

УДК 616.517-036.1-07:616.15-078:57.088.6'12.85

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ АДАПТИВНО-РЕПАРАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ ПО СОДЕРЖАНИЮ КОМПОНЕНТОВ УГЛЕВОДСОДЕРЖАЩИХ БЕЛКОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ ПСОРИАЗОМ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Береговая А. А. (*beregovaya78@mail.ru*), Беловол А. Н. (*22alla66@mail.ru*),
 Стеценко С. А.

Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

Цель работы – оценить на разных стадиях клинического течения псориаза состояние адаптивно-репаративных реакций по содержанию в сыворотке крови гексоз и сиаловых кислот. Обследованы 97 пациентов с псориазом. Уровень гексоз и сиаловых кислот оценивали колориметрическим методом. Результаты свидетельствуют о постепенном развитии деструктивных и дезорганизационных процессов в соединительнотканых структурах по мере прогрессирования заболевания, что косвенно отражает и постепенное снижение активности адаптивно-репаративных реакций.

Ключевые слова: псориаз, адаптивные реакции, репаративные реакции, гексозы, сиаловые кислоты.

На современном этапе псориаз рассматривают как хронический дерматоз мультифакториальной природы с доминирующим значением в своем развитии генетических и обменных факторов, характеризующийся ускорением пролиферации эпидермоцитов и нарушением их дифференцировки, иммунными реакциями в дерме, дисбалансом между про- и противовоспалительными цитокинами [1, 13, 14, 15, 16, 18]. По данным International Federation of Psoriasis Associations, распространенность псориаза в мире колеблется в пределах 1,2-5%, а средний показатель составляет 3% от общей популяции [9]. Сложные патогенетические механизмы этого заболевания, рост числа торпидных к лечению форм, а также нарушение психосоциальной адаптации пациентов побуждает к поиску новых, патогенетически обоснованных терапевтических подходов [7,17].

Предыдущими исследованиями установлено, что у пациентов с псориазом с легкой степенью тяжести доминируют процессы срочной адаптации с мобилизацией депо катехоламинов, а со средней степенью тяжести - процессы долговременной адаптации с повышением общей секреторной активности симпатoadренальной системы (САС) [2, 3]. Однако при переходе к тяжелой степени псориаза наблюдается относительное снижение резервов САС, выраженная гормонально-медиаторная диссоциация в сторону нервного звена, десинхронизация метаболических процессов, что свидетельствует о формировании процессов дезадаптации в организме. Доказано, что изменения активности САС могут сопровождаться изменениями в обмене биополимеров соединительной ткани, в частности гликозаминогликанов и гексозаминов, входящих в состав протеогликанов и являющихся важными компонентами межклеточного матрикса [4, 10, 11]. Углеводсодержащие биополимеры соединительной ткани выполняют значительную роль в процессах морфогенеза, клеточной дифференцировки, регенерации и вследствие этого в формировании адаптивно-репаративных реакций [5]. Исследования, посвященные изучению состояния адаптивно-репаративных реакций, особенно по содержанию компонентов углеводсодержащих белков в сыворотке крови пациентов с псориазом, практически не встречаются в современной научной литературе, а их результаты могут внести свой вклад во всестороннее раскрытие патогенеза псориаза и разработку соответствующих программ коррекции.

Цель исследования – оценить на разных стадиях клинического течения псориаза состояние адаптивно-репаративных реакций по содержанию в сыворотке крови гексоз и сиаловых кислот.

Материалы и методы

Исследование одобрено комиссией по биоэтике и соответствует принципам, обозначенным в Хельсинкской декларации» (Br. Med. J. 1964; p.177), с последующими дополнениями. В материалах не содержатся сведения, предусмотренные приказом № 319 МОН Украины от 18.03.2015 г.; описанные в публикации методы исследования применялись с соблюдением прав человека в соответствии с действующим в Украине законодательством, соответствующим международным этическим требованиям и не нарушают этических норм в науке и стандартов проведения биомедицинских исследований.

Обследовано 97 пациентов с псориазом разной степени тяжести в возрастном диапазоне 30-50 лет, выбранном с целью большей достоверности и однородности результатов исследования. Пациенты были разделены на три группы клинического течения согласно классификации тяжести псориаза Psoriasis Area Severity Index - PASI. I группу составили 35 пациентов с легкой степенью псориаза, II группу - 32 пациента со средней степенью и III группу - 30 чел. с тяжелым течением заболевания. Контрольная группа состояла из 30 относительно здоровых людей. Содержание в сыворотке крови гексоз, связанных с белками, оценивали колориметрическим методом по реакции с орциновым реактивом [6]. К сыворотке крови с целью осаждения гликопротеинов добавляли 96% раствор этанола, центрифугировали и растворяли белковый осадок в щелочи с добавлением орцинового реактива. Пробы нагревали на водяной бане до 80°C в течение 15 минут, охлаждали и фотометрировали при 540 нм. Абсорбцию учитывали относительно показателей оптической плотности контрольной пробы. Расчет проводили по калибровочному графику. Аналогично проводили определение гексоз гликозаминогликанов (ГАГ), которые предварительно осаждали раствором цетилпиридинхлорида. Фракцию гексозы-гликопротеины (ГП) определяли по разнице содержания общих гексоз и гексоз ГАГ. Содержание сиаловых кислот в сыворотке крови определяли колориметрически с помощью диагностического набора «Сиалотест-80» (Реахим, Россия). Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерного пакета Statistica 6.1 (StatSoft, Inc.,

США). В случае нормального распределения данных использовали параметрические характеристики - среднее значение показателя (M) и среднеквадратичное отклонение (s); при отсутствии нормального распределения непараметрические - медиану выборки (Me) и интерквартильный размах. Для сравнения двух нормальных распределений применяли t-критерий Стьюдента; если хотя бы одно из распределений не было нормальным - ранговый критерий Манна-Уитни. За критический уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Практически все белки плазмы крови, кроме альбуминов, относятся к углеводсодержащим, поэтому их суммарное количество может быть определено по содержанию гексоз. У пациентов I и II экспериментальных групп наблюдалось, по отношению к контролю, увеличение в сыворотке крови содержания общих гексоз, связанных с белками, соответственно, на 45% ($p < 0,001$) и 27% ($p = 0,002$) (табл. 1). Сравнение уровня общих гексоз в группе пациентов с легкой степенью тяжести псориатического процесса с уровнем в группе со средней степенью тяжести также выявило статистически значимые различия ($p = 0,013$). Повышение содержания общих гексоз, как правило, свидетельствует об активации адаптивно-репаративных реакций организма. Согласно концепции Ф.З. Меерсона [8], любые острые патологические процессы, индуцированные эндогенными или экзогенными факторами, на первом этапе сопровождаются резкой активацией адаптивно-репаративных механизмов, направленных на восстановление нарушенных функций биологических систем.

У пациентов III группы, наоборот, отмечалось, по отношению к контролю, снижение ($p < 0,001$) уровня общих гексоз в среднем на 36%, которое оставалось таким и по сравнению с I и II группами, соответственно, на 56 и 50%. Доказано, что при длительных патологических процессах и переходе их в хроническое состояние фаза активации механизмов репарации организма сменяется стадией дезадаптации, истощением и снижением приспособительно-репаративного потенциала, оказывая отрицательное влияние на течение локального патологического процесса, который в свою очередь продолжает ухудшать компенсаторно-приспособительные реакции пациента [8]. Возникает так называемый «порочный круг». Следует ожидать, что снижение показателей, характеризующих состояние адаптивно-репаративных функций организма (в частности, суммарный пул гексоз), будет отображаться по мере неполноценности этой системы. При псориазе с тяжелой степенью клинического течения усредненное значение уровня общих гексоз статистически значимо ниже по отношению к контролю, что свидетельствует о снижении у этих пациентов активности адаптивно-репаративных реакций организма.

На фоне повышения в сыворотке крови общих гексоз у пациентов I группы наблюдалось, по сравнению с контролем, снижение ($p < 0,001$) уровня гексоз, входящих в состав ГАГ, в среднем на 30% (табл. 1). При этом содержание гексоз, входящих в состав ГП, имело тенденцию к достоверному увеличению на 44%.

У пациентов II группы наблюдалась иная динамика изменений: достоверное ($p = 0,002$), по отношению к контролю, повышение как содержания гексоз в составе ГАГ (в среднем на 14%), так и содержания гексоз в составе ГП (в среднем на 33%). Начало возникновения и выраженность репаративных процессов характеризуются, как правило, увеличением уровня гексоз

Таблица 1. – Содержание гексоз и сиаловых кислот в сыворотке крови пациентов с псориазом в зависимости от степени тяжести клинического течения (Me [25%; 75%] или $M \pm s$)

Показатель	Группа пациентов			Контроль (n=30)
	I (n=35)	II (n=32)	III (n=30)	
Общие гексозы, связанные с белками, г/л	1,6 [1,1; 1,8] * $p < 0,001$	1,4 [1; 1,55] * $p = 0,002$ ** $p = 0,013$	0,7 [0,5; 1] * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$ # $p < 0,001$	1,1 [0,9; 1,2]
Гексозы гликозаминогликанов, г/л	0,057±0,016 * $p < 0,001$	0,09 [0,08; 0,125] * $p = 0,002$ ** $p < 0,001$	0,1 [0,09; 0,16] * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$ # $p < 0,001$	0,08 [0,06; 0,09]
Гексозы гликопротеинов, г/л	1,3 [1; 1,5] * $p < 0,001$	1,2 [0,88; 1,4] * $p = 0,002$ ** $p = 0,129$	0,65 [0,4; 0,9] * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$ # $p < 0,001$	0,9 [0,75; 1,1]
Гексозы гликозаминогликанов / гексозы гликопротеинов, усл. ед.	0,04 [0,03; 0,06] * $p < 0,001$	0,09 [0,06; 0,10] * $p = 0,517$ ** $p < 0,001$	0,2 [0,11; 0,25] * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$ # $p < 0,001$	0,08±0,027
Сиаловые кислоты, ммоль / л	2,67 [2,39; 3,28] * $p < 0,001$	3,49 [3,05; 3,82] * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$	4,81 [3,65; 6,3] * $p < 0,001$ ** $p < 0,001$ # $p < 0,001$	2,31 [1,94; 2,58]

Примечание: * - по сравнению с контролем; ** - по сравнению с I группой пациентов; # - по сравнению со II группой

в составе ГП. Для пациентов III группы характерна иная картина: повышение ($p < 0,001$), по сравнению с контролем, гексоз в составе ГАГ (в среднем на 26%) при снижении гексоз в составе ГП (в среднем на 28%). Следует отметить, что в III группе уровень гексоз в составе ГАГ был достоверно ($p < 0,001$) увеличенным по сравнению с I и II группами, тогда как уровень гексоз, входящих в состав ГП, наоборот, уменьшенным. Во II группе для содержания гексоз в составе ГАГ отмечалось достоверное ($p < 0,001$), по отношению к I группе, увеличение (в среднем на 58%), тогда как для содержания гексоз в составе ГП статистически значимых различий при сравнении с I группой не выявлено ($p = 0,129$). При псориазе с легкой степенью тяжести, исходя из полученных данных, наблюдается, по отношению к контролю, уменьшение ($p < 0,001$) на 50% соотношения гексозы-ГАГ/гексозы-ГП, а при псориазе с тяжелой степенью, наоборот, существенное увеличение в среднем на 150%, которое оставалось таким и по сравнению с I и II группами.

Увеличение этого соотношения в последнем случае свидетельствует о метаболических сдвигах, обусловленных деструктивными процессами в соединительнотканых структурах. Уменьшение индекса гексозы-ГАГ/гексозы-ГП у пациентов псориазом с легкой степенью тяжести свидетельствует о дезорганизационных процессах в соединительнотканых структурах и использовании ГАГ в процессе формирования коллагеновых волокон. При псориазе средней степени тяжести соотношение гексозы-ГАГ/гексозы-ГП практически не отличалось от контроля

($p=0,517$), что, скорее, обусловлено однонаправленной тенденцией к увеличению в сыворотке крови уровня гексоз в составе ГАГ и гексоз в составе ГП. У этой категории пациентов такой результат свидетельствует о напряженном состоянии адаптивных процессов с признаками начального развития деструктивных и дезорганизационных процессов в соединительнотканых структурах. В целом определение фракций гексозы/ГАГ и гексозы/ГП дает возможность отличать метаболические сдвиги, обусловленные деструктивными и дезорганизационными процессами в соединительнотканых структурах, от изменений, вызванных реакцией организма на очаг повреждения - кожу. При переходе от легкой до тяжелой степени течения псориазического процесса в сыворотке крови отмечалось постепенное, по сравнению с контролем, увеличение ($p<0,001$) содержания других компонентов углеводсодержащих белков - сиаловых кислот, соответственно, на 16,5 и 10,8%. Считается, что увеличение уровня сиаловых кислот в сыворотке крови происходит за счет деградации углеводсодержащих белков в очаге воспаления [12]. Поэтому полученные

результаты также подтверждают постепенное развитие метаболических сдвигов, обусловленных деструктивными и дезорганизационными процессами у пациентов псориазом, что косвенно отражают и динамику изменений адаптивно-репаративных реакций.

Выводы

1. Прогрессирование псориаза сопровождается развитием деструктивных и дезорганизационных процессов в соединительнотканых структурах, что косвенно подтверждается увеличением в сыворотке крови уровня общих гексоз и сиаловых кислот на фоне снижения соотношения гексозы-гликозаминогликаны/гексозы-гликопротеины в случае легкой и средней степени течения дерматоза; снижением уровня общих гексоз на фоне повышения сиаловых кислот и соотношения гексозы-гликозаминогликаны/гексозы-гликопротеины в случае тяжелого состояния болезни.
2. Полученные результаты ставят вопрос о своевременной коррекции адаптивно-репаративных реакций у пациентов с псориазом с целью замедления его прогрессирования.

Литература

1. Белозоров А. П. Новая субпопуляция эффекторных хелперных Т-лимфоцитов (TH22) и ее участие в патогенезе заболеваний кожи // Дерматология та венерология. - 2010. - № 2 (48). - С. 7-10.
2. Береговая А. А. Стан симпато-адреналовой системы у хворих на псориаз з різним ступенем тяжкості клінічного перебігу // Дерматологія та венерологія. - 2015. - № 12 (67). - С. 20-26.
3. Береговая А. А., Беловол А. Н. Оценка обмена катехоламинов в динамике прогрессирования псориаза // Вісник проблем біології і медицини випуск. - 2015 - Випуск 2, Т. 1, № 118. - С. 103-107.
4. Бутолин Е. Г. Обмен биополимеров соединительной ткани при стресс активирующих и стресс-лимитирующих воздействиях: автореф. дисс. д.м.н. / Бутолин Евгений Германович. - Казань, 1993. - 33 с.
5. Зимницкий А. Н., Башкатов С. А. Гликозаминогликаны в биохимических механизмах адаптации организма к некоторым физиологическим и патологическим состояниям / А. Н. Зимницкий, С. А. Башкатов. - М.: Фармацевтический Буллетень, 2004.-235 с.
6. Камышников В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В. С. Камышников / Справочник : В 2-х томах. - 2-е изд. - Минск: Ин-терпрессервис, 2003. - Т. 2. - С. 57-60, 68-71
7. Мавров И. И., Болотная Л. А., Сербина И. М. Основы диагностики и лечения в дерматологии и венерологии.- Харьков: Факт, 2007. - 792 с.
8. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика / Ф.З. Меерсон. - М.: Наука, 1981. - 279 с.
9. Соколовский Е. В., Петухова А. В., Смирнова Т. С. Анализ заболеваемости псориазом в Санкт-Петербурге // Журн. дерматовенерол. и косметол.- 2002.- № 2.- С. 6-9.
10. Филаретов А. А. Закономерности реагирования гипофизарно-адренокортикальной системы на многократно повторяющиеся стрессоры / А. А. Филаретов, С. В. Рочас, Т. Р. Багаева // Российский физиологический журнал им. Сеченова. - 1993. - Т. 79, № 3. - С. 94-102
11. Шараев П. Н. Изучение обмена гликозаминогликанов при воздействии на организм стрессогенными факторами / П. Н. Шараев, В. Г. Иванов, Л. И. Кутявин // Вопросы

Literatura

1. Belozorov A. P. Novaya subpopulyaciya effektorny'x xelperny'x T-limfocitov (TH22) i ee uchastie v patogeneze zabojevanij kozhi // Dermatologiya ta venerologiya. - 2010. - № 2 (48). - S. 7-10.
2. Beregovaya A. A. Stan simpato-adrenalovoi sistemi u xvorix na psoriaz z riznim stupenem tyazhkosti klinichnogo perebigu // Dermatologiya ta venerologiya. - 2015. - № 12 (67). - S. 20-26.
3. Beregovaya A. A., Belovol A.N. Ocenka obmena katexolaminov v dinamike progressirovaniya psoriaza // Visnik problem biologii i medicini vipusk. - 2015 - Vipusk 2, T. 1, № 118. - S. 103-107.
4. Butolin E. G. Obmen biopolimerov soeditel'noj tkani pri stress aktiviruyushhix i stress-limitiruyushhix vozdeystviyax: avtoref. diss. d.m.n. / Butolin Evgenij Germanovich. - Kazan', 1993. - 33 s.
5. Zimnickij A. N., Bashkatov S. A. Glikozaminoglikany' v bioximicheskix mexanizmax adaptacii organizma k nekotory'm fiziologicheskim i patologicheskim sostoyaniyam / A. N. Zimnickij, S. A. Bashkatov. - M. : Farmaceutvicheskij Byulleten', 2004.-235 s.
6. Kamyshnikov V. S. Kliniko-bioximicheskaya laboratornaya diagnostika / V. S. Kamyshnikov / Spravochnik : V 2-x tomax. - 2-e izd. - Minsk: In-terpresservis, 2003. - T. 2. - S. 57-60, 68-71
7. Mavrov I. I., Bolotnaya L. A., Serbina I. M. Osnovy diagnostiki i lecheniya v dermatologii i venerologii.- Xar'kov: Fakt, 2007. - 792 s.
8. Meerson F. Z. Adaptaciya, stress i profilaktika / F.Z. Meerson. - M.: Nauka, 1981. - 279 s.
9. Sokolovskij E. V., Petuxova A. V., Smirnova T. S. Analiz zabojevaemosti psoriazom v Sankt-Peterburge // Zhurn. dermatovenerol. i kosmetol.- 2002.- № 2.- S. 6-9.
10. Filaretov A. A. Zakonomernosti reagirovaniya gipofizarno-adrenokortikal'noj sistemy' na mnogokratno povtoryayushhiesya stressory' / A.A. Filaretov, S.V. Rochas, T. R. Bagaeva // Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im. Sechenova. - 1993. - T. 79, № 3. - S. 94-102
11. Sharaev P. N. Izuchenie obmena glikozaminoglikanov pri vozdeystvii na organizm stressogenny'mi faktorami / P. N. Sharaev, V. G. Ivanov, L. I. Kutjavin // Voprosy

медицинской химии. - 1989. - № 4. - С.20-23

12. Шараев П. Н. Клиническое значение исследований гликопротеинов и гликопептидов в сыворотке крови / П. Н. Шараев, Н. С. Стрелков, Т. Н. Васильева, О. И. Лekomцева // Клинич. лаб. диагностика. - 2005. - № 10. - С. 78.

13. Школьник М. Н. Современные представления об иммунопатогенезе псориаза: перспективы применения статинов / М. Н. Школьник, Ю. А. Васюк, Ю. Н. Перламуртов, Е. Л. Школьник // Клинич. дерматол. и венерол. - 2008. - № 4. - С. 10-17.

14. Шмакова А. С. Роль липидных нарушений и про-воспалительных цитокинов в патогенезе псориаза и их коррекция: автореф. дис. канд. мед. наук. - М., 2009. - 18 с.

15. Ghoreschi K., Weigert C., Rocken M. Immunopathogenesis and role of T-cells in psoriasis // Clin. Dermatol. - 2007. - Vol. 25, № 11. - P. 574-580.

16. Griffiths C. E., Barker J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // Lancet. - 2007. - Vol. 370, № 11. - P. 263-271.

17. Naldi I., Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis // Clin. Dermatol. - 2007. - Vol. 25, № 11. - P. 510-518.

18. Sabbat R., Philips S., Hoflich C. Immunopathogenesis of psoriasis // Exp. Dermatol. - 2007. - Vol. 16, № 9. - P. 779-798.

medicinskoj ximii. - 1989. - № 4. - S.20-23

12. Sharaev P. N. Klinicheskoe znachenie issledovanij glikoproteinov i glikopeptidov v sy'vorotke krovi / P. N. Sharaev, N. S. Strelkov, T. N. Vasil'eva, O. I. Lekomceva // Klinich. lab. diagnostika. - 2005. - № 10. - S. 78.

13. Shkol'nik M. N. Sovremenny'e predstavleniya ob immunopatogeneze psoriaza: perspektivy' primeneniya statinov / M. N. Shkol'nik, Yu. A. Vasyuk, Yu. N. Perlamutrov, E. L. Shkol'nik // Klin. dermatol. i venerol. - 2008. - № 4. - S. 10-17.

14. Shmakova A. S. Rol' lipidny'x narushenij i provospalitel'ny'x citokinov v patogeneze psoriaza i ix korrekciya: avtoref. dis. kand. med. nauk. - M., 2009. - 18 s.

15. Ghoreschi K., Weigert C., Rocken M. Immunopathogenesis and role of T-cells in psoriasis // Clin. Dermatol. - 2007. - Vol. 25, № 11. - P. 574-580.

16. Griffiths C. E., Barker J. N. Pathogenesis and clinical features of psoriasis // Lancet. - 2007. - Vol. 370, № 11. - P. 263-271.

17. Naldi I., Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis // Clin. Dermatol. - 2007. - Vol. 25, № 11. - P. 510-518.

18. Sabbat R., Philips S., Hoflich C. Immunopathogenesis of psoriasis // Exp. Dermatol. - 2007. - Vol. 16, № 9. - P. 779-798.

ASSESSMENT OF CONDITION OF ADAPTIVE-REPARATIVE RESPONSES BY THE CONTENT OF COMPONENTS OF CARBOHYDRATE-CONTAINING PROTEINS IN THE BLOOD SERUM OF PSORIASIS PATIENTS WITH DIFFERENT LEVELS OF SEVERITY

Beregovaya A. A., Belovol A. M., Stetsenko S. O.

Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

The aim of the study is to assess the condition of adaptive-reparative responses at different stages of clinical course of psoriasis by the content of hexose and sialic acid in the blood serum. Ninety-seven psoriatic patients were examined. The level of hexose and sialic acids was assessed by the colorimetric method. The results showed gradual development of destructive or disorganizing processes in connective-tissue structures as far as the illness progressed, which indirectly reflected gradual decrease of activity of adaptive-reparative responses.

Key words: psoriasis, adaptive responses, reparative responses, hexose, sialic acids.

Поступила: 10.09.2015

Отрецензирована: 13.11.2015