

**UDC: 577.1:616.317**

**THE ROLE OF SIGNALING MOLECULES IN THE DEVELOPMENT OF CHEILITIS CAUSED BY UV IRRADIATION AND SEBORRHEIC ECZEMA**

**PhD in Medicine, V. V. Bocharova; Doctor in Medicine, Professor, M. N. Lebedyuk; \*Doctor in Medicine, Professor, V. A. Bocharov; \*\*Doctor in Medicine, Associate Professor, L. V. Kuts**

Odessa National Medical University, Ukraine, Odessa;

\*Odessa Medical Institute International Humanitarian University, Ukraine, Odessa; \*\*Medical Institute Sumy State University, Ukraine, Sumy

*The subject of the study is the establishment of the role of signaling molecules in the development of cheilitis in patients after sensitizing effects on the skin of the red border of the lips of various factors. For this purpose, blood levels of substance P, histamine, tumor necrosis factor-alpha (TNF $\alpha$ ) in patients with actinic cheilitis and cheilitis developed against seborrheic eczema were studied. The reliability of the results of clinical and laboratory studies was established by methods of modern statistical processing. It was found that the development of clinical manifestations of lesions of the red border of the lips with sensitizing effects (UV rays and seborrheic process) is reliably associated with a synergistic increase in blood levels of signal molecules of different classes (not opioid neuropeptide, biogenic amine, pro-inflammatory cytokine). The obtained results substantiate new approaches to drawing up plans for examination, treatment and prevention of patients with development of cheilitis after sensitizing effects of UV rays and against seborrheic eczema.*

*Key words: cheilitis (actinic and against the background of seborrheic eczema), signaling molecules (substance P, histamine, TNF $\alpha$ ).*

*кандидат медицинских наук, Бочарова В.В., доктор медицинских наук, профессор, Лебедюк М.Н., \*доктор медицинских наук,*

*профессор, Бочаров В.А., \*\*доктор медицинских наук, доцент, Куц Л.В. Роль сигнальных молекул в развитии хейлитов, вызванных УФ-облучением и себорейной экземой/ Одесский национальный медицинский университет, Украина, Одесса; \*Медицинский институт Международного гуманитарного университета, Украина, Одесса; \*\*Медицинский институт Сумского государственного университета, Украина, Сумы*

*Предметом исследования является установление роли сигнальных молекул в развитии хейлитов у больных после сенсibiliзирующих воздействий на кожу красной каймы губ различных факторов. С этой целью были изучены уровни содержания в крови субстанции Р, гистамина, фактора некроза опухоли-альфа (TNF $\alpha$ ) у больных с актиническим хейлитом и хейлитом, развившемся на фоне себорейной экземы. Достоверность результатов клинических и лабораторных исследований устанавливалась методами современной статистической обработки. Выявлено, что развитие клинических проявлений поражения красной каймы губ при сенсibiliзирующих воздействиях (УФ-лучей и при себорейном процессе) достоверно связано с синергичным повышением уровней в крови сигнальных молекул разных классов (неопиоидного нейропептида, биогенного амина, провоспалительного цитокина). Полученные результаты обосновывают новые подходы к составлению планов обследования, лечения и профилактики больных с развитием хейлитов после сенсibiliзирующих воздействий УФ-лучей и на фоне себорейной экземы.*

*Ключевые слова: хейлиты (актинический и на фоне себорейной экземы), сигнальные молекулы (субстанция Р, гистамин, TNF $\alpha$ ).*

**Введение.** В современный период актуальность исследования проблемы хейлитов обусловлена разнообразными причинами, в том числе тем обстоятельством, что некоторые формы этого заболевания рядом исследователей рассматриваются как факультативный предрак. В то же время, патофизиологические изменения, происходящие в красной кайме губ при хейлитах, во многом обусловлены структурно-функциональными особенностями этой зоны – богатая иннервация, хорошее кровоснабжение, наличие мощного лимфоцитарного аппарата [1, с. 449-464; 2, с. 840-843; 3, с. 360].

В последние годы в значительной степени пересмотрены взгляды на сущность воспалительно-репаративного процесса, развивающегося в различных органах и тканях организма, а так же роль при этом регуляторных механизмов – как структурных, так и молекулярных. В частности, большинством современных исследователей предлагается объединить такие известные регуляторные структуры организма как «нервную», «эндокринную» и «иммунную» в т. н. «Единую Нейро-Эндокрино-Иммунную Регулирующую систему» (ЕНЭИРС), так как эти системы имеют не только тесные анатомо-функциональные связи, но и их взаимоотношения являются зависимыми друг от друга во многом за счет тесных лиганд-рецепторных взаимоотношений их медиаторов (гормонов), рецепторного аппарата клеточного состава и экстрацеллюлярного матрикса. Механизмы взаимоотношений этих регулирующих систем могут развиваться на организменном, клеточном и межклеточном уровнях (нейрокринные, эндокринные, паракринные, аутокринные и др.). От продукции медиаторов ЕНЭИРС зависит модуляция функций различных клеток с развитием провоспалительных и/или иммуносупрессивных эффектов [4, с. 15-18].

**Целью** исследования было оценить значение сигнальных молекул разных классов в развитии хейлитов у больных после сенсibiliзирующих воздействий УФ-лучей и при себорейной экземе.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 47 больных с хейлитами: у 22 поражение губ развивались после повторных/продолжительных воздействий УФ-лучей, у 25 – на фоне себорейной экземы. У пациентов исследовались уровни в крови сигнальных молекул (субстанция P, фактор некроза опухоли-альфа – TNF $\alpha$  – методом иммуноферментного анализа с использованием наборов тест-систем фирмы BCM Diagnostics, «Substance P» и Протеиновый контур – «ProCon TNF alpha»; уровень гистамина определяли биохимически флуоресцентным методом по традиционной методике).

**Результаты исследования и их обсуждения.** Клинические проявления хейлита, обусловленного повышенной чувствительностью красной каймы губ к солнечному свету (актинический) чаще (у 18 – 81,8%) были в виде экссудативной формы заболевания: на участках ярко-красной эритемы отмечалось наличие мелких везикул и эрозий с последующим образованием корок (чаще – геморрагических); у 4 (18,2%) пациентов отмечалась сухая (серозная) форма актинического хейлита с возникновением и рецидивом заболевания в весеннее время: на всей поверхности красной каймы губ на фоне их яркой красноты отмечались мелкие сухие серебристо-белые чешуйки.

У больных с хейлитом, развившемся на фоне себорейной экземы отмечалась гиперемия красной каймы губ, везикуло-булезные элементы, а имеющиеся чешуйки легко отделялись с поверхности пораженных губ. При этом отмечалась сухость красной каймы губ и имелись поверхностные трещины. Все больные были молодого возраста (18 – 22 лет), при этом у них отмечались и проявления акне.

Больные с обеими видами хейлитов предъявляли жалобы на различные субъективные ощущения в области поражения губ: преимущественно зуд – у 25 (53,2%), жжение – у 19 (40,4%), болезненность – у 3 (6,4%).

Исследования содержания в крови сигнальных молекул показало достоверное синергичное повышение их уровней, в среднем: неопиатного нейропептида субстанции P – в 1,8 раза, биогенного амина (гистамин) – в 1,5 раза, цитокина TNF $\alpha$  – в 1,7 раза.

Полученные данные клинических и лабораторных исследований могут быть обусловлены не только этиопатогенетическим значением повреждающих факторов при вышеуказанных хейлитах, но и анатомо-физиологическими особенностями красной каймы губ, которая:

1) представляет собой переход кожи лица в слизистую оболочку рта и, в то же время, не имеет зернистого слоя в эпидермисе, чем и объясняется ее красный цвет (из-за просвечивающихся обильных микрососудов);

2) ее гиподерма истончена (около 0,5 мм);

3) она чрезвычайно обильно иннервирована как рецепторами, так и свободными нервными окончаниями;

4) слизистая оболочка полости рта имеет эпителиальный и собственный слой с наличием (как и в коже) выпячиваний в эпителий в виде сосочков;

5) данный эпителий является многослойным плоским неороговевающим и характеризуется исключительной способностью к репаративной регенерации, постоянность которой обусловлена наличием стволовых клеток, расположенных на базальной мембране;

6) в подслизистой оболочке, как и в слизистой, имеется множество мелких слюнных желез;

7) в составе больших слюнных желез (они – парные, экзокринные) имеются и эндокринные клетки, которые вырабатывают важные факторы роста – нервов и эпидермальный;

8) в секреторных отделах слюнных желез находятся так же миоэпителиальные клетки, которые имеют вегетативную иннервацию;

9) такую же иннервацию получают и сократительные клетки слюнных желез;

10) в собственном слое слизистой оболочки имеются мощные скопления лимфатических фолликулов [5, с. 332-339].

Важным обстоятельством для развития как хейлитов, связанных с воздействием УФ-лучей, так и развивающихся при себорейной экземе, является обнаружение прямых контактов между окончаниями нервных волокон и тучными клетками в коже красной каймы губ [4, с. 447-452; 6, с. 31-35]. В этих случаях субстанция P может вызвать дегрануляцию последних, а в результате их дегрануляции выделяются такие важные медиаторы как гистамин и фактор некроза опухоли-альфа (TNF $\alpha$ ). Кроме известных функций гистамина, как агониста и медиатора развития воспалительной (и прежде всего – аллергической) реакции, в последние годы считают, что этот биогенный амин ответственный и за нарушение иммунного ответа на контакт с антигеном. Такой важнейший фактор межклеточных отношений как провоспалительный цитокин TNF $\alpha$  отвечает также и за эмиграцию антигенпрезентирующих клеток Лангерганса в лимфатические узлы.

Оба вида этих сигнальных молекул эффект вызывают быстро, так как они синтезируются и запасаются заранее в секреторных гранулах тучных клеток. С этими же медиаторами могут быть связаны и реакции со стороны других структур губ (сосудов, эпителия, слюнных желез и т. д.), в результате чего происходит: а) экспрессия молекул адгезии ICAM-1 на эндотелиоцитах; б) индукция синтеза простагландинов; в)

индукция оксида азота и увеличение сосудистой проницаемости и др. Кроме того, нейропептиды (в том числе – и субстанция Р) свои эффекты могут оказывать опосредованно через синтез цитокинов (в частности, интерлейкины-6, 10) секретируемые другими клетками ЕНЭИРС (лимфоцитами, моноцитами). В то же время, результатом комплексных воздействий указанных сигнальных молекул может быть инициация повышенного синтеза других сигнальных молекул, в том числе – эндорфинов и энкефалинов [7, с. 12-43].

Не менее важным фактором, влияющим на развитие клинических проявлений рассматриваемых хейлитов является то, что меняется профиль медиаторов и цитокинов, синтезированных неэпителиальными клетками губ, а это может повлиять как на гипоталамо-гипофизарную систему (в целом), так и на функцию других систем и висцеральных органов. Таким образом, имеет значение то, что основными типами взаимодействия разных сигнальных молекул при патологических процессах, развивающихся в тканях губ являются ауто-, паракринные механизмы, однако могут создаваться условия и для реализации системных эффектов, особенно при повторных и/или пролонгированных воздействиях таких сенсibiliзирующих/повреждающих факторов как УФ-облучение и воздействие разнообразных аллергенов (при себорейной экземе).

Следует учитывать, что основными повреждающими механизмами УФ-лучей являются: 1) фотомодификация молекул ДНК; 2) генерация свободных радикалов и, как следствие этого, перекисное окисление как липидов, так и белков; 3) патологические воздействия на различные факторы контроля генетической информации: разрывы нитей ДНК, активация факторов транскрипции и др. Под действием УФ-лучей на нервные окончания высвобождаются различные нейропептиды и нейромедиаторы (нейрокринный эффект). Так, УФ-

лучи средней длины волны (УФ-В) непосредственно стимулируют секрецию аксонами нервных волокон неопиатных нейропептидов (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-ген-родственный пептид). Но секреция этих нейропептидов может индуцироваться и опосредованно в результате изомерации такого хромофора эпителиев как трансурокаиновая кислота с образованием цис-урокаиновой кислоты. [4, с. 456-461].

При хейлите, вызванном себорейной экземой, данное поражение губ чаще является одним из симптомов основного заболевания (себорейной экземы), но возможно и изолированное поражение только губ, которое развивается при себорее и акне [8, с. 274-275].

Таким образом, при всей важности процессов предварительной сенсibilизации, в последнее время в отношении развития таких видов хейлитов важнейшее значение придается тому, что ткани губ богато иннервированы, так как опосредование механизмов передачи информации (в том числе возникшей в результате сенсibilизации и модификации сигнальных информационных молекул) реализуется через нервные волокна быстрее и специфичнее, чем через гуморальные факторы (более медленная коммуникация опосредуется комплексом биохимических процессов).

**Выводы.** Информационные сигналы молекул, возникающие под воздействием «сенсibilизаторов» (УФ-лучей, химических и др.) клетками структур губ модулируются местными ЕНЭИРС компонентами, но могут передаваться и в центральные структуры. Таким образом, эти сигнальные молекулы оказывают комплексное влияние (изменяют сенсорный прием, активируют иммунокомпетентные клетки, сосудистые функции, метаболические преобразования прогормонов и гормонов в другие молекулы различной биологической активности), что имеет значение как при

развитии патологического процесса в тканях губ, так и на всех этапах ликвидации последствий наступивших повреждений. С учетом этого полученные нами данные следует обязательно учитывать в системе комплексного обследования, лечения и профилактики рецидивов хейлитов, вызванных повреждающим воздействием УФ-лучей и развивающихся на фоне себорейной экземы.

### **Литература:**

1. Хейлиты / В. И. Степаненко, Н. А. Дудченко, Н. М. Шупенько, О. О. Сызон // *Дерматология, венерология: учебник* / ред. проф. В. И. Степаненка. – К. : КИМ, 2012. – С. 449-464.
2. Simpson R. C. *What's new in acne? An analysis of systematic reviews and clinically significant trials published in 2010-2011* / R. C. Simpson, D. J. Grindlay, H. C. Williams // *Clin. Exp. Dermatol.* – 2011. – V. 36 (8). – P. 840-843.
3. Кошевенко Ю. Н. *Кожа человека. Том 1. Структура, физиология и предназначение функциональных элементов кожного органа человека* / Ю. Н. Кошевенко. – М.: Медицина, 2006. – 360 с.
4. Пальцев М. А. *Руководство по нейроиммуноэндокринологии* / М. А. Пальцев, И. М. Кветной. – М.: Медицина, 2006. – 384 с.
5. *Гистология. 2-е изд., перераб. и доп.* / ред. Э. Г. Улумбекова, Ю. А. Челышева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 672 с.
6. Zouboulis C. C. *Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic link between stress and acne* / C. C. Zouboulis // *Exp. Dermatol.* – 2004. – V. 13 (Suppl. 4). – P. 31-35.
7. *Основы клинической иммунологии* / Э. Чепель, М. Хейни, С. Мисбах, Н. Сновден; пер. с англ. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 416 с.
8. *Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций,*

*передаваемых половым путем: Compendium / A. A. Кубанова, A. M. Вавилов, В. А. Волнухин [и др.]; общ. ред. А. А. Кубановой. – М.: Литтерра, 2007. – 512 с.*

**References:**

1. *Hejlity / V. I. Stepanenko, N. A. Dudchenko, N. M. Shupen`ko, O. O. Syzon // Dermatologiya, venerologiya: uchebnik / red. prof. V. I. Stepanenka. – K. : KIM, 2012. – S. 449-464.*
2. *Simpson R. C. What's new in acne? An analysis of systematic reviews and clinically significant trials published in 2010-2011 / R. C. Simpson, D. J. Grindlay, H. C. Williams // Clin. Exp. Dermatol. – 2011. – V. 36 (8). – P. 840-843.*
3. *Koshevenko Yu. N. Kozha cheloveka. Tom 1. Struktura, fiziologiya i prednaznachenie funkcional`nyh ehlementov kozhnogo organa cheloveka / Yu. N. Koshevenko. – M.: Medicina, 2006. – 360 s.*
4. *Paltsev M. A. Rukovodstvo po neyroimmunoendokrinologii / M. A. Paltsev, I. M. Kvetnoy. – M. : Meditsina, 2006. – 384 s.*
5. *Gistologiya. 2-e izd., pererab. i dop. / red. EH. G. Ulumbekova, Yu. A. Chelysheva. – M. : GEHOTAR-MED, 2002. – 672 s.*
6. *Zouboulis C. C. Neuroendocrine regulation of sebocytes – a pathogenetic linkbetween stress and acne / C. C. Zouboulis // Exp. Dermatol. – 2004. – V. 13 (Suppl. 4). – P. 31-35.*
7. *Osnovy klinicheskoy immunologii / Eh. CHepel`, M. Hejni, S. Misbah, N. Snovden; per. s angl. – M.: GEHOTAR-Media, 2008. – 416 s.*
8. *Racional`naya farmakoterapiya zabolevanij kozhi i infekcij, peredavaemyh polovym putem: Compendium / A. A. Kubanova, A. M. Vavilov, V. A. Volnuhin [i dr.]; obshch. red. A. A. Kubanovoj. – M.: Litterra, 2007. – 512 s.*