



Г. И. Макурина

## Патогенетические эффекты плазменных тиолов у больных псориазом на фоне артериальной гипертензии

*Запорожский государственный медицинский университет***Ключевые слова:***оксид азота, тиолы, псориаз, гипертоническая болезнь.*

**Цель работы** – изучение особенностей метаболизма оксида азота и параметров тиол-дисульфидного баланса при псориазе у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией.

**Материалы и методы.** Изучение тиол-дисульфидного баланса и метаболизма азота проводили у 95 пациентов, которые были распределены на 3 группы: I – 25 человек с псориазом и гипертонической болезнью; II – пациенты только с псориазом (30 человек) и III группа – пациенты только с гипертонической болезнью (40 человек). Для оценки тяжести псориаза использовали индекс Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Уровень восстановленного и окисленного глутатиона в плазме оценивали флюорометрически с последующим расчётом их соотношения.

**Результаты.** У пациентов с гипертонической болезнью изменения состояния тиол-дисульфидной системы были достоверно минимальными по сравнению с группой пациентов только с псориазом и с коморбидной патологией. При обследовании пациентов с сочетанной патологией псориаз и гипертоническая болезнь в прогрессирующей стадии заболевания выявлены достоверно значимые изменения систем глутатиона и свободно-радикального окисления, характеризующиеся снижением содержания восстановленного глутатиона ( $16,5 \pm 0,48$  мкмоль/л) и увеличением содержания окисленного глутатиона ( $3,23 \pm 0,06$  мкмоль/л) при одновременном снижении активности фермента супероксиддисмутазы ( $24,21 \pm 1,44$  усл.ед./мг белка/мин) и уменьшении соотношения восстановленные/окисленные формы глутатиона до  $5,1 \pm 0,26$  усл. ед. У больных псориазом по мере увеличения выраженности нарушений тиол-дисульфидного баланса зафиксированы более значительное ухудшение клинической картины и снижение качества жизни. Эти изменения характеризуют прогрессирование эндотелиальной дисфункции у данной категории пациентов.

**Выводы.** Формирование прогрессирования псориаза статистически значимо ассоциируется с низким функциональным потенциалом глутатионового звена антиокислительной системы и с невозможностью адекватного пополнения пула восстановленного глутатиона.

Так как оксидативный стресс возникает не только при избыточности активных форм кислорода, но и при недостаточности антиоксидантной системы, состояние защитных ферментов в патологически изменённом эпидермисе в динамике кожного процесса и патогенезе гипертонической болезни могут быть потенциальными терапевтическими мишенями.

### Патогенетичні ефекти плазмових тиолів у хворих на псориаз на тлі артеріальної гіпертензії

Г. І. Макурина

**Мета роботи** – вивчення особливостей метаболізму оксиду азоту та параметрів тиол-дисульфідного балансу при псориазі в пацієнтів із супутньою артеріальною гіпертензією.

**Матеріали та методи.** Вивчення тиол-дисульфідного балансу та метаболізму азоту здійснювали у 95 пацієнтів, яких поділили на 3 групи: I – псориаз і гіпертонічна хвороба (25 осіб); II – пацієнти тільки з псориазом (30 осіб) і III група – пацієнти тільки з гіпертонічною хворобою (40 осіб). Для оцінювання тяжкості псориазу використовували індекс Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Рівень відновленого й окисленого глутатіону у плазмі оцінювали флюорометрично з наступним розрахунком їх співвідношення.

**Результати.** Під час обстеження пацієнтів із поєднаною патологією псориаз і гіпертонічна хвороба у стадії прогресування захворювання виявлені вірогідно значущі зміни систем глутатіону та вільно-радикального окислення, що характеризуються зниженням вмісту відновленого глутатіону ( $16,5 \pm 0,48$  мкмоль/л) і збільшенням вмісту окисленого глутатіону ( $3,23 \pm 0,06$  мкмоль/л), при одночасному зниженні активності ферменту супероксиддисмутазу (СОД) ( $24,21 \pm 1,44$  ум.од./мг білка/хв) і зменшенні співвідношення відновлені/окислені форми глутатіону до  $5,1 \pm 0,26$  ум. од. У хворих на псориаз зі збільшенням виразності порушень тиол-дисульфідного балансу зафіксоване значне погіршення клінічної картини та зниження якості життя. Ці зміни характеризують прогресування ендотеліальної дисфункції в цій категорії пацієнтів.

**Висновки.** У пацієнтів із гіпертонічною хворобою зміни стану тиол-дисульфідної системи вірогідно мінімальні порівняно з групою пацієнтів тільки з псориазом і з коморбідною патологією. Формування прогресування псориазу статистично значуще асоціюється з низьким функціональним потенціалом глутатіонової ланки антиоксидантної системи та з неможливістю адекватного поповнення пула відновленого глутатіону.

Оскільки оксидативний стрес виникає не тільки при надлишку активних форм кисню, але й при недостатності антиоксидантної системи, стан захисних ферментів у патологічно зміненому епідермісі в динаміці шкірного процесу та патогенезі гіпертонічної хвороби можуть бути потенційними терапевтичними мішенями.

**Ключові слова:** оксид азоту, тиоли, псоріаз, гіпертонічна хвороба.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.** – 2016. – №3 (22). – С. 67–74

### Pathogenic effects of plasma thiols in patients with psoriasis on background of arterial hypertension

G. I. Makurina

**Objective:** to study the features of metabolism of nitric oxide and thiol-disulfide balance parameters in patients with psoriasis combined with essential hypertension.

**Materials and methods.** The study of thiol-disulfide balance and nitrogen metabolism were performed in 95 patients who were divided into 3 groups: Group I – psoriasis and hypertension – 25 people; II group – patients with psoriasis only – 30 and Group III – patients with hypertension only – 40 people. To assess psoriasis severity index we used Psoriasis Area and Severity Index (PASI). The level of reduced and oxidized glutathione in plasma was evaluated with fluorometric method with further calculating their ratio.

**Results.** In patients with hypertension status thiol-disulfide systems change were fairly minimal compared to a group of patients with psoriasis only and comorbid disorders. During examination the patients with combined pathology of psoriasis and essential hypertension in the progressive phase of the disease revealed significant changes in glutathione systems and free-radical oxidation, characterized by a significantly decrease in the content of reduced glutathione ( $16.5 \pm 0.48$  mmol/l) and increased content of oxidized glutathione ( $3.23 \pm 0.06$  mol/l), while reducing the activity of the enzyme superoxide dismutase ( $24.21 \pm 1.44$  conventional units /mg protein/min) and reduction ratio of the recovered / oxidized glutathione to  $5.1 \pm 0.26$  conventional units.

In patients with psoriasis with increasing severity of thiol-disulfide balance violations we recorded a significant deterioration in the clinical situation and reduced quality of life. These changes characterize the progression of endothelial dysfunction in these patients.

**Conclusion.** Formation of psoriasis progression was significantly associated with low functional capacity glutathione link of antioxidant system and with the inability to adequately replenish the pool of reduced glutathione.

Since oxidative stress arises not only when the redundancy of reactive oxygen forms, but also in the failure of the antioxidant system, the state of protective enzymes in the pathologically altered skin epidermis in the dynamics of the process and the pathogenesis of essential hypertension may be potential therapeutic targets.

**Key words:** Nitric Oxide, Thiols, Psoriasis, Hypertension.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2016; №3 (22): 67–74**

Исследования, проводимые в направлении изучения ключевых патогенетических механизмов развития и течения псориаза, не утратили своей актуальности и в настоящее время. На сегодняшний день распространённость псориатической болезни составляет от 3% до 10% в общей структуре заболеваний кожи; 0,1–3% всего населения земли страдает данной патологией, которая характеризуется многообразием клинических форм, наличием тяжёлых форм заболевания вплоть до инвалидизации пациентов [1]. Часто течение заболевания усугубляется социальной дезадаптацией человека, что влечёт за собой значительное ухудшение качества жизни и увеличение стоимости лечения [2].

В основе псориаза как хронического воспалительного иммуноопосредованного генетически обусловленного дерматоза лежит процесс усиленной пролиферации кератиноцитов и нарушение процессов кератинизации. Многие авторы считают, что основным моментом патогенеза псориаза является нарушение адаптационных и компенсаторных возможностей организма, а также нейроэндокринные нарушения. Системное воспаление, возникающее при псориатической болезни, стимулирует иммунологические и метаболические изменения, которые утяжеляют течение, а также способствуют развитию сопутствующих заболеваний, в частности таких, как гипертоническая болезнь. Воспалительный

процесс при псориазе сопровождается развитием сложных патофизиологических и патоиммунных механизмов, связанных с нарушениями кислородного режима кожи с вовлечением медиаторов воспаления и микроциркуляторного русла, повышением проницаемости сосудов и миграцией клеточных элементов крови, повреждением структур эпидермиса и дермы [3].

Первичные изменения в кератиноцитах эпидермиса запускают каскад патологических биохимических реакций с активным участием иммунной системы. Благодаря этому инициируются трансмиттерные первично-запрограммированные изменения в кератиноцитах, что в конечном итоге приводит к нарушению процессов пролиферации и дифференцировки, а также к развитию воспалительного процесса, который сопровождается миграцией нейтрофилов и макрофагов в очаг поражения. Основная функция этих клеток в повреждённой коже состоит в удалении омертвевших фрагментов тканей, клеток и чужеродных микроорганизмов в случае их наличия при инфицировании поражённого участка [4]. Функционирование нейтрофилов реализуется зачастую продукцией активных форм кислорода и оксида азота, но в то же время свободные радикалы способны приводить к повреждению и гибели клеток и тканей организма. При псориазе кератиноциты получают сигнал к гиперпролиферации при высвобождении Т-лимфоцитами различных

хемокинов и цитокинов (интерлейкинов, интерферонов, фактора некроза опухоли, хемокинов, факторов роста, матричной металлопротеиназы и других). Нейтрофилы являются потенциальным источником свободных радикалов. Макрофаги эффективно продуцируют супероксид-анион и NO-радикал с формированием высокореактивной молекулы пероксинитрита в процессе повреждения клеток кожи и эндотелия сосудов [5]. Ключевым фактором в данной ситуации будет поддержание тончайшего равновесия между физиологическими функциями активных форм кислорода и его повреждающими эффектами, а это зависит от резервных возможностей антиоксидантной системы.

Актуальным вопросом современной медицины является наличие у пациентов сочетанной патологии, такой как псориаз и гипертоническая болезнь (ГБ). Актуальность гипертонической болезни обусловлена в первую очередь широкой распространённостью данного заболевания, высокой летальностью, а социально-экономическую значимость терапии последствий поражения органов-мишеней при ГБ сложно переоценить [6].

Ведущую роль в патогенезе как псориаза, так и гипертонической болезни играют свободно-радикальные процессы, а смещение баланса в сторону окислительных процессов приводит к развитию оксидативного стресса, что находит своё отражение в гиперпродукции активных форм кислорода и недостаточном образовании ферментов антиоксидантной защиты. Защиту от повреждающего действия активных форм кислорода обеспечивают в первую очередь специальные антиоксидантные ферменты: супероксиддисмутаза, каталаза, ферменты системы глутатиона, основная часть которых сосредоточена в плазме и эритроцитах. Важным компонентом антиоксидантной системы является глутатион-зависимое звено: глутатионпероксидаза (ГПО), глутатионтрансфераза (ГТ), глутатионредуктаза (ГР) [7].

Неконтролируемая генерация активных форм кислорода и их производных вызывает повреждение белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран как клеток кожи при псориазе, так и сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. В процессе патогенетического развития данной коморбидной патологии именно протеины являются первичными основными мишенями активных форм кислорода, а не липиды и нуклеиновые кислоты. Окислительная модификация протеинов рассматривается как один из самых надёжных маркеров окислительного стресса, так как продукты окислительной модификации протеинов значительно стабильнее, чем продукты перекисного окисления липидов [8]. Окислительной модификации подвергаются практически все аминокислотные остатки, а это в свою очередь провоцирует образование внутримолекулярных и межмолекулярных сшивок, агрегацию и фрагментацию протеинов, изменение их гидрофобности, чувствительности к протеолизу. Все эти процессы значительно влияют на активность антиоксидантных ферментов, приводя иногда к их

полной инактивации. Сами же по себе окислительно-модифицированные протеины могут становиться дополнительным источником свободных радикалов, истощают внутриклеточные запасы антиоксидантов, в первую очередь глутатиона [9,10].

В последние годы значительное количество исследований связано с выяснением роли глутатиона в генной экспрессии, клеточной сигнализации, в регуляции апоптоза и других клеточных процессов, в контроле активности ферментов путём образования смешанных дисульфидов с глутатионом. Глутатион – это трипептид  $\gamma$ -глутамилцистеинглицин, который состоит из остатков глутаминовой кислоты, цистеина и глицина, выполняет важнейшую роль в жизнедеятельности всех клеток и организма в целом [11]. Активность глутатиона определяется наличием сульфгидрильной группы (SH) цистеина, за счёт которой глутатион легко вступает в реакции одно- и двухэлектронного окисления, тиол-дисульфидного обмена, алкилирования и ацилирования. Известно, что большинство функций глутатион выполняет в восстановленной форме [12–14].

Система глутатионового звена обладает незамеченным свойством предотвращать повреждение тканей организма активными формами кислорода, что составляет основу его цитопротекторного действия. В процессе защиты клеточных структур от свободных радикалов глутатион выступает донором электронов для пероксидаз. Одной из важных функций глутатиона является образование смешанных дисульфидов с протеинами, что, возможно, выступает в качестве дополнительных элементов регуляции биологических процессов.

В клетке большая часть глутатиона содержится в цитозоле и митохондриях, меньшая – в цитоплазматическом ретикулуме. В процессе метаболизма возникают восстановимые и невосстановимые потери глутатиона. Невосстановимые потери – превращение глутатиона в метаболиты, в которые он переходит под воздействием ферментов глутатионтрансферазы (ГТ) и  $\gamma$ -глутамилтрансферазы. Из этих метаболитов регенерация глутатиона невозможна. При восстановимых потерях глутатион переходит в окисленную форму (GSSG) и смешанные дисульфиды (GSSR). Реакции катализируют следующие ферменты: глутатионпероксидаза (ГПО), глутатионтрансфераза (ГТ), глутаредоксин, дегидроаскорбатредуктаза [15]. Образующийся при этом дисульфид глутатиона (GSSG) очень токсичен для биологических молекул, поскольку легко реагирует со свободными сульфгидрильными группами. Поэтому в большинстве клеток поддерживается высокое соотношение GSH/GSSG. Восстановление GSSG в GSH катализируется ферментом глутатионредуктазой. Для того чтобы противостоять повреждающему действию окислительного стресса, клетки обладают целым рядом антиоксидантных систем и репаративных ферментов, большинство из которых при нормальном росте экспрессируется на низком уровне [16].

Наряду с низкомолекулярными антиоксидантами, в клетках присутствуют ферменты, осуществляющие деградацию АФК. К ним относятся супероксиддисмутазы (SOD), каталазы и пероксидазы. Супероксиддисмутазы катализируют дисмутацию  $O_2$  с образованием  $H_2O_2$  и  $O_2$  и играют центральную роль в защите клеток от окислительного стресса. Удаляя супероксид, SOD защищают клетки от прямого повреждающего действия  $O_2$ , а также предохраняют их от непрямого токсичности  $O_2$ , предотвращая повышение внутриклеточного пула свободного железа и образование опасного  $OH$ » [17].

На сегодняшний день количество работ, посвящённых тематике анализа изменений системы оксида азота, антиоксидантной активности глутатиона и ферментов его метаболизма при такой коморбидной патологии, как псориаз (ПС) и гипертоническая болезнь, недостаточно, а многие вопросы остаются спорными и до конца не выясненными. В связи с этим актуальным представляется определение патогенетических механизмов метаболизма оксида азота и функционирования тиол-дисульфидной системы при такой сочетанной патологии, как гипертоническая и псориатическая болезнь.

#### **Цель работы**

Изучение особенностей метаболизма оксида азота и параметров тиол-дисульфидного баланса при псориазе у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией.

#### **Материалы и методы исследования**

Результаты данного исследования основаны на данных комплексного обследования и динамического наблюдения за 55 пациентами с ПС, которые находились на лечении в стационаре КУ «Запорожский областной кожно-венерологический клинический диспансер» ЗОС, из них 25 человек страдают артериальной гипертензией (АГ). Пациенты, страдающие ГБ II стадии (40 человек), были обследованы в кардиологическом отделении 7 городской больницы Запорожья. Для достоверности результатов в исследование брали пациентов, у которых артериальная гипертензия была представлена только гипертонической болезнью (ГБ) II стадии с уровнем гипертензии 1–3 степени различного кардиоваскулярного риска, без адекватной систематической антигипертензивной терапии. У всех больных, по данным комплексного клинико-anamnestического и инструментально-лабораторного обследования, отсутствовали данные, свидетельствующие о наличии хронических заболеваний почек или поражения почечных сосудов. Группы больных были сопоставимы по основным клинико-демографическим данным.

Диагноз псориаза устанавливали согласно «Адаптованій клінічній настанові» (2013) по диагностике и лечению псориаза. Диагноз гипертонической болезни устанавливали соответственно рекомендациям Ассоциации кардиологов Украины (2013). Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

Таким образом, пациенты были распределены на 3 группы: I группа – ПС+ГБ, 25 человек; II группа –

пациенты с ПС, 30 человек и III группа – пациенты с ГБ, 40 человек. В I и II группах поражение кожи у большинства больных носило распространённый характер. Для оценки тяжести псориаза использовали индекс Psoriasis Area and Severity Index (PASI), который является объективной клинической системой для определения площади поражённой поверхности тела и интенсивности основных симптомов дерматоза. При индексе PASI в пределах 10 устанавливается лёгкая степень, индекс PASI от 10 до 30 характеризует среднюю степень, индекс PASI больше или равен 30 – тяжёлая степень псориаза.

Всем пациентам I и II групп проводили стандартное лечение в условиях дерматологического стационара: они получали дезинтоксикационную, гипосенсибилизирующую терапию, гепатопротекторы, седативные препараты, витамины, при тяжёлых формах – цитостатики (метотрексат); физиотерапевтическое лечение; все больные получали топическую терапию. Больным I и III групп после обследования назначалась традиционная адекватная антигипертензивная терапия с персональным подбором лечения.

Флюорометрически оценивали в плазме уровень восстановленного (ГЛУв) и окисленного глутатиона (ГЛУо) с последующим расчётом их соотношения. Принцип метода основан на взаимодействии ортофталевого ангидрида с восстановленным глутатионом, в результате чего образуется флюоресцирующий комплекс, регистрирующийся флюорометрически.

Полученные исследуемые величины представлены в виде: выборочное среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего значения. Нормальность распределения оценивали по критериям Kolmogorov–Smirnov (D), Lilliefors и Shapiro–Wilk (W). В случае распределения, отличающегося от нормального, или анализа порядковых переменных использовали Mann-Whitney U для двух несвязанных выборок, для большего числа выборок – критерий Kruskal-Wallis H с дальнейшим сравнением по Games-Howell. Далее, с целью выявления прогностических факторов развития поражения кожи при ПС, мы использовали логистический регрессионный анализ с расчётом регрессионных коэффициентов, статистики Вальда,  $\chi^2$  и отношение шансов с 95% доверительным интервалом.

Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № АХХR712D833214FAN5) на кафедре медицинской информатики ЗГМУ, а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Достоверными считали различия при уровне значимости  $<0,05$ .

#### **Результаты и их обсуждение**

Полученные данные показали, что уровень восстановленного глутатиона у пациентов основной группы

уменьшался с возрастом. У больных ПС без ГБ рассматриваемый показатель оказался ниже, чем при ГБ без коморбидности на 25,81% ( $p < 0,05$ ), у лиц с ПС на фоне ГБ – на 40,61% ( $p < 0,05$ ) ниже (табл. 1). Разница между лицами с ГБ и без при ПС оказалась достоверной и составила 10,52% ( $p < 0,05$ ).

Уровень окисленного глутатиона имел тенденцию к увеличению, различия в сравнении с ГБ без ПС были достоверными, составив 30,24% ( $p < 0,05$ ) и 11,11% ( $p < 0,05$ ) соответственно у лиц с ПС на фоне и без ГБ. Соотношение ГЛУв/ГЛУо у больных с ПС было значительно ниже, чем при ГБ. Разница для пациентов с ПС без ГБ составила 45,51% ( $p < 0,05$ ), при наличии АГ – 37,87% ( $p < 0,05$ ). Между пациентами основной группы в зависимости от наличия или отсутствия АГ по отношению ГЛУв/ГЛУо была достоверной и составила 24,89% ( $p < 0,05$ ). Таким образом, у больных с ПС выявлены прогрессирующие нарушения со стороны метаболизма глутатиона и последующие изменения тиол-дисульфидного баланса, усугубляющиеся наличием АГ. Это сопровождалось достоверным уменьшением активности супероксиддисмутазы (СОД) при ПС на 13,08% ( $p < 0,05$ ) без ГБ и на 34,28% ( $p < 0,05$ ) при наличии ГБ в сравнении с пациентами без дерматологических проблем.

Далее, путём проведения логистической регрессии мы оценили качество получаемых моделей по показателю доли правильно распознанных случаев в таблицах классификации, коэффициентов детерминации модели, также рассчитывали уровень достоверности отдельно взятых коэффициентов. Выбирали наиболее содержательные с клинической точки зрения модели. После соответствующих расчётов оказалось, что низкий уровень соотношения восстановленных/окисленных форм менее 6 усл. ед. (относительный риск для этой когорты больных составил 6,57 из 95%ДИ (4,52; 8,71) достоверно увеличивает почти в 4,5 раза вероятность развития тяжёлой формы ПС согласно полученному соотношению шансов в сравнении с пациентами, у которых вышеуказанные показатели были в пределах нормы,  $p < 0,05$ . Оценка тестов Бреслоу–Дэя, Тарона и логарифм оценки позво-

ляют сохранить допущение о гомогенности соотношения шансов для весовых групп ( $p > 0,2$ ). Оценка общего отношения шансов Мантеля–Хензеля асимптоматично нормально распределена в предположении равенства 1,0 общего отношения шансов.

Эти факты статистически обоснованно указывают, что пациенты с низким уровнем SH-групп (менее 1 ммоль/г белка) при параллельной активации оксидативного стресса представляют собой группу риска по возникновению нейтропении на фоне химиотерапии РМЖ и требуют динамического наблюдения с индивидуальным подбором донаторов тиолов и препаратов с доказанным антиоксидантным эффектом.

Далее мы рассчитали 50 перцентиль всех значений соотношения ГЛУв/ГЛУо, которое составило 6 усл. ед. В таблице 2 приведены данные анализа индекса PASI и DLQI у обследованных лиц в зависимости от состояния тиол-дисульфидного баланса. При соотношении ГЛУв/ГЛУо ниже 6 отмечалось максимальное повышение PASI, составляя  $52,4 \pm 2,81$ , при этом разница с аналогичными данными лиц с более высоким соотношением ГЛУв/ГЛУо составила 42,1% ( $p < 0,05$ ). У пациентов с более высоким соотношением ГЛУв/ГЛУо разница DLQI составила 2,24 раза ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных с ПС по мере увеличения выраженности нарушений тиол-дисульфидного баланса зафиксированы более выраженное ухудшение клинической картины и снижение качества жизни. Такие изменения характеризуют прогрессирование эндотелиальной дисфункции у данной категории пациентов. Это позволяет заключить, что формирование прогрессирования ПС статистически значимо ассоциируется с низким функциональным потенциалом глутатионового звена антиокислительной системы и с невозможностью адекватного пополнения пула восстановленного глутатиона (нарушение метаболизма тиолов).

Важное значение в становлении и течении АГ имеют признаки повреждения эндотелия, выражающиеся в развитии воспаления и нарушения баланса между факторами, продуцируемыми эндотелиоцитами. Эндотелиальная дисфункция – многогранный процесс,

Таблица 1

## Изменения метаболизма глутатиона у обследованных лиц

Показатели	Больные с ПС		ГБ
	Без ГБ	С ГБ	
Восстановленный глутатион, мкмоль/л	18,44±0,49 (17,46–19,42)*	16,5±0,48 (15,48–17,38) * #	23,2±0,61 (16,21–26,3)
Окисленный глутатион, мкмоль/л	2,79±0,06 (2,68–2,91)*	3,23±0,06 (2,83–4,12)*	2,48±0,06 (2,31–2,99)
Соотношение восстан./окисл. форм, усл. ед.	6,79±0,23 (6,34–7,25)*	5,1±0,26 (5,23–6,3)*	9,36±0,19 (5,21–13,64)
СОД, усл.ед./мг белка/мин	32,58±1,63*	24,21±1,44 * #	36,84±1,09

Примечания: \* – различия с ГБ достоверны ( $p < 0,05$ ); # – различия по сравнению с группой ПС без ГБ достоверны ( $p < 0,05$ ).

Таблица 2

**Динамика индекса PASI и DLQI  
обследованных лиц с псориазом  
в зависимости от выраженности нарушения  
тиол-дисульфидного баланса**

Показатели	Больные с ПС	
	ГЛУв/ГЛУо > 6 усл. ед.	ГЛУв/ГЛУо < 6 усл. ед.
PASI,	22,8±1,03	32,4±2,81*
DLQI, балл	19,21±0,84	43,2±3,04*

*Примечание:* \* – отличия с группой с ГЛУв/ГЛУо > 6 усл. ед. статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

одним из ранних проявлений которого является нарушение биодоступности NO под влиянием такого фактора, как артериальная гипертензия. Среди различных функций эндотелий участвует в выработке антигенов иммунокомпетентными клетками и секретирует интерлейкина-1 – стимулятора Т-лимфоцитов. Увеличение концентрации IgG ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых осложнений, таких, как инфаркт миокарда [18].

Отмечен тропизм к сосудистой стенке при образовании иммунных комплексов у больных АГ с повышенной концентрацией IgA. Имеются данные об участии IgE-зависимых реакций в активации тромбоцитов, повышении их активности, развитии сосудистого спазма. Определённая роль в возникновении заболевания отводится аутоантителам (антиэндотелиальным, антинейтрофильным, против базальных мембран) и генетическим факторам (системы HLA), где иммуногенетическими маркерами становятся HLA-10A, HLA-B18, ДВВ1 [19]. В развитии патологического процесса значительная роль отводится цитокинам. Так, протеиназа-3 и миелопероксидаза экспрессируются на мембране нейтрофилов при стимуляции цитокинов (фактор некроза опухоли альфа, IL-6), являющихся посредниками межклеточных взаимодействий и поддерживающих местное воспаление в сосудистой стенке. Это позволяет предположить наличие вялотекущего воспаления сосудистой стенки, так как в развитии сердечно-сосудистых заболеваний отражаются многие процессы с вовлечением таких систем, как кровь с её гуморальными и клеточными элементами, кластерные варианты лимфоцитов с их распознающими механизмами (NK или CD16), активационным назначением (CD25 и CD8) и сигнальной системой (CD95-Fas) [20].

Формирование окислительного стресса при гипертензии связано как с деятельностью дыхательной цепи, так и активируемой АТФ НАДФ-оксидазой. В связи со способностью активных форм кислорода индуцировать, можно предполагать их участие в инициации наблюдаемой при АГ программированной гибели клеток органов-мишеней. По современным данным, гемодинамические нарушения относятся к основным индукторам апоптоза эндотелиоцитов *in vivo* наряду с окислительным стрессом и провоспалительными

цитокинами. Увеличение напряжённости иммунной системы, вероятно, приводит к ослаблению или потере контактов эндотелиальных клеток с базальной мембраной [21].

Проведённые исследования показали существование значительных нарушений свободно-радикального статуса у больных псориазом и гипертонической болезнью, что играет определяющую роль в этиопатогенезе этой сочетанной патологии. Дисбаланс про- и антиоксидантной систем является одним из факторов поддержания воспалительного процесса, вызывающего повреждение и гибель клеток кожи. Так как окислительный стресс возникает не только при избыточности АФК, но и при недостаточности антиоксидантной системы, состояние защитных ферментов в патологически изменённом эпидермисе в динамике кожного процесса и патогенезе гипертонической болезни может быть потенциальной терапевтической мишенью.

### Выводы

1. Наличие у обследованных пациентов такой изолированной патологии, как псориаз, вызывало умеренный сдвиг баланса тиол-дисульфидной системы в сторону окисленного глутатиона –  $2,79 \pm 0,06$  мкмоль/л при падении его восстановленных форм до  $18,44 \pm 0,49$  мкмоль/л, уменьшение активности супероксиддисмутазы до  $32,58 \pm 1,63$  усл. ед./мг белка/мин и снижение соотношения восстановленные/окисленные формы глутатиона до  $6,79 \pm 0,23$  усл. ед.

2. У пациентов с гипертонической болезнью изменения состояния тиол-дисульфидной системы были достоверно минимальными по сравнению с группой пациентов только с псориазом и с коморбидной патологией и составили: восстановленный глутатион –  $23,2 \pm 0,61$  мкмоль/л в противовес окисленному глутатиону –  $2,48 \pm 0,06$  мкмоль/л, активность супероксиддисмутазы –  $36,84 \pm 1,09$  усл. ед./мг белка/мин, а снижение соотношения восстановленные/окисленные формы глутатиона было на уровне  $9,36 \pm 0,19$  усл. ед.

3. У пациентов с сочетанной патологией псориаз и гипертоническая болезнь в прогрессирующей стадии заболевания выявлены достоверно значимые изменения систем глутатиона и свободно-радикального окисления, характеризующиеся снижением содержания восстановленного глутатиона ( $16,5 \pm 0,48$  мкмоль/л) и увеличением содержания окисленного глутатиона ( $3,23 \pm 0,06$  мкмоль/л) при одновременном снижении активности фермента супероксиддисмутазы ( $24,21 \pm 1,44$  усл. ед./мг белка/мин) и уменьшении соотношения восстановленные/окисленные формы глутатиона до  $5,1 \pm 0,26$  усл. ед.

**Перспективы дальнейших исследований.** Оптимизация коррекции метаболизма тиолов у больных с ПС, особенно при сопутствующей ГБ.

**Конфликт интересов:** отсутствует.

### Список литературы

- Dual inhibition of PI3K/Akt and mTOR by the Dietary Antioxidant Delphinidin Ameliorates Psoriatic Features In-vitro and in an Imiquimod-induced Psoriasis-like Disease in Mice / J.C. Chamcheu, V.M. Adhami, S. Esnault et al. // *Antioxid Redox Signal.* – 2016. – Jul 8.
- Грашин Р.А. Возможности использования показателей про- и антиоксидантной систем для оценки степени тяжести и характера течения псориаза / Р.А. Грашин, А.В. Полякова, И.Н. Теличко // Тез. науч. работ V Росс. научно-практич. конф. «Санкт-Петербургские дерматологические чтения». – СПб., 2011. – С. 43.
- Subclinical cardiovascular disease and it's improvement after long-term TNF- $\alpha$  inhibitor therapy in severe psoriatic patients / E. Herédi, J. Végh, L. Pogácsás et al. // *J Eur Acad Dermatol Venereol.* – 2016. – Jul 9.
- Полякова А.В. Про- и антиоксидантные процессы у больных вульгарным псориазом и их роль в оценке тяжести и характера течения болезни / А.В. Полякова, И.Н. Теличко, Р.А. Грашин // Второй конгресс Евро-Азиатской Ассоциации дерматовенерологов : тезисы конференции. – М., 2012. – С. 138.
- Multiple autoimmune syndromes associated with psoriasis: a rare clinical presentation / S. Masood, S. Sajid, A. Jafferani et al. // *Oman Med J.* – 2014. – №2. – С. 130-1.
- Armstrong E.J. Lipoprotein Metabolism and Inflammation in Patients With Psoriasis / E.J. Armstrong, J.G. Krueger // *Am J Cardiol.* – 2016. – May 29.
- Бараховская Т.В. Возможности антиоксидантной терапии при полиморбидности в гериатрии / Т.В. Бараховская, Н.В. Верлан, Л.С. Колесниченко // II Практическая гериатрия: материалы конф. – Иркутск, 2010. – С. 17–19.
- Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант-реактивный элемент / В.В. Ляхович, В.А. Вавилин, Н.К. Зенков, Е.Б. Меньшикова // *Биохимия.* – 2006. – Т. 71. – №9. – С. 1183–1197.
- Therapeutic elimination of the type 1 interferon receptor for treating psoriatic skin inflammation / J. Gui, M. Gober, X. Yang et al. // *J Invest Dermatol.* – 2016. – Jun 28.
- Кулинский В.И. Система глутатиона I. Синтез, транспорт глутатионтрансферазы, глутатионпероксидазы / В.И. Кулинский, Л.С. Колесниченко // *Биомедицинская химия.* – 2009. – Т. 55. – №3. – С. 255–277.
- Exploring the color feature power for psoriasis risk stratification and classification: A data mining paradigm / V.K. Shrivastava, N.D. Londhe, R.S. Sonawane et al. // *Comput Biol Med.* – 2015. – Vol. 65. – P. 54–68.
- О роли активации свободнорадикального окисления в структурной и функциональной дезорганизации биосистем в условиях патологии / Н.П. Чеснокова и др. // *Успехи современного естествознания.* – 2008. – Т. 128. – №3.1. – С. 25–34.
- Campra M. An overview of developing TNF- $\alpha$  targeted therapy for the treatment of psoriasis / M. Campra, C. Ryan, A. Menter // *Expert Opin Investig Drugs.* – 2015. – Vol. 24(10). – P. 1343–54.
- Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е.Б. Меньшикова и др. – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
- Characterization of the abnormal lipid profile in Chinese patients with psoriasis / X. Pang, K. Lin, P. Zhang et al. // *nt J Clin Exp Pathol.* – 2015. – Vol. 8(11). – P. 15280-4.
- Школьникова Т.В. Белки острой фазы воспаления в сыворотке крови больных псориазом / Т.В. Школьникова, В.Н. Зорина, Н.Г. Короткий // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* – 2012. – №6. – С. 36–38.
- Донцова Е.В. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты крови у больных псориазом и метаболическим синдромом / Е.В. Донцова // *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* – 2012. – Т. 22. – №11. – С. 95–98.
- Davis S.A. Combination therapy for psoriasis in the United States / S.A. Davis, S.R. Feldman // *J Drugs Dermatol.* – 2013. – Vol. 5. – P. 546-50.
- Survival rate of antitumour necrosis factor- $\alpha$  treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study / M. Esposito, P. Gisondi, N. Cassano et al. // *Br J Dermatol.* – 2013. – Vol. 169(3). – P. 666–72.
- van den Reek J.M. Satisfaction of treatment with biologics is high in psoriasis: results from the Bio-CAPTURE network / J.M. van den Reek, P.P. van Lüumig, M.E. Otero et al. // *Br J Dermatol.* – 2014. – Vol. 170(5). – P. 1158–65.
- Twiss J. Comparing the impact of psoriasis and atopic dermatitis on quality of life: co-calibration of the PSORIQL and QoLIAD / J. Twiss, S.P. McKenna // *Qual Life Res.* – 2015. – Vol. 24(1). – P. 105–13.

### References

- Chamcheu, J. C., Adhami, V. M., Esnault, S., Sechi, M., Siddiqui, I. A., Satyshur, K. A., et al. (2016) Dual inhibition of PI3K/Akt and mTOR by the Dietary Antioxidant Delphinidin Ameliorates Psoriatic Features In-vitro and in an Imiquimod-induced Psoriasis-like Disease in Mice. *Antioxid Redox Signal.*
- Grashin, P. A., Polyakova, A. B., & Telichko, I. N. (2011) Vozmozhnosti ispol'zovaniya pokazatelej pro- i antioksidantnoj sistem dlya ocenki stepeni tyazhesti i kharaktera techeniya psoriaza [The possibility of using indicators of pro- and antioxidant systems to assess the severity and nature of the flow in psoriasis]. *Sankt-Peterburgskie dermatologicheskie chteniya Abstracts of Papers of the 5th Russian scientific-practical conference*, (P. 43). Saint Petersburg. [in Russian].
- Herédi, E., Végh, J., Pogácsás, L., Gáspár, K., Varga, J., Kincse, G., et al. (2016) Subclinical cardiovascular disease and it's improvement after long-term TNF- $\alpha$  inhibitor therapy in severe psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* doi: 10.1111/jdv.13649.
- Polyakova, A. B., Telichko, I. N., & Grashin, P. A. (2012) Pro- i antioksidantnye processy u bol'nykh vul'garnym psoriazom i ikh rol' v ocenke tyazhesti i kharaktera techeniya bolezni [Pro- and antioxidant processes in patients with psoriasis vulgaris and their role in assessing the gravity and nature of the disease]. Abstracts of Papers of the second congress of the Euro-Asian Association of dermatologists, (Vol. 138). Moscow. [in Russian].
- Masood, S., Sajid, S., Jafferani, A., Tabassum, S., & Ansar, S. (2014) Multiple autoimmune syndromes associated with psoriasis: a rare clinical presentation. *Oman Med J.*, 29(2), 130-1. doi: 10.5001/omj.2014.31.
- Armstrong, E. J., & Krueger, J. G. (2016) Lipoprotein Metabolism and Inflammation in Patients With Psoriasis. *Am J Cardiol.* doi: 10.1016/j.amjcard.2016.05.060.
- Barakhovskaya, T. V., Verlan, N. V., & Kolesnichenko, L. S. (2010) Vozmozhnosti antioksidantnoj terapii pri polimorbidnosti v geriatrii [Features of antioxidant therapy of polymorbidity in geriatrics] *Prakticheskaya geriatriya. Proceedings of the Conference*, (P. 17–19). Irkutsk. [in Russian].
- Lyakhovich, V. V., Vavilin, V. A., Zenkov, N. K., & Mentshikova, E. B. (2006) Aktivnaya zashchita pri okislitel'nom stresse. Antioksidant-reaktivnyy e'lement [Active defense under oxidative stress. The antioxidant responsive element]. *Biokhimiya*, 71(9), 1183–1197. [in Russian].
- Gui, J., Gober, M., Yang, X., Katlinski, K. V., Marshall, C. M., Sharma, M., et al. (2016) Therapeutic elimination of the type 1 interferon receptor for treating psoriatic skin inflammation. *J Invest Dermatol.* doi: 10.1016/j.jid.2016.06.608.

10. Kulinskij, V. I., & Kolesnichenko, L. S. (2009) Sistema glutaciona I. Sintez, transport glutationtransferazy, glutationperoksidazy [The glutathione system. II. Other enzymes, thiol-disulfide metabolism, inflammation, and immunity, functions]. *Biomedicinskaya khimiya*, 55(3), 255–277. [in Russian].
11. Shrivastava, V. K., Londhe, N. D., Sonawane, R. S., & Suri, J. S. (2015) Exploring the color feature power for psoriasis risk stratification and classification: A data mining paradigm. *Comput Biol Med.*, 65, 54–68. doi: 10.1016/j.compbiomed.2015.07.021.
12. Chesnokova, N. P., et al. (2008) O roli aktivacii svobodnoradikal'nogo okisleniya v strukturnoj i funkcional'noj dezorganizacii biosistem v usloviyakh patologii [The role of the activation of free radical oxidation in the structural and functional disorganization biosystems in terms of pathology]. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*, 128(3.1), 25–34. [in Russian].
13. Campa, M., Ryan, C., & Menter, A. (2015) An overview of developing TNF- $\alpha$  targeted therapy for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs.*, 24(10), 1343–54. doi: 10.1517/13543784.2015.1076793.
14. Men'shikova, E. B., Zenkov, N. K., Lankin, I V., Bondar', Z. A., & Trufakin, V. A. (2008) *Okislitel'nyj stress. Patologicheskie sostoyaniya i zbolevaniya [Oxidative stress. Pathological conditions and diseases]*. Novosibirsk: APTA. [in Russian].
15. Pang, X., Lin, K., Zhang, P., Liu, W., Zhang, P., & Zhu, S. (2015) Characterization of the abnormal lipid profile in Chinese patients with psoriasis. *J Clin Exp Pathol.*, 8(11), 15280-4.
16. Shkolnikova, T. V., Zorina, V. N., Korotky, N. G., Zorina, R. M., Burdina, A. V., & Konyakhina, I. G. (2012) Belki ostroj fazy vospaleniya v syvorotke krovi bol'nykh psoriazom [Acute phase proteins in the sera of psoriasis patients]. *Rossijskij zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznej*, 6, 36–38. [in Russian].
17. Doncova, E. V. (2013) Sostoyanie sistemy perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoj zashchity krovi u bol'nykh psoriazom i metabolicheskim sindromom [System Status of lipid peroxidation and antioxidant protection in the blood of patients with psoriasis and the metabolic syndrome] *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Medicina. Farmaciya*, 22(11), 95–98. [in Russian].
18. Davis, S. A., & Feldman, S. R. (2013) Combination therapy for psoriasis in the United States. *J Drugs Dermatol.*, 12(5), 546–50.
19. Esposito, M., Gisondi, P., Cassano, N., Ferrucci, G., Del Giglio, M., Loconsole, F., et al. (2013) Survival rate of antitumour necrosis factor- $\alpha$  treatments for psoriasis in routine dermatological practice: a multicentre observational study. *Br J Dermatol.*, 169(3), 666–72. doi: 10.1111/bjd.12422.
20. van den Reek, J. M., van Lüumig, P. P., Otero, M. E., Zweegers, J., van de Kerkhof, P. C., Ossenkoppele, P. M., et al. (2014) Satisfaction of treatment with biologics is high in psoriasis: results from the Bio-CAPTURE network. *Br J Dermatol.*, 170(5), 1158–65. doi: 10.1111/bjd.12862.
21. Twiss, J., & McKenna, S. P. (2015) Comparing the impact of psoriasis and atopic dermatitis on quality of life: co-calibration of the PSORIQoL and QoLIAD. *Qual Life Res.*, 24(1), 105–13. doi: 10.1007/s11136-014-0630-y.

**Сведения об авторе:**

Макурина Г. И., канд. мед. наук, доцент каф. дерматовенерологии и косметологии с курсом дерматовенерологии и эстетической медицины ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: makurina.g@yandex.ua.

**Відомості про автора:**

Макурина Г. І., канд. мед. наук, доцент каф. дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології та естетичної медицини ФПО, Запорізький державний медичний університет, E-mail: makurina.g@yandex.ua.

**Information about author:**

Makurina G. I., Ph.D., Associate Professor, the Department of Dermatovenereology and Cosmetology with the Course of Aesthetic Medicine of Post-graduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: makurina.g@yandex.ua.

Надійшла в редакцію 01.09.2016 р.