

К. О. Веретельник, В. П. Федотов
Запорізький державний медичний університет
Запоріжжя, Україна

K. A. Veretelnyk, V. P. Fedotov
Zaporozhye State Medical University
Zaporizhzhia, Ukraine

ПОКАЗНИКИ ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ТА МЕТАБОЛІЗМУ NO У ХВОРИХ НА ПСОРИАЗ З СУПУТНЬОЮ МАЛАСЕЗІЙНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Endogen intoxication indices and NO metabolism in patients with psoriasis with concomitant malassezia infection

Резюме

Мета роботи – підвищити знання патогенезу псоріазу з супутнім маласезіозом на підставі вивчення окислювальної модифікації білків та рівня NO-синтази.

Матеріал та методи. Під спостереженням перебувало 110 хворих на псоріаз, з них 80 з супутнім маласезіозом. Обмежений бляшковий псоріаз в стаціонарній стадії діагностовано у 85 пацієнтів, розповсюджений в прогресуючій стадії у 25. Проводили вивчення окислювальної модифікації білків за методикою В. Халівелл, метаболітів оксиду азоту за Грісом.

Результати та обговорення. У хворих на псоріаз виявлено наявність синдрому ендогенної інтоксикації, особливо у хворих з ускладненнями, наявністю маласезіозу, що свідчить про накопичення у них патологічних ендотоксинів і необхідність призначення дезінтоксикаційних препаратів. У досліджених хворих встановлено значне підсилення процесів метаболізму NO-синтази. Найбільш високі показники рівня NO-синтази зареєстровані у хворих розповсюдженими формами в стадії прогресування, а також у пацієнтів з супутнім маласезіозом, що потребує коригуючої терапії.

Висновки. Вивчення деяких біохімічних показників у хворих на псоріаз показали значні зміни даних ендогенної інтоксикації і метаболізму NO, особливо при ускладнених формах дерматозу в прогресуючій стадії і у хворих з супутнім маласезіозом, що потребує необхідності коригуючої патогенетичної терапії.

Ключові слова: псоріаз, мікоз, маласезіоз, білки, NO-синтаза, патогенез, інтоксикація.

Abstract

Objective: to increase the knowledge of the pathogenesis of psoriasis with concomitant malassezia infection based on the study of oxidative modification of proteins and the level of NO-synthase.

Materials and methods. 110 patients with psoriasis (80 of them with concomitant Malassezia infection) were under observation. Limited plaque psoriasis in the stationary stage was diagnosed in 85 patients, widespread psoriasis in the progressing stage was diagnosed in 25 patients. The oxidative modification of proteins was performed by the method of B. Halliwell, the metabolite of nitric oxide was examined by Gris method.

Results and discussion. The presence of the syndrome of endogenous intoxication was revealed in patients with psoriasis, especially in patients with complications and the presence of Malassezia infection, which indicates the accumulation of pathological endotoxins in them and the need to prescribe detoxification preparations. The examined patients showed a significant increase in NO-synthase metabolism. The highest levels of NO-synthase were recorded in patients with advanced forms in the progression stage, as well as in patients with concomitant Malassezia infection, which required corrective therapy.

Conclusion. The study of some biochemical indices in patients with psoriasis showed significant changes in the data of endogenous intoxication and NO-metabolism, especially in patients with complicated forms of dermatosis in the progressing stage and in patients with concomitant Malassezia infection, which required the need for corrective pathogenic therapy.

Keywords: psoriasis, mycosis, Malassezia infection, protein, NO-synthase, pathogenesis, intoxication.

ВСТУП

У патогенезі псоріазу значне місце займають біохімічні зрушення: обмінні процеси, стан білків, жирів і вуглеводів, функція печінки, шлунково-кишкового тракту. В цьому напрямку виконані багаточисельні роботи різних як вітчизняних, так і закордонних авторів, але відсутні дослідження цих показників у хворих на псоріаз, який ускладнений грибковою інфекцією – маласезіозом. Ці дослідження необхідні для того, щоб знаючи характер біохімічних порушень, розробити раціональні методи комплексної терапії цих хворих з комбінованою патологією [1, 2, 6].

Особливу увагу у нас викликали вивчення стану окислювальної модифікації білків, рівень NO-синтази, загального білку, глюкози, функції печінки. В останні роки суттєву роль в механізмах розвитку більшості захворювань відводиться синдрому ендогенної інтоксикації, яку ми оцінюємо по стану окислювальної модифікації білків [4, 7].

Згідно з представленням, що склалося, ендогенна інтоксикація – це стан, обумовлений деструктивними процесами, в результаті яких в рідинах і тканинах організму накопичуються в нефізіологічних концентраціях проміжні і кінцеві продукти нормального обміну речовин і порушеного метаболізму. Вони мають токсичний потенціал і викликають дисфункцію різних органів і систем. Останнім часом особливим пріоритетом для об'єктивної оцінки наявності ендогенної інтоксикації користується метод визначення речовин низької і середньої молекулярної маси (РНСММ). Концентрація цих речовин є інтегральним і об'єктивним показником токсичності певного середовища організму, незалежно від етіопатогенетичних особливостей того або іншого захворювання. Існує думка про те, що рівень РНСММ передусім відбиває міру патологічного білкового метаболізму і корелює з основними клінічними і лабораторними прогностичними критеріями обмінних порушень. Встановлений тісний зв'язок між концентрацією РНСММ і посиленням вільно-радикальних процесів в організмі, які призводять до утворення продуктів перекисного окислення ліпідів і білків. Зі свого боку окислювальна модифікація білків викликає як мінімум три типи змін фізико-хімічних властивостей білкової молекули: фрагментацію, агрегацію і схильність до протеолізу. В результаті відбувається або утворення продуктів з високою функціональною активністю, або інактивація активних центрів ферментів, або модифікація білкових молекул, що сприяє посилюванню клінічної картини основного патологічного стану [3, 5].

При хронічних захворюваннях, до яких відноситься і псоріаз, особливо ускладнених форм

дерматозу, ендогенна інтоксикація не має чітких клінічних ознак. Тому для нас має особливе значення пошуки більш інформативних, зокрема лабораторних, критеріїв оцінки ендогенної інтоксикації.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Підвищення знання патогенезу псоріазу з супутнім маласезіозом на підставі вивчення окислювальної модифікації білків та рівня NO-синтази.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебувало 110 хворих на псоріаз, з них 80 з супутнім маласезіозом. Обмежений бляшковий псоріаз в стаціонарній стадії діагностовано у 85, розповсюджений в прогресуючій стадії у 25. Чоловіків було 65, жінок 45. Хворі, у віці 24–46 років, перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «ЗОШВКД» ЗОР м. Запоріжжя. Тривалість хвороби зі слів пацієнтів 3–14 років. Контрольну групу склали 34 практично здорові особи.

Стан ендогенної інтоксикації оцінювали за показниками окислювальної модифікації білків за методикою В. Haliwell [8]. При спектрометричному аналізі досліджували такі показники: альфадегідфенілгідразони (АФГ), кетондинітрофенілгідразони (КФГ). Метаболіти оксиду азоту визначали за Грісом в сироватці крові [9]. Проби спектрофотометрували при довжині хвилі 540 нм. Контроль: дистильована вода і реактив Грися. Концентрацію NO розраховували за каліброваною кривою з перерахунком на загальний білок в нмоль/г білка/хв [10].

Отримані дані оброблювали з використанням програми Microsoft Excel. Статистичну значимість порівнюваних показників з нормальним розподілом, встановлювали з використанням t-критерію Стьюдента для середніх величин і F-критерію Фішера для дисперсії. Аналізовані дані представлені як «середнє ± стандартне відхилення» ($M \pm s$), рівень значущості $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБГОВОРЕННЯ

Як видно з таблиці 1, аналіз показників окислювальної модифікації білків у хворих на псоріаз виявив суттєві відмінності інтенсивності ендогенної інтоксикації між основною групою і групою контролю. Найбільш суттєві зміни відмічені у хворих на псоріаз, який був тяжкий і ускладнений.

Аналіз показників окислювальної модифікації білків у хворих на псоріаз виявив суттєві відмінності інтенсивності ендогенної інтоксикації між хворими на псоріаз і контрольною групою. У хворих на псоріаз до лікування зареєстровано збільшення показників спонтанної і стимульованої АФГ, а також КФГ, які у випадку спонтанної

окислювальної модифікації білків характеризують збільшення ступеню окислювальної деградації білкової молекули, а при стимульованій окислювальній модифікації білків свідчать про потенційні резервні можливості організму до значного нівелювання проявів оксидативного стану.

Слід відмітити, що ці показники, особливо КФГ спонтанна ($p = 0,021$) та стимульована ($p = 0,015$), були більш високі у хворих на псоріаз з більш тяжким перебігом дерматозу, у хворих з усклад-

неними формами псоріазу, що ми розцінюємо як показник впливу ендогенної інтоксикації на перебіг шкірного процесу. У цих хворих ендогенна інтоксикація індукувала розвиток системних процесів і формування ускладнених форм псоріазу.

Певний інтерес викликало вивчення показників ендогенної інтоксикації у хворих на псоріаз, який був ускладнений маласезійною інфекцією, з метою встановлення впливу грибкової інфекції на перебіг псоріазу.

Таблиця 1

**Показники окислювальної модифікації білків (в умовних одиницях/г білка)
у досліджуваних хворих до лікування**

Показники	Контрольна група (n = 34)	Хворі на псоріаз			
		Обмежені бляшкові форми переважно в стаціонарній стадії (n = 85)	p-level відносно контролю	Розповсюджені форми переважно в прогресуючій стадії (n = 25)	p-level відносно контролю
АФГ спонтанна	4,491 ± 0,252	5,624 ± 0,284	0,038	6,420 ± 0,322	0,021
АФГ стимульована	7,205 ± 0,843	12,482 ± 0,634	0,018	14,284 ± 0,704	0,015
КФГ спонтанна	3,069 ± 0,184	3,842 ± 0,310	0,041	4,104 ± 0,324	0,039
КФГ стимульована	5,532 ± 0,304	8,205 ± 0,422	0,022	11,234 ± 0,482	0,016

Таблиця 2

**Показники окислювальної модифікації білків (в умовних одиницях/г білка)
у досліджуваних хворих на псоріаз з супутньою маласезійною інфекцією**

Показники	Контрольна група (n = 34)	Хворі на псоріаз			
		Без маласезіозу (n = 30)	p-level відносно контролю	З супутнім маласезіозом (n = 80)	p-level відносно контролю
АФГ спонтанна	4,491 ± 0,252	5,522 ± 0,355	0,039	6,906 ± 0,234	0,022
АФГ стимульована	7,205 ± 0,843	12,314 ± 0,637	0,021	14,450 ± 0,696	0,015
КФГ спонтанна	3,069 ± 0,184	3,743 ± 0,318	0,042	3,944 ± 0,386	0,039
КФГ стимульована	5,532 ± 0,304	8,158 ± 0,550	0,021	11,280 ± 0,462	0,015

Як видно з таблиці 2, у хворих на псоріаз, як без мікозу, так і при наявності маласезіозу, зареєстровано збільшення показників як спонтанної, так і стимульованої АФГ та КФГ. Ми змогли відмітити більш показне зростання цих показників і хворих на псоріаз з супутнім мікозом, що було статистично значимо при вивченні АФГ спонтанної і КФГ стимульованої (відпо-

відно $p = 0,022$ та $p = 0,015$). Це ми розцінюємо як вплив грибної інфекції на перебіг псоріазу і поглиблення явища ендогенної інтоксикації, що необхідно враховувати при призначенні комплексної терапії хворих на псоріаз з метою ліквідації грибів.

Таким чином, у хворих на псоріаз встановлено наявність синдрому ендогенної інтоксика-

ції, яка характеризується підвищенням рівня загальної окислювальної модифікації білків. Це обумовлює накопичення у крові патологічних ендотоксинів і приводить до необхідності призначення лікарських препаратів дезінтоксикаційного впливу. Слід відмітити, що ендогенна інтоксикація була досить високою у хворих на псоріаз з ускладненнями і більш тяжким перебігом. Ми вперше встановили високі показники АФГ і КФГ, як спонтанного характеру, так і стимульованого типу, у хворих на псоріаз з супутнім маласезіозом, що свідчить про небажаний патологічний вплив грибів на стан окислювальної модифікації білків, що треба враховувати при призначенні комплексної терапії.

Нашу увагу привернув оксид азоту (NO), оскільки біосинтез і метаболізм його в організмі є актуальною проблемою теоретичної і практичної медицини. На сьогоднішній день він визнаний найважливішим медіатором, що опосередковує широкий діапазон різноманітних фізіологічних і патофізіологічних процесів. Оксид азоту регулює тонус дрібних і середніх кровоносних судин, сприяючи розслабленню гладкої мускулатури, володіє антикоагуляційними властивостями, пригнічуючи активацію тромбоцитів, опосередковує імунну відповідь і нейротрансмісію. Продукцію оксиду азоту в організмі каталізують три ізоформи ферменту NOs, дві з яких – постійно функціонуючі ферменти: нейрональна та ендотеліальна NO-синтаза. Зниження рівня NO вважають однією з причин дисфункції ендотелію при дісліпідемії, гіперхолестеринемії, цукровому діабеті 2 типу, артеріальній гіпертонії, серцевій недостатності та ін. NO, що продукується в макрофагах, обумовлює цитотоксичну та цитостатичну дію на пухлинні і бактеріальні клітини. Індукція цього ферменту і відповідна продукція оксиду азоту підвищується при серцевій недостатності, кардіоміопатії, міокардиті та ін. Концентрація NO є головним чинником, що обумовлює його біологічний ефект. Високі концентрації даного метаболіту беруть участь в протипухлинному, антимікробному захисті, впливають на еозинофільне запалення та утворення вільних

радикалів, а також індукує перекисне окислення ліпідів, пошкоджує ланцюг ДНК. Підвищення експресії iNOS відзначається в різних клітинах шкіри під впливом фактору некрозу пухлини, інтерферону γ , ліпополісахариду, IL8 і IL1 β при різних патологічних процесах шкіри (псоріаз, atopічний дерматит, контактний дерматит та ін.), пухлинному процесі, при загоєнні ран. Інгібіторами транскрипції iNOS є циклоспоріни, такролімус, пімекролімус, глюкокортикоїди, ретіноїди, протостгландини, IL4 і IL10 [12,13].

Таким чином, біологічні ефекти оксиду азоту в значній мірі визначаються його біодоступністю, тобто тонкою рівновагою між його продукцією під дією NO-синтази, з одного боку, і його утилізацією в тканинах або інактивацією за участю супероксид радикалів, окислених ЛНП і подібних з'єднань, з іншого – недостатня продукція оксиду азоту пов'язана з розвитком порушень в серцево-судинній та інших системах організму. Разом з ним, його надлишкова продукція, за рахунок якої забезпечується антимікробний ефект при запаленні, може перетворитися з ланки адаптації в ланку патогенезу і стати не менш небезпечним фактором, що уражує організм, ніж дефіцит NO, тому, на наш погляд, становить певний інтерес вивчення рівня NO у хворих на псоріаз з супутнім маласезіозом і його роль у патогенезі, а також зміна рівня оксиду азоту в процесі терапії. Це дозволить розробити методи раціональної коригуючої терапії.

Як видно з таблиці 3, посилення процесів метаболізму NO-синтази проявлялось у вигляді значного підвищення рівня NO-синтази у хворих на псоріаз. Слід відмітити, що рівень NO-синтази не залежав від віку і статі хворих.

Ми встановили, що більш високі показники NO-синтази зареєстровані у хворих на псоріаз з ускладненим перебігом, особливо з супутньою артеріальною гіпертензією (до $16,9 \pm 0,8$ нмоль/мг білка/хв.). Можна припустити, що високі показники NO-синтази грають значну роль в патогенезі псоріазу, викликають розвиток ускладнених і тяжких форм дерматозу.

Таблиця 3

**Виразність процесів метаболізму NO (нмоль/г білка/хв)
у обстежених хворих на псоріаз**

Показники	Контрольна група (n = 34)	Хворі на псоріаз			
		Без маласезіозу (n = 85)	p-level відносно контролю	З супутнім маласезіозом (n = 25)	p-level відносно контролю
NO-синтаза	0,42 \pm 0,07	12,1 \pm 0,06	p = 0,012	14,6 \pm 0,07	0,008

**Рівень NO-синтази (нмоль/г білка/хв)
у хворих на псоріаз з супутнім маласезіозом**

Показники	Контрольна група (n = 34)	Хворі на псоріаз			
		Без мікозу (n = 30)	p-level відносно контролю	З супутнім маласезіозом (n = 80)	p-level відносно контролю
NO-синтаза	0,42 ± 0,07	11,4 ± 0,06	p = 0,011	15,3 ± 0,12	0,070

Як видно з таблиці 4, ми відмітили значне зростання показників NO-синтази у хворих на псоріаз з супутнім маласезіозом, що ми розцінюємо як показник негативного впливу мікотичної інфекції на перебіг дерматозу. Цей факт свідчить про те, що в комплексній терапії псоріазу необхідно враховувати наявність супутньої інфекції і проводити адекватну терапію антимікотиками.

ВИСНОВКИ

Таким чином, оксид азоту є універсальною молекулою, яка бере участь в регуляції численних процесів в шкірі людини. Він стимулює утворення різних концентрацій його в різних умовах різними типами клітин. Складність механізмів, що реалізують дію NO полягає в різноспрямованих змінах оксиду азоту в перебігу псоріазу, особливо при ускладненні псоріазу мікозом. Значно ускладнюється перебіг псоріазу при високих показниках NO-синтази, що формує більш тяжкі і ускладнені форми дерматозу. Регулюючим фактором є діяльність NO-синтази, яка знаходиться в складних взаємодіях з різними клітинами і цитокінами, що викликає патологічну дію NO.

Отже, при вивченні стану окислювальної модифікації білків у хворих на псоріаз встановлена наявність синдрому ендогенної інтоксикації, що зв'язано з накопиченням у крові патологічних ендотоксинів. Слід відмітити, що ендогенна інтоксикація була досить високою у хворих на псоріаз з більш тяжким перебігом дерматозу,

особливо в прогресуючій стадії. Високі показники АФГ і КФГ, як спонтанного, так і стимульованого типу, відмічені у хворих на псоріаз з супутнім маласезіозом, що ми розцінюємо як патологічний вплив грибів на стан окислювальної модифікації білків. Таким чином, ендогенна інтоксикація характеризується підвищенням рівня окислювання білкових молекул, що пов'язано з деструктивними процесами, обумовленими ендотоксинами. Нами встановлено, що у хворих на псоріаз різко зростає рівень NO-синтази, особливо у пацієнтів з більш тяжким перебігом дерматозу, особливо в прогресуючій стадії, а також у хворих з супутнім маласезіозом.

Біохімічні дослідження показали суттєві зрушення цих показників у хворих на псоріаз, особливо при ускладнених формах дерматозу, а також при наявності супутнього маласезіозу. Це ми розцінюємо як показник серйозних порушень обмінних процесів, функції печінки, що свідчить о системності патологічних процесів при псоріазі, а також про негативний вплив грибкової інфекції на патогенетичні механізми дерматозу. У зв'язку з цим ми рекомендуємо в терапії псоріазу використовувати патогенетичні засоби для корекції функції печінки і обмінних процесів. Також ми наполягаємо на проведенні протигрибкової терапії з використанням системних препаратів, тому що, як видно з наших досліджень, маласезії це не сапрофіт, який паразитує на шкірі, та не викликає зрушень в організмі, як стверджують деякі автори.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дерматологія, венерологія. За ред. проф. О. І. Степаненка / Київ, вид. КІМ, 2012. – 846 с.
2. Дерматовенерологія. Под ред. В. П. Федотова, А. Д. Дюдюна, В. И. Степаненко / Днепропетровск, изд-во «Свиднер А. Л.», 2011. – 652 с.
3. Конитова Т. В., Дмитриева О. Н., Химкина Л. Н., Пантелева Г. А. Окислительная модификация белков и олигопептидов у больных хроническими дерматозами с синдромом эндогенной интоксикации // *Фундаментальные исследования*. – 2009. – № 6. – С. 25–31.
4. Меньшиков Е. Б. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания /
- Е. Б. Меньшиков, Н. К. Зеньков, В. З. Ланкина / Новосибирск, изд-во АрТА, 2008. – 284 с.
5. Метельская В. А., Гуманова Н. Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // *Лаборант. медицина*. – 2005. – № 7 – С. 19–24.
6. Практическая дерматология. Под общей редакцией проф. Л. А. Болотной / Харьков, 2015. – 276 с.
7. Чекман И. С., Беленичев И. Ф., Кучеренко Л. И. и др. NO-синтазная активность в головном мозге спонтанногипертензивированных крыс: модулирующее действие нового препа-

рата «МГ» // Патологія. – 2012. – № 3 (26). – С. 125.

8. Haliwell B. Freeradical in Biology and Medicine / B. Haliwell, M. C. Gutteringe Oxford Clarendon Press, 1999. – 320 p.

9. Oxidation modification of proteins an emerging mechanism of cell signaling / S. B. Well,

J. G. Oh, A. R. Diers, A. Landar // Frontiers in Physiology. – 2012. – Vol. 3. – p. 369–378.

10. Rahman J. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in CORD / I. Rahman, I. M. Adcock // Eur Respir J. – 2006. – V. 28. – p. 219–242.

REFERENCE

1. Stepanenka O. I. (2012) Dermatolohiya, venerolohiya [Dermatology, venereology], Kiev, KIM, (in Ukraine).

2. Fedotova V. P., Dyudyuna O. D., Stepanenko V. I. (2011) Dermatovenerologiya [Dermatovenereology], Dnepropetrovsk, «Svidner A. L.», (in Ukraine).

3. Konitova T. V., Dmitriyeva O. N., Khimkina L. N., Panteleyeva G. A. (2009) Okislitel'naya modifikatsiya belkov i oligopeptidov u bolnykh khronicheskimi dermatozami s sindromom endogennoy intoksikatsii [Oxidative modification of proteins and oligopeptides in patients with chronic dermatoses with endogenous intoxication syndrome]. Fundamentalnyye issledovaniya, no 6, pp. 25–31.

4. Menshikov Ye. B., Zen'kov N. K., Lankina V. Z. (2008) Okislitel'nyy stress: patologicheskiye sostoyaniya i zabolevaniya [Oxidative stress: pathological conditions and diseases], Novosibirsk, ArTA, (in Russia).

5. Metelskaya V. A., Gumanova N. G. (2005) Oksid azota: rol' v regulyatsii biologicheskikh funktsiy, metody opredeleniya v krovi cheloveka

[Nitric oxide: role in the regulation of biological functions, methods of determination in human blood]. Laboratornaya meditsina, no 7, pp. 19–24.

6. Bolotnaya L. A. (2015) Prakticheskaya dermatologiya [Practical dermatology], Kharkov, (in Ukraine).

7. Chekman I. S., Belenichev I. F., Kucherenko L. I. (2012) NO-sintaznaya aktivnost v golovnom mozge spontannogipertenzirovannykh kryss: moduliruyushcheye deystviye novogo preparata «MG» [NO-synthase activity in the brain of spontaneously hypertensive rats: modulating effect of the new drug «MG»]. Patolohiya, vol. 26, no 3, pp. 125.

8. Haliwell B., Gutteringe M. C. (1999) Freeradical in Biology and Medicine, Oxford Clarendon Press, 1999, (in GB).

9. Well S. B., Oh J. G., Diers A. R., Landar A. (2012) Oxidation modification of proteins an emerging mechanism of cell signaling. Frontiers in Physiology, vol. 3, pp. 369–378.

10. Rahman J., Adcock I. M. (2006) Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in CORD, Eur Respir J., vol. 28, pp. 219–242.

Стаття надійшла до редакції 03.10.2017