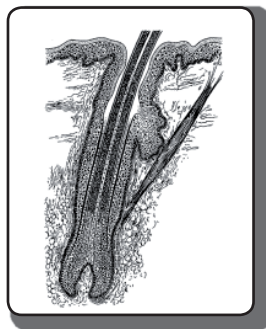


Кожные и венерические болезни



УДК 616.521 + 616.525] - 092 - 08

С.П. Сапунцова¹, О.А. Лебедько^{1,2}, Ю.Г. Ковальский¹, Е.А. Козулин¹, С.С. Тимошин¹

БИОГЕНЕЗ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ И СЕЛЕНОВЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ КРАСНЫМ ПЛОСКИМ ЛИШАЕМ И АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

*Дальневосточный государственный медицинский университет¹,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;*

*НИИ охраны материнства и детства СО РАМН²,
680022, ул. Воронежская, 49, кор. 1, e-mail: iomid@yandex.ru, г. Хабаровск*

Патогенез хронических дерматозов в настоящее время рассматривают с точки зрения мембранной патологии. Наиболее распространенным механизмом, влияющим на стабильность мембранных структур, является свободнорадикальное окисление (СРО). Структурно-функциональные нарушения целостности клеточных мембран возникают, главным образом, вследствие активации процессинга свободных радикалов. Усиление свободнорадикального окисления приводит к формированию оксидативного стресса, при котором происходит ферментативная трансформация, накопление инертных биополимеров, нарушение процессов деления и дифференцировки клеток [14]. Усиление пролиферации кератиноцитов и нарушение их дифференцировки являются признаками таких хронических дерматозов, как красный плоский лишай (КПЛ) и атопический дерматит (АД) [12].

Ранее нами было показано, что у больных КПЛ и АД имеют место выраженные проявления оксидативного стресса на системном уровне, обусловленные несостоятельностью систем антиоксидантной антирадикальной защиты (АОРЗ) [8, 9]. Многочисленные клинико-экспериментальные данные свидетельствуют о ведущей роли селенопротеинов в формировании и функционировании АОРЗ [11]. Биогеохимические особенности Дальневосточного федерального округа указывают на то, что Приамурье относится к селен-дефицитным территориям. В исследованиях Ю.Г. Ковальского и соавт. [5] у здоровых жителей г. Хабаровска выявлен «субоптимальный статус» селена, характеризующийся уровнем микроэлемента

в сыворотке крови в пределах 70-90 мкг/л, что составляет 60-80% от величины физиологической нормы.

В доступной литературе мы не встретили данных о локальных проявлениях СРО и селеновом статусе крови больных КПЛ и АД, проживающих в условиях селен-дефицитной провинции.

Согласно современным представлениям, КПЛ и АД рассматривают как заболевания, обусловленные иммунными нарушениями, что является совершенно закономерным и с позиции участия свободных радикалов в механизмах приобретенного и врожденного иммунитета [15]. Тимодепрессин считается иммунокорректором нового поколения. Зарегистрирован выраженный терапевтический эффект тимодепрессина при псориазе, важным патогенетическим звеном которого, как и при КПЛ и АД, является гиперрегенераторный процесс на фоне системного оксидативного стресса [6].

Целью настоящего исследования было изучение особенностей биогенеза свободных радикалов в биоптатах кожи и селенового статуса сыворотки крови пациентов с КПЛ и АД, в том числе на фоне лечения тимодепрессинном.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 16 больных КПЛ и 18 больных АД. Перед началом лечения и после его окончания проводили забор сыворотки крови и биоптатов кожи из пораженных участков. Контролем служили сыворотка крови и биоптаты нормальной кожи 24 пациентов, подвергнутых плановой хирургической операции по поводу

грыж белой линии живота, левой и правой подвздошных областей. Тимодепрессин (0,1%-1,0 мл) вводили внутримышечно больным КПЛ и АД, двукратным курсом по 10 инъекций с 10-дневным перерывом.

Уровень селена в сыворотке крови определяли флуориметрическим методом [4] с применением в каждой серии определений реферанс-стандартов сыворотки крови N23-KT (Nippan Co, Oslo) с регламентированным содержанием Se 88 мкг/л. Исследования проводили совместно с токсикологической лабораторией НИИ питания РАМН (Н.А. Голубкина).

Для оценки процессов биогенеза свободных радикалов в биоптатах кожи использовали метод хемилюминесценции (ХМЛ) [1, 3]. Регистрацию ХМЛ осуществляли на люминесцентном спектрометре LS 50B «PERKIN ELMER». Анализировали интенсивность генерации свободных радикалов (Ssp), в том числе супероксиданион-радикалов (S-luc); гидроксил-радикалов (S-lum), перекисных радикалов (Sind-1), а также определяли концентрацию гидроперекисей липидов (h), перекисную резистентность субстрата (H), активность антиоксидантной антирадикальной защиты (Sind-2). Интенсивность ХМЛ, измеренную в милливольт-часах, рассчитывали на 1 мг влажной ткани и выражали в относительных единицах. Полученные данные обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты ХМЛ-анализа свидетельствуют (табл. 1), что в биоптатах кожи пациентов с дерматозами в стадии обострения имело место достоверное повышение активности процессов свободнорадикального окисления: при АД показатель Ssp превышал аналогичный в контроле в 1,64 раза, при КПЛ — в 1,78 раза. При этом продукция супероксид-радикалов (S-luc) возросла соответственно в 1,34 и 1,77 раза, гидроксил-радикалов (S-lum) — в 1,71 и 1,84 раза. Зарегистрирована интенсификация процессов перекисного окисления липидов: при АД концентрация гидроперекисей липидов (h) превышала контрольные значения в 2,11 раза, при КПЛ — в 2,32 раза, скорость накопления перекисных радикалов липидной природы (Sind-1) возросла при АД в 1,58 раза, при КПЛ — в 1,90 раза. Нарушение процессинга свободных радикалов было обусловлено угнетением защитных систем — показатель Sind-2, значение которого обратно активности АОРЗ, возрос в 2,12 раза при АД и в 2,21 раза — при КПЛ. Снизилась устойчивость к перекисному окислению, о чем свидетельствует повышение показателя H в 2,10 раза при АД и в 2,48 раза при КПЛ. Выявленные изменения свободнорадикального статуса свидетельствуют о декомпенсированном накоплении продуктов СРО на фоне угнетения систем детоксикации, т.е. о формировании локального оксидативного стресса у пациентов с данными видами дерматозов в стадии обострения. Полученные нами данные являются приоритетными, поскольку анализ литературных источников, в том числе 2010 г. [10], свидетельствует о преимущественных исследованиях особенностей биогенеза свободных радикалов у больных КПЛ и АД на уровне организма в целом, но не на локальном уровне.

Одним из механизмов формирования оксидативного стресса в исследуемых нами клинических ситуациях яв-

Резюме

Изучали биогенез свободных радикалов в биоптатах кожи (хемилюминесцентный анализ) и селеновый статус крови (флуориметрический анализ) больных красным плоским лишаем (КПЛ) и атопическим дерматитом (АД). В сравнении с контрольным уровнем, в периоде обострения заболеваний в биоптатах кожи значительно повышалась генерация свободных радикалов, в сыворотке крови снижалось содержание селена. После терапии тимодепрессин — двукратного курса по 10 внутримышечных инъекций (0,1%-1,0 мл) с 10-дневным перерывом — у больных КПЛ и АД уменьшалась выраженность локального оксидативного стресса, и приближались к контрольному уровню показатели селенового статуса крови.

Ключевые слова: свободные радикалы, селен, красный плоский лишай, атопический дерматит.

S.G. Sapuntsova, O.A. Lebed'ko, Yu.G. Kowalsky,
E.A. Kozulin, S.S. Timoshin

BIOGENESIS OF FREE RADICAL AND SELENIUM STATUS IN PATIENTS WITH LICHEN PLANUS AND ATOPIC DERMATITIS

*Far Eastern State Medical University;
Far Eastern Scientific Centre for Respiration Physiology
and Pathology, Siberian Branch of Russian Academy
for Medical Science - Scientific Research Institute
for Maternity and Childhood protection, Khabarovsk*

Summary

We studied activity of biogenesis of free radical in biopates of skin (chemoluminescent analysis) and contents of the selenium in serum of blood (fluorimetric analysis) in patients with lichen planus and atopic dermatitis. In the period of the diseases exacerbation, in comparison with control level, free radical generation increased, contents of the selenium decreased. After treatment (double 10-day courses of thymodepressin, 0,1%-1,0 ml injections with 10-days break) - the manifestations of local oxidative stress became less marked, factors of selenium status approached the control level in patients with lichen planus and atopic dermatitis.

Key words: free radical, selenium, lichen planus, atopic dermatitis.

ляется многокомпонентное нарушение антиоксидантных антирадикальных систем защиты организма, о чем свидетельствуют достоверно сниженные уровни селена сыворотки крови в сравнении с аналогичными показателями в контроле: у больных АД — в 1,67 раза, у больных с КПЛ — в 1,76 раза (табл. 2). Резкий дефицит эссенциального микроэлемента у пациентов с АД и КПЛ, несомненно, отражается на биологической активности пула селен-зависимых белков, к которым относятся глутатион-пероксидазы, тиоредоксин-редуктазы, тиреоиддейодиназы, селенопротеины Р, Н, К и т.д., играющие важную роль в обеспечении различных уровней детоксикации свободных радикалов [11].

Другим модулятором формирования оксидативного стресса при АД и КПЛ могут выступать провоспалительные цитокины ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-8 [7, 13], уровень

Таблица 1

**Показатели хемилюминесценции (отн. ед.)
биоптатов кожи больных красным плоским лишаем
и атопическим дерматитом
при лечении тимодепрессином (M±m)**

Показатель	Контроль	Красный плоский лишай		Атопический дерматит	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Ssp	0,083 ±0,005	0,148 ±0,009*	0,107 ±0,007***	0,136 ±0,009*	0,109 ±0,005***
Sind-1	0,195 ±0,007	0,371 ±0,010*	0,290 ±0,008***	0,309 ±0,010*	0,253 ±0,006***
h	0,071 ±0,003	0,165 ±0,009*	0,111 ±0,005***	0,150 ±0,008*	0,120 ±0,005***
S-luc	0,067 ±0,003	0,119 ±0,008*	0,080 ±0,004***	0,090 ±0,006*	0,082 ±0,004*
S-lum	0,096 ±0,005	0,177 ±0,010*	0,145 ±0,006***	0,164 ±0,011*	0,126 ±0,005***
Sind-2	0,135 ±0,011	0,303 ±0,015*	0,237 ±0,010***	0,286 ±0,017*	0,204 ±0,008***
H	0,104 ±0,005	0,258 ±0,010*	0,189 ±0,005***	0,217 ±0,011*	0,161 ±0,005***

Примечания. * — $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** — $p < 0,05$ в сравнении с показателями после лечения.

Таблица 2

**Содержание селена (мкг/л) в сыворотке крови больных
красным плоским лишаем и атопическим дерматитом
при лечении тимодепрессином (M±m)**

Заболевание	До лечения	После лечения
Красный плоский лишай	53,37±1,78*	70,58±1,32**
Атопический дерматит	56,87±1,46*	77,08±2,83**
Контроль	95,20±1,12	

Примечания. * — $p < 0,05$ в сравнении с контролем; ** — $p < 0,05$ в сравнении с показателями после лечения.

которых возрастает при гиперрегенераторных дерматозах [2, 6]. После проведения курса лечения иммуномодулятором тимодепрессином у больных КПЛ наблюдалось существенное улучшение клинической картины заболевания. Это проявилось уплощением папул, уменьшением выраженности эритемы, исчезновением зуда, нормализацией сна. У большинства больных АД применение тимодепрессина привело к купированию клинических признаков заболевания — эритемы, узелковых элементов, инфильтрации кожи, шелушения.

Улучшению клинического течения сопутствовало изменение биогенеза свободных радикалов. Все исследуемые ХМЛ-параметры свободнорадикального статуса биоптатов кожи (за исключением S-luc при АД) хотя и сохраняли статистически значимые отличия от контрольных, но достоверно снижались в сравнении с аналогичными показателями в группах «до лечения» (табл. 1).

В группе «после лечения» активация локальных систем АОРЗ сочеталась с достоверным повышением содержания сывороточного селена, но, как и в случае с ХМЛ-показателями, содержание селена продолжало оставаться достоверно ниже, чем в контроле (табл. 2).

Вероятно, способность тимодепрессина нормализовать содержание провоспалительных цитокинов [6] и, следовательно, стабилизировать процессы биогенеза

свободных радикалов благоприятно отразилась на селеном статусе организма, снизив интенсивность расходования (катаболизма) селен-зависимых протеинов.

Как правило, усиление СРО сопровождается повышенным образованием простаноидов и лейкотриенов, что, в свою очередь, увеличивает сосудистую реактивность, проницаемость сосудистой стенки, агрегационную способность тромбоцитов [7]. Клинический эффект уменьшения зуда на фоне приема тимодепрессина, вероятно, связан с нейтрализацией повреждающего действия продуктов активации СРО, в том числе и на мембранные белково-липидные комплексы, что также способствует скорейшему регрессу кожных эфлоресценций.

Полученные нами данные указывают на целесообразность использования в лечении больных КПЛ и АД в комплексе с тимодепрессином антиоксидантных препаратов, содержащих селен.

Выводы

1. В периоде обострения заболеваний у больных КПЛ и АД, в сравнении с контрольными показателями, в биоптатах кожи повышалась генерация свободных радикалов, в сыворотке крови снижалось содержание селена.

2. После терапии тимодепрессином у больных КПЛ и АД снижалась выраженность локального оксидативного стресса и приближались к контрольному уровню показатели селенового статуса крови.

Л и т е р а т у р а

1. Арутюнян А.В. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: метод. рек. - СПб.: Наука, 2000. - 198 с.
2. Богдельникова А.Е. Фототерапия УФБ-лучами 311 нм больных атопическим дерматитом с учетом нарушений иммунного статуса: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2007. - 26 с.
3. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в живых системах // ВИНТИ АН СССР: Итоги науки и техники. Сер. биофизика. - 1991. - Т. 29. - 147 с.
4. Голубкина Н.А. Флуориметрический метод определения селена // Журнал аналитической химии. - 1995. - Т. 50, №5. - С. 492-497.
5. Ковальский Ю.Г., Сенькевич О.А., Сиротина З.В. и др. Оценка обеспеченности селеном взрослого и детского населения г. Хабаровска // Дальнев. мед. журнал. - 2006. - №3. - С. 29-30.
6. Короткий Н.Г., Кашперова О.Г. Эффективность тимодепрессина у больных с псориазом: клиническое и иммунологическое исследование // Вестник последипломного медицинского образования. - 2008. - №2. - С. 7-10.
7. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. - Новосибирск: АРТА, 2008. - 284 с.
8. Сапунцова С.Г. Морфологическое, иммунологическое и клинико-лабораторное обоснование применения тимодепрессина в комплексной терапии атопического дерматита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Новосибирск, 2004. - 18 с.
9. Щеткина М. В. Применение тимодепрессина в комплексной терапии красного плоского лишая с морфологическим и клинико-лабораторным обоснованием: автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2010. - 22 с.

10. Aly D.G., Shahin R.S. Oxidative stress in lichen planus // Acta Dermatovenerol. Alp. Panonica Adriat. - 2010. - Vol. 19, №1. - P. 3-11.

11. Arbogast S., Ferreiro A. Selenoproteins and protection against oxidative stress: selenoprotein N as a novel player at the crossroads of redox signaling and calcium homeostasis // Antioxid. Redox. Signal. - 2010. - Vol. 12, №7. - P. 893-904.

12. Barbara S. Baker. Recent advances in psoriasis: the role of the immune system. Medicine at St. Marys. - London, 2000. - 215 p.

13. Brigand S., Picardo M. Antioxidant activity, lipid peroxidation and skin diseases. What's new // J Eur. Acad. Dermatol. Venerol. - 2003. - Vol. 17, №6. - P. 663-669.

14. Burhans W.C., Heintz N.H. The cell cycle is a redox cycle: linking phase-specific targets to cell fate // Free Radic. Biol. Med. - 2009. - Vol. 47, №9. - P. 1282-1293.

15. Okayama Y. Oxidative stress in allergic and inflammatory skin diseases // Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. - 2005. - Vol. 4, №4. - P. 517-519.

Координаты для связи с авторами: Сапунцова Светлана Геннадьевна — канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии ДВГМУ, тел.: 8-(4212)-28-50-03; Лебедько Ольга Антоновна — доктор мед. наук, профессор, НИИ охраны материнства и детства, тел.: 8(4212)-32-99-64, e-mail: leoaf@mail.ru; Ковальский Юрий Григорьевич — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии ДВГМУ; Козулин Евгений Александрович — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой дерматовенерологии ДВГМУ, тел.: 8(4212)-21-65-66; Тимошин Сергей Сергеевич — доктор мед. наук, профессор, зав. ЦНИЛ ДВГМУ, тел. 8-(4212)-21-05-88.

