

УДК 616.517

СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНЫЙ СТАТУС КРОВИ И ПАТОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННОГО ЭПИДЕРМИСА БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Б.С. НАГОЕВ, С.В. ГОСТРОВА З.Ф. ХАРАЕВА*

Большое внимание уделяется состоянию свободно-радикального статуса организма и роли активных форм кислорода (АФК) при различных хронических патологиях [7,8]. Но очень мало данных в литературе о локальных показателях. Первой фазой ответа организма при травме кожи является миграция нейтрофилов и макрофагов в поврежденную ткань или орган [1,2,5,8]. Нейтрофилы и макрофаги выполняют защитную роль за счет фагоцитоза нежизнеспособных фрагментов тканей, клеток, а также микроорганизмов при бактериальном загрязнении поврежденного участка кожи [6,8]. Бактерицидное действие нейтрофилов во многом опосредуется продукцией АФК и азота, но свободные радикалы могут оказывать и токсическое действие на клетки и ткани организма [3–6,8]. Баланс между физиологическими функциями АФК и повреждающими их эффектами зависит от скоростей их образования и активности механизмов их удаления [3–5]. Поэтому важно изучать показатели активности про- и антиоксидантной системы крови и эпидермиса при псориазе.

Цель исследования – изучение показателей радикалообразования и активности антиоксидантных ферментов крови и патологически измененных элементов кожи больных псориазом.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 143 больных псориазом в возрасте 18–60 лет (45 женщин и 98 мужчин), получавших стационарное лечение в ГУЗ МЗ и СЗ КБР кожно-венерологическом диспансере г. Нальчика и в ЦКВНИИ г. Москвы. По клиническим признакам пациенты разделены на 3 группы: I группа – с псориатической эритродермией – 70 чел. (49%), II группа – с распространенным псориазом, осложненным псориатической артропатией – 49 чел. (34%), III группа – с ограниченным псориазом (ладонно-подошвенная локализация и поражение волосистой части головы) – 24 чел. (17%) [10]. Контроль составляли 30 доноров, сопоставимых по полу и возрасту.

Материалом для исследования служила венозная кровь и чешуйки псориатических элементов. Лейкоциты и нейтрофилы периферической крови выделяли по методу Воут, моноциты – по методу Recalde, а плазму – путем центрифугирования крови [12,13]. Для исследования генерации супероксиданион-радикала лейкоцитами и активности глутатионпероксидазы (GP) и глутатион-S-трансферазы (GST) в эритроцитах больных использовался спектрофотометрический метод. Уровень нитрат-нитритов в плазме крови оценивался с помощью реактива Гриса. Люминолзависимая хемилуминесценция (ХЛ) лейкоцитов исследовалась на приборе ПХЛ [3,4], каталазная активность (КА) лейкоцитов – йодометрическим методом, супероксиддисмутазы (SOD) лейкоцитов – по образованию адrenoхрома при автоокислении адреналина. Статобработку вели стандартными методами.

Результаты. В острый период заболевания (в прогрессивную стадию до начала лечения) происходит всплеск радикалообразования, о чем свидетельствует повышенные значения супероксиданион-радикала (начального звена в цепи образования свободных радикалов) и суммарного показателя продукции радикалов – люминолзависимой ХЛ (рис.1). Выявлено повышенное по сравнению с нормальными показателями содержание нитрат-нитритов в плазме крови больных псориазом ($p < 0,05$) (табл.1). Обнаруженные достоверные изменения: в продукции радикалов коррелируют со степенью тяжести протекающего патологического процесса. Наиболее высокий уровень показателей оксидантного стресса был у лиц с псориатической эритродермией (табл.1).

При исследовании изменений свободно-радикальной продукции в динамике заболевания установлено, что на фоне проводимой комплексной терапии происходит постепенное уменьшение генерации АФК и оксида азота (табл.1). Настораживают сохраняющиеся повышенные значения продукции супероксиданион-радикала (при псориазе, осложненном артропатией – 2.7 ± 0.2 нМ/мин, $p < 0,05$; при псориатической эритродермии – 7.0 ± 0.6 нМ/мин, $p < 0,05$), приходящие в норму только в группе пациентов с ограниченным псориазом – 1.3 ± 0.4 нМ/мин, $p < 0,05$. Этот факт говорит о высоком уровне радикалообразования при данном дерматозе, что в свою очередь приводит к поддержанию воспали-

ния. Этот факт говорит о высоком уровне радикалообразования при данном дерматозе, что приводит к поддержанию воспаления.

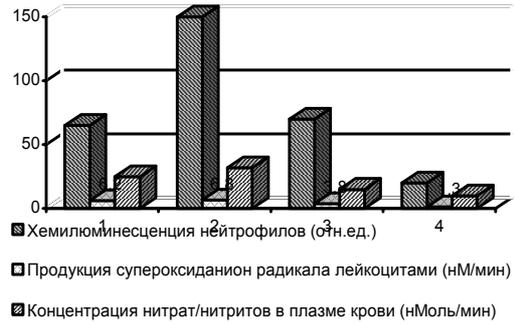


Рис. 1 Показатели активности продукции свободных радикалов крови больных псориазом в острый период заболевания. 1 – группа больных с псориазом, осложненным артропатией, 2 – группа больных с псориазом, осложненным эритродермией, 3- группа больных с ограниченным псориазом (волосистая часть головы, ладонно-подошвенная форма), 4 – доноры

Несмотря на положительную динамику, интенсивность люминол-зависимой ХЛ остается повышенной на 35 сутки ($p < 0,05$) в группах больных с псориазом, осложненным артропатией (27 ± 1 отн.ед., $p < 0,05$) и эритродермией (31 ± 3 отн.ед., $p < 0,05$). В отличие от вышеуказанных показателей продукции АФК уровень нитрат-нитритов восстанавливается быстрее и достигает нормы перед выпиской у всех пациентов (табл.1). При воспалительном процессе первоначально повышенное радикалообразование играет защитную роль, но при сниженных показателях антиоксидантной системы первичная защитная роль становится токсичной.

Защитным щитом от токсического влияния повышенного содержания радикалов служат антиоксидантные ферменты. Глутатионовая система участвует в детоксикации продуктов ПОЛ. Во всех группах больных псориазом при обострении псориатического процесса содержание GP и GST снижено ($p < 0,05$) (рис. 2).

Таблица 1

Продукция супероксиданион-радикала нейтрофилами крови (нМ/мин) и уровень нитрат-нитритов в плазме крови больных псориазом, (нМ)

Срок наблюдения	Псориаз с эритродермией		Псориаз с артропатией		Ладонно-подошвенная форма псориаза	
	NO	Супероксиданион-радикал	NO	Супероксиданион-радикал	NO	Супероксиданион-радикал
1	29±4	9,9±0,1*	15±4	2,9±0,5*	13±4	1,5±0,5
5	22±5	8,7±0,2*	16±4	2,5±0,3	10±2	1,5±0,4
10	20±3	8,9±0,9	15±2	2,2±0,7	14±3	1,3±0,8
15	20±1	8,0±0,8	15±3	2,7±0,5	13±5	1,2±0,5
20	20±1	7,5±0,3*	13±3	2,4±0,5*	13±1	1,3±0,6
25	19±3	7,9±0,2	13±1	2,6±0,6	12±1	1,2±0,3
30	14±2	8,1±0,6	12±4	2,9±0,3*	12±4	1,3±0,4
35	13±1	7,0±0,6	11±1	2,7±0,2	12±2	1,3±0,4

Доноры NO=10±1,5, Супероксиданион-радикал 1,3±0,2. Достоверность статистических данных по сравнению с показателями здоровых доноров: * $p < 0,05$

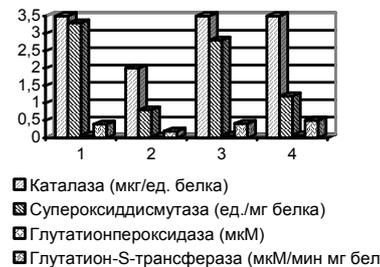


Рис. 2 Показатели активности антиоксидантных ферментов крови больных псориазом в острый период заболевания. 1 – группа больных с псориазом, осложненным артропатией, 2 – группа больных с псориазом, осложненным эритродермией; 3- группа больных с ограниченным псориазом (волосистая часть головы, ладонно-подошвенная форма), 4 - доноры

У больных с псориатической эритродермией максимально угнетены GPx=0,04±0,001мкМ (норма – 0,08±0,001мкМ); GST=,19±0,05мкМ/мин мг белка (норма – 0,5±0,05мкМ/мин мг

* Кабардино-Балкарский государственный университет, г. Нальчик

белка). Система глутатионов у больных с артропатическим псориазом изменена меньше ($p < 0,05$): $GPx = 0,07 \pm 0,001 \text{ мкМ}$; $GST = 0,39 \pm 0,05 \text{ мкМ/мин мг белка}$. SOD – фермент, выполняющий не только защитную, но и регуляторную функции, является ключевым звеном системы регуляции стационарной концентрации O_2 . Уровень фермента одинаково снижен во всех группах: $0,8 \pm 0,1$ ($p < 0,05$). На фоне терапии GP и GST растут, но у лиц с псориазом, осложненным эритродермией, не приходят в норму: показатели меньше на 21% и 26%, соответственно (рис. 2). Основные клеточные системы защиты от свободных радикалов – SOD и каталаза, являются индуктивными ферментами. В прогрессивную стадию при ограниченном псориазе и псориазе, осложненном артропатией, ферментная активность повышена, что говорит о реакции защитной системы на увеличение выброса супероксиданион-радикала и перекиси водорода (рис.1, 2). При псориазе, осложненном эритродермией, зарегистрирован спад обоих ферментов, являющийся следствием декомпенсации ($p < 0,05$).

Суммарный показатель антиоксидантной защиты организма – антиоксидантная емкость плазмы крови, включающая оценку ферментативной и низкомолекулярной составляющих системы уничтожения радикалов, у больных с ограниченным псориазом показатель достоверно не изменен – $60,0 \pm 0,7\%$ ($p > 0,05$), у здоровых лиц – $58,0 \pm 2,0\%$, $p > 0,05$). В плазме крови лиц с псориазом, осложненным артропатией, антиоксидантная емкость выше нормы и показателя больных с ограниченным псориазом ($67,0 \pm 0,6\%$, $p < 0,05$). При псориазе с эритродермией, наблюдается снижение антиоксидантной защиты организма – $41,5 \pm 0,2\%$ (норма – $58,0 \pm 2,0\%$, $p < 0,05$). Динамические наблюдения показали, что, несмотря на терапию, антиокислительная емкость плазмы крови при псориазе, осложненном эритродермией, не достигает нормы (до 35 суток) в отличие от других форм ($51,0 \pm 0,4\%$, $p > 0,05$).

Проведенные исследования показали существование значительных нарушений свободно-радикального статуса у больных псориазом, что играет существенную роль в этиопатогенезе этого заболевания. Дисбаланс про- и антиоксидантного статуса является одним из факторов, поддержания воспалительного процесса, вызывающего повреждения и гибель клеток кожи. Так как оксидативный стресс возникает не только при избыточности АФК, но и при недостаточности антиоксидантной системы, нас заинтересовало состояние защитных ферментов в патологически измененном эпидермисе в динамике кожного процесса. В группах больных с ограниченным псориазом и псориазической артропатией на 5-20-е сутки лечения наблюдалось повышение активности обоих ферментов ($p < 0,05$), что свидетельствует об активно протекающем воспалительном процессе (табл.2).

На 25-30-е сутки уровень каталазы достигал нормы. В качестве контроля использовали уровень каталазы нормального эпидермиса ($2,3 \pm 0,5 \text{ мкг/кг}$). Изменения уровня SOD носит волнообразный характер: на 5-10-е сутки лечения активность снижается до $2,2 \pm 0,8$ (ед/мг белка), затем – резкий подъем уровня данного фермента к 15-м суткам ($3,8 \pm 0,5$ ед/мг белка), сменяется падением до нормы к концу лечения ($N = 1,8 \pm 0,3$ ед/мг белка). Неоднократное повышение SOD активности говорит о циклическом характере патологического процесса. На 35-е сутки у пациентов с ладонно-подошвенной формой шелушение псориазических элементов прекратилось. У больных с псориазической артропатией значения каталазы в этот период оставались прежними (табл.2).

Таблица 2

Уровень SOD и каталазы (мг/кг) в чешуйках больных псориазом, (ед/мг белка)

Срок (сутки)	Псориаз с эритродермией		Псориаз с артропатией		Ограниченный псориаз (ладонно-подошвенная форма)	
	SOD	каталаза	SOD	каталаза	SOD	каталаза
1	$0,3 \pm 1$	$0,7 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,3$	$2,8 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,5$
5	$0,2 \pm 0,2$	$0,8 \pm 0,4$	$1,9 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,4$	$2,5 \pm 0,4$
10	$0,2 \pm 0,1$	$0,6 \pm 0,3$	$1,4 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,8$	$4,2 \pm 1,8$
15	$0,4 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,5$	$1,7 \pm 0,5$	$3,8 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,5$	$3,1 \pm 0,5$
20	$0,6 \pm 0,3$	$1,9 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,5$	$3,0 \pm 0,5$	$2,0 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,3$
25	$0,9 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,3$	$1,6 \pm 0,6$	$2,6 \pm 0,6$	$2,6 \pm 0,3$	$2,6 \pm 0,3$
30	$1,0 \pm 0,2$	$1,6 \pm 0,7$	$1,3 \pm 0,3$	$2,2 \pm 0,2$	$1,8 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,2$
35	$0,9 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,5$	-	-

Доноры SOD = $1,8 \pm 0,3$; каталаза = $1,6 \pm 0,3$; достоверность статистических данных по сравнению с показателями здоровых доноров: $p < 0,05$.

Противоположная картина получена при исследовании активности каталазы у больных с псориазической эритродермией: начиная с первых суток пребывания в стационаре, уровень ферментов был значительно ниже нормы (каталаза $0,7 \pm 0,5 \text{ мкг/кг}$; СОД $0,3 \pm 0,1$ ед/мг белка). Снижение активности сохранялось до 15 суток стационарного лечения. На фоне положительной динамики кожного процесса к 35-м суткам активность несколько возрастает, но не достигает пределов нормы ($p > 0,05$), а уровень каталазы восстанавливается до нормальных значений ($2,3 \pm 0,3 \text{ мкг/кг}$). Степень повышения радикалпродуцирующей способности лейкоцитов крови отражала активность воспалительного процесса. Максимальные значения продукции свободных радикалов наблюдались в группах больных с наиболее тяжелыми формами. Что позволяет использовать данный показатель как прогностический критерий тяжести течения процесса при данном заболевании. Подтверждением развивающегося оксидативного стресса у больных служили данные, полученные при оценке антиоксидантной активности организма. Динамическое наблюдение уровня ферментов каталазы и SOD имеет прогностическое и диагностическое значение, т.к. указывает на активность воспалительного процесса и истощение активности антиоксидантной системы, то есть декомпенсацию защитных сил организма. Полученные данные указывают на необходимость включения в традиционную комплексную терапию антиоксидантов.

Более информативными при оценке патогенеза заболевания показателями являются данные, полученные при оценке патологически измененных элементов эпидермиса. Волнообразный характер подъема активности ферментов позволяет использовать эти характеристики для мониторинга эффективности терапии. Регуляция свободно-радикальных процессов в организме больного псориазом помогут предотвратить риск развития токсических повреждений радикальной этиологии собственных органов и тканей, что уменьшит количество рецидивов заболевания.

Литература

1. Адашкевич В.П., Мяделец О.Д. Дерматозы эозинофильные и нейтрофильные. – Н.Новгород: Изд-во НГМА. – 2001. – С.260–262.
2. Актуальная дерматология / Под ред. В.П. Адашкевича. – М.: Мед.книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2000. – С. – 133–136.
3. Владимирова Ю.А. и др. Свободные радикалы в живых системах. – Сер. Биофизика. – 1991. – Т. 29. – С.35–37.
4. Владимирова Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука, 1972.
5. Владимирова Ю.А. и др. Биофизика. – М.: ВИНТИ, 1991. – Т.29. – С.248.
6. Константинова Н.А. Имунные комплексы и повреждение тканей. – М.: Медицина. – 1989. – С.148.
7. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. // Успехи соврем. биологии. – 1990. – Т. 110, вып. 1(4). – С. 20–33.
8. Петухов В.И. Тер. архив. – 2000. – Т.72, №8. – С. 64–67.
9. Псориаз. Современные методы лечения. – СПб.: СОТИС, 1999. – С. 80–83.
10. Поим А. и др. Основы мед. иммунол. – М., Мир. – 2006.

УДК 616-001.17:615.27

ПРИМЕНЕНИЕ МЕКСИДАНТА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

М.В.ЕРОФЕЕВА, В.И.ИНЧИНА, М.Д.РОМАНОВ*

Участившиеся случаи термических поражений в ходе региональных военных конфликтов, при катастрофах мирного времени, получение ожогов на производстве и в быту, сложность патогенеза и лечения ОБ (ОБ) определяют повышенное внимание к данной проблеме [4]. Основным фактором, вызывающим ожоговую болезнь, является первичное поражение кожного покрова под действием термического агента [7]. Всякое повреждение клеток выражается в нарушении их структуры и функций. Нарушаются барьерные функции клеточной и внутриклеточных мембран, а также выключаются ионные насосы. Это, в свою очередь, сопровождается нарушением распределения веществ внутри клетки и между клеткой и окружающей средой, дезорганизацией

* 430000, г. Саранск, Большевикская 68, Мордовский ГУ им. Н.П. Огарева