – новое семейство цитокинов, регулирующих миграцию лейкоцитов // Микробиология. – 2000. – № 1. – С. 90–94.
4. Кухтина Н. Б., Арефьева Т. И., Рулева Н. Ю., Сидорова М. В., Азьмуко А. А., Беспалова Ж. Д., Красникова Т. Л. Пептидные фрагменты хемокинового домена фракталкина: влияние на миграцию моноцитов человека // Биоорг. Химия. – 2012. – Т.38, № 6. – С. 660–666.
5. Севостьянова И. В., Полунина О. С., Воронина Л. П., Перова Н. Ю., Белякова И. С., Полунина Е. А. Влияние цитокинов к хемотаксическими свойствами на состояние сосудистого эндотелия при бронхиальной астме // Астраханский мед. журнал. – 2014. – Т.9, № 3. – С. 56–62.

6. Суколина О.Г. Состояние оксида азота и адаптивных белков при псориазе // Вестн. дерматол. венерол. – 2005. – № 5. – С. 15–18.
7. Bazan J.F., Bacon K.B., Hardiman G. A new class of membrane-bound chemokine with a CX3C motif // Nature. – 1997. – Vol. 385, № 6617. – P. 640–644.
8. Bjerkeli V., Dam M.S. Increased expression of fractalkine (CX3CL1) and its receptor, CX3CR1, in Wegener's granulomatosis – possible role in vascular inflammation // Rheumatology (Oxford). – 2007. – Vol. 46, N9. – P. 1422–1427.
9. Chong S., Lan H., Zeng K., Zhao X. Serum Fractalkine (CX3CL1) Concentration Correlates with Clinical Severity in Pediatric Atopic Dermatitis Patients // Ann. Clin. Lab. Sci. – 2016. – Vol.46, № 2. – P. 168–73.
10. Echigo T., Hasegawa M., Shimada Y., Takehara K., Sato S. Expression of fractalkine and its receptor, CX3CR1, in atopic dermatitis: possible contribution to skin inflammation // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113, N 5. – P. 940–948.
11. El-Shazly A., Berger P. Fractalkine produced by airway smooth muscle cells contributes to mast cell recruitment in asthma // J. Immunol. – 2006. – Vol. 176, № 3. – P. 1860–1868.
12. Green S. The CC chemokine MCP-1 stimulates surface expression of CX3CR1 and enhances the adhesion of monocytes to fractalkine/CX3CL1 via p38 MAPK // J. Immunol. – 2006. – Vol. 176, № 12. – P. 7412–7420.
13. Hatori K., Nagai A., Heisel R et al. Fractalkine and fractalkine receptors in human neurons and glial cells // J. Neurosci Res. – 2002. – Vol. 69, N3. – P. 418–26.
14. Huang Y., Cai X., Chen P. et al. Associations of prediabetes with all-cause and cardiovascular mortality: A meta-analysis // Ann. Medicine. – 2014. – Vol. 46. – P. 684–692.
15. Hyakudomi M., Matsubara T., Hyakudomi R et al. Increased expression of fractalkine is correlated with a better prognosis and an increased number of both CD8+ T cells and natural killer cells in gastric adenocarcinoma // Ann. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 15, № 6. – P. 1775–1782.
16. Ikejima H., Imanishi T., Tsujioka H. et al. Upregulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angina pectoris // Circulation J. – 2010. – Vol. 74. – P. 337–345.
17. Imai T., Hieshima K., Haskell C et al. Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion // Cell. – 1997. – Vol. 91, № 4. – P. 521–530.
18. Janeway C., Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. Immunobiology: the immune system in health and disease. 6th ed., 2005. – P. 77–79.
19. Julia V., Staumont-Salle D., Dombrowicz D. Role of fractalkine/CX3CL1 and its receptor CX3CR1 in allergic diseases // Med Sci (Paris). – 2016. – Vol. 32, № 3. – P. 260–266.
20. Kim J., Kim J., Cho D., Park H. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder atopic dermatitis // Int. J. of Molecular Sciences. – 2016. – Vol.17, №8. – P. 1234.
21. Locati M., Murphy P.M. Chemokines and chemokine receptors: Biology and clinical relevance in inflammation and AIDS // Annu Rev. Med. – 1999. – Vol. 50. – P. 425–440.
22. Matsubara T., Ono T. Fractalkine-CX3CR1 axis regulates tumor cell cycle and deteriorates prognosis after radical resection for hepatocellular carcinoma // J. Surg. Oncol. – 2007. – Vol. 95, №3. – P. 241–249.

23. Mizutani N., Sakurai T., Shibata T. et al. Dose-dependent differential regulation of cytokine secretion from macrophages by Fractalkine // *Immunol.* – 2007. – Vol. 179, № 11. – P. 7478–7487.
24. Pachot A., Cazalis M.A., Venet F. et al. Decreased expression of the fractalkine receptor CX3CR1 on circulating monocytes as new feature of sepsis-induced immunosuppression // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180, № 9. – P. 6421–6429.
25. Perros F., Dorfmueller P., Souza R. et al. Fractalkine-induced smooth muscle cell proliferation in pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29, № 5. – P. 937–943.
26. Plant D., Pflieger C., Hougaard P., Hansen L. The CX3CL1-CX3CR1 system and psoriasis // *Exp Dermatol.* – 2006. – Vol. 15, № 11. – P. 900–903.
27. Ruster C., Wolf G. The role of chemokines and chemokine receptors in diabetic nephropathy // *Front Biosci.* – 2008. – Vol. 13. – P. 944–955.
28. Raychaudhuri S.P., Jiang W.Y., Farber E.M. Cellular localization of fractalkine at sites of inflammation: antigen-presenting cells in psoriasis express high levels of fractalkine // *Br. J. Dermatol.* – 2001. – Vol. 144. – P. 1105–1113.
29. Sans M., Danese S. Enhanced recruitment of CX3CR1+ T cells by mucosal endothelial cell-derived fractalkine in inflammatory bowel disease // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132, № 1. – P. 139–153.
30. Savarin-Vuillat C., Ransohoff R.M. Chemokines and chemokine receptors in neurological disease: raise, retain, or reduce? // *Neurotherapeutics.* – 2007. – Vol. 4, № 4. – P. 590–601.
31. Sawai H., Park Y.W., He X. et al. Fractalkine mediates T cell-dependent proliferation of synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56, № 10. – P. 3215–3225.
32. Schall T. Fractalkine—a strange attractor in the chemokine landscape // *Immunol. Today.* – 1997. – Vol. 18, № 4. – P. 147.
33. Staumont-Sallé D., Fleury S., Lazzari A. et al. CX3CR1 (fractalkine) and its receptor CX3CR1 regulate atopic dermatitis by controlling effector T cell retention in inflamed skin // *J. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 211, № 6. – P. 1185–96.
34. Sugaya M. Chemokines and skin diseases // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. – 2015. – Vol. 63, № 2. – P. 109–115.
35. Yoshimoto S., Nakatani K., Iwano M. et al. Elevated levels of fractalkine expression and accumulation of CD16+ monocytes in glomeruli of active lupus nephritis // *Am. J. Kidney Dis.* – 2007. – Vol. 50, № 1. – P. 47–58.

Поступила 13.02.2017

И. Ю. ЦЫМБАЛЮК¹, А. М. МАНУЙЛОВ¹, К. А. ПОПОВ², Ф. У. ХУБИЕВА¹, Е. Э. ГИЛЕВА³

БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ДИХЛОРАЦЕТАТА НАТРИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

¹Кафедра хирургии № 2 ФПК и ППС, ²кафедра фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4;

³эндокринологическое отделение МБУЗ ГКБ № 1, Россия, 350000, г. Краснодар, ул. Красная 103/Длинная 123; тел. +7 (928) 430-07-69. E-mail: igor_ts@inbox.ru

Исследованию биологической активности дихлорацетата натрия посвящено более 1400 работ в зарубежных изданиях. Между тем в отечественной литературе представленный обзор является первым и имеет цель объединить и систематизировать результаты многочисленных исследований его эффектов *in vitro*, на разнообразных клеточных линиях, экспериментальных моделях, а также на целостном организме при широком спектре патологических состояний и заболеваний, сопровождающихся митохондриальной дисфункцией. Механизм его действия связан с активацией пируватдегидрогеназного комплекса, результатом чего в нормальных клетках, находящихся в условиях тканевой гипоксии, является оптимизация расхода кислорода и снижение уровня ацидификации среды, что позволяет относить его к метаболическим цитопротекторам. В атипичных же клетках результатом этого является инверсия метаболизма с интенсификацией свободнорадикальных процессов, активацией каспазного ферментного каскада, снижением активности пропролиферативных и проангиогенетических транскрипционных факторов, что объясняет позитивный эффект в лечении целого ряда опухолей.

Ключевые слова: дихлорацетат натрия, митохондриальная дисфункция, пируватдегидрогеназа, метаболическая цитопротекция, противоопухолевая терапия.

I. Y. TSYMBALYUK¹, A. M. MANUILOV¹, K. A. POPOV², F. U. KHUBIEVA¹, E. E. GILEVA³

THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF SODIUM DICHLOROACETATE AND ITS EFFECTIVENESS DURING THE EXPERIMENTAL CLINICAL STUDIES

¹Department of Surgery № 2, the Faculty of Advanced Training and Occupational Retraining of Personnel,

²department of Fundamental and clinical biochemistry of FSBEI HE KubSMU of the Ministry of Public Health