

© Макурина Г.И.

УДК 616.517: 577.121:612.127.4

Макурина Г.И.

НИТРОЗИРУЮЩИЙ СТРЕСС ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Запорожский государственный медицинский университет (г. Запорожье)

cardiology@mail.ru

Данная работа является фрагментом комплексной темы кафедры дерматовенерологии и косметологии с циклом эстетической медицины факультета последиplomного образования Запорожского государственного медицинского университета «Розробка методів терапії та профілактики рецидивів хронічних дерматозів та хвороб, що передаються статевим шляхом із урахуванням особливостей гомеостазу хворих та супутньої патології», № государственной регистрации 0113U000800.

Вступление. За последние годы проведено много исследований, посвященных изучению связи псориазической болезни (ПБ) с хроническими воспалительными заболеваниями различных систем организма, которые протекают на фоне эндогенной интоксикации и нарушения структуры и функции соединительной ткани [4, 9]. При этом важно отметить, что убедительных доказательств механизмов формирования дерматоза до сих пор не существует. Общеизвестным считается факт, что формирование системного воспалительного процесса при псориазе зависит от тканевых метаболических нарушений и протекает при активном участии иммунной системы [9].

Патологический процесс в коже у пациентов, страдающих ПБ, развивается, по мнению многих авторов, первоначально в дерме, а затем – в эпидермисе. Сосудистый компонент у больных псориазом во многом связан с дисфункцией эндотелия, которая проявляется снижением секреции оксида азота (NO) и повышением секреции вазоконстрикторов (эндотелина-1, пероксинитрита и др.) [11]. Известно, что эндотелиальные клетки полифункциональны: участвуют в синтезе антикоагулянтов, регуляторов фибринолиза, протромбогенных веществ, продуцируют компоненты внеклеточного матрикса, регулируют сосудистый тонус, участвуют в воспалительных реакциях иммунного ответа, синтезе цитокинов, хемокинов, регулируют рост клеток. Расположение клеток эндотелия на границе между циркулирующей кровью и тканями делает их наиболее уязвимыми для воздействия различных патогенных факторов, находящихся в системном и тканевом кровотоке [5]. В результате изменения ряда параметров среды, окружающей эндотелиальные клетки (физических, химических и гуморальных), эндотелиоциты начинают вырабатывать соответствующие биологически активные вещества, поддерживающие тонус миоцитов, сохраняющие неадгезивность интимы, регулирующие воспалительные и иммунные процессы в сосудистой стенке. В норме биоактивные

вещества синтезируются эндотелием в пропорциях, оптимальных для регуляции тонуса сосудов и ауто-регуляции кровотока, а также реологических свойств крови и межклеточных взаимодействий. Однако при некоторых патологических состояниях баланс выработки веществ нарушается, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции [1].

Имеются также сведения относительно роли оксида азота в качестве активного участника развития воспалительных реакций, которые экспрессируются при действии экзогенных и эндогенных медиаторов (фактора некроза опухоли, ИЛ-4 и др.). По данным J. Каггри и соавторов, начальные стадии патогенеза псориаза, как правило, сопровождаются компенсаторным увеличением эндогенного синтеза NO [8, 12]. Предполагается, что гиперпродукция или дефицит NO, возникающие как результат действия медиаторов воспаления, цитокинов, экзо- и эндотоксинов, могут превратить изменения NO из элемента адаптации в элемент патогенеза развития псориазической болезни [14].

Аминокислота L-тирозин в организме человека является антиоксидантом, входит в состав белков и ферментов и, кроме того, является предшественником адреналина, норадреналина, дофамина и других биологически активных веществ, входит в состав почти всех белков, в частности пепсина и инсулина. При воздействии свободных радикалов на свободный тирозин или тирозин, содержащийся в составе белков, происходит его окисление, в результате являются производные – маркеры процесса окисления белков (3-хлортирозин, 3-НТ, 3,5-дихлортирозин, дитиозин и некоторые другие [7]). Пероксинитрит представляет собой одно из немногих реактивных химических соединений, способных превращать тирозин в нитротирозин (НТ). В условиях ослабления антиоксидантной защиты повреждающие свойства пероксинитрита становятся еще более значимыми. Известно, что НТ может образовываться как при участии гемма, так и некоторых металлов [15]. Таким образом, НТ является маркером воспаления и синтеза NO. Он образуется с участием активных метаболитов NO. Образованием НТ завершается утилизация пероксинитрита в ходе метаболических процессов, поэтому определение его концентрации в плазме может быть использовано в качестве показателя NO-зависимых повреждений в организме. При нормально протекающих метаболических процессах в плазме присутствуют низкие, неопределяемые уровни НТ.

Утрата оксидом азота своей биологической активности и антипролиферативных свойств, происходит после соединения (\bullet NO) с супероксид анионом. Образовавшийся пероксинитрит повреждает клетки путем нитрирования белков. Нитрирование, в свою очередь, подавляет работу калиевых каналов, ответственных за вазорелаксацию. Кроме того, пероксинитрит способен повреждать ДНК, стимулируя тем самым активацию нуклеарного фермента поли(АДФ-рибозы)-полимеразы (PARP). В результате активности этой полимеразы истощаются внутриклеточные запасы NAD⁺, понижается уровень гликолиза, замедляется транспорт электронов и образование АТФ. PARP может блокировать активность глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназы, что приводит к усугублению эндотелиальной дисфункции и развитию осложнений [10].

Расходование физиологически значимого NO на образование пероксинитрита повреждает синтазу оксида азота (NOS), в результате чего фермент теряет сопряженность и становится неспособным переносить электроны к L-аргинуину для образования оксида азота, но переносит их к молекулярному кислороду (образуется гидроксила радикал \bullet OH). В условиях окислительного стресса выработка и функция NO нарушается также благодаря стимулированному ЛПНП синтезу кавеолина-1, который подавляет образование NO путем инактивации eNOS [16]. Таким образом, даже незначительное количество кислородных радикалов вызывает стремительное увеличение их содержания в тканях, что способствует прогрессированию системного воспалительного процесса и может существенно отягощать течение ПБ.

Несмотря на доказанную информативность определения концентрации НТ в крови при различных заболеваниях, практически отсутствуют работы по изучению этого показателя при ПБ в сочетании с ГБ [3]. Четко не сформулирована роль НТ в патогенезе формирования АГ при ПБ, неясным остается его значение как маркера активности и предиктора тяжести течения этих заболеваний в указанном сочетании. Более того, не изучена связь именно сывороточных концентраций НТ и клинических проявлений дерматоза. Практически отсутствуют сведения о динамике этих маркеров в зависимости от показателей качества жизни, длительности и характера прогрессирования ПБ в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ).

Цель исследования: оценить клинико-диагностическое и прогностическое значение гипернитротирозинемии у больных псориазической болезнью в сочетании с гипертонической болезнью в зависимости от клинических особенностей заболевания.

Объект и методы исследования. Результаты настоящего исследования основаны на данных комплексного обследования и динамического наблюдения за 53 пациентами с ПБ (27 из которых имели сопутствующую ГБ II стадии) и 49 больными ГБ II стадии. Больные были распределены на 3 группы: I группа – пациенты с ПБ+ГБ – 27 человек, возраст колебался от 24 до 74 лет, 16 мужчин и 11 женщин, длительность ПБ и ГБ $4,18 \pm 0,74$ и $7,31 \pm 0,93$ года, соответственно; II группа – пациенты с ПБ – 26 человек, возраст колебался от 19 до 60 лет, 7 мужчин и 19,

женщин, длительность ПБ $3,94 \pm 0,51$ года; III группа – пациенты с ГБ – 49 человек (возраст колебался от 30 до 75 лет), 13 мужчин и 36 женщин, длительность ГБ $7,96 \pm 1,04$ года. Все пациенты II и III групп имели II стадию ГБ с уровнем артериальной гипертензии I-II степени, различного кардиоваскулярного риска, без адекватной систематической антигипертензивной терапии, у которых в результате комплексного клинико-anamnestического и инструментально-лабораторного обследования отсутствовали данные, свидетельствующие о вторичном характере гипертензии. Группы больных были сопоставимы по основным клинико-демографическим данным. Все обследованные выразили письменное согласие на участие в проведении исследования.

В I и II группах поражение кожи у 2/3 больных носило распространенный характер. У большинства больных I группы (73,1%) отмечались многократные рецидивы в течение года, в отличие от пациентов II группы (25,9%). Анамнестически установлена отягощенная наследственность по псориазу у 6 пациентов II группы и у 4 больных I группы. Зимний тип псориаза установлен у 11 больных (40,7%) I группы (у 12 (46,2%) – II группы), летний – у 2 (7,5%) и 2 (7,6%), соответственно, недифференцированный – у 14 (51,8%) и 12 (46,2%).

Аким образом, вульгарный псориаз (каплевидный, нумулярный, бляшечный, включая бляшечно-себорейный) диагностирован у 6 пациентов (22,2%) I группы и 17 (65,4%) – II группы, ладонно-подошвенный псориаз – у 1 пациента (3,9%) II группы. Следует отметить тот факт, что у пациентов I группы в значительной части случаев наблюдалась более яркая клиника псориаза, проявляющаяся в виде наличия у них более инфильтрированных, экссудативных папул, с наличием на их поверхности не только характерных для ПБ чешуек, но и серозно-геморрагических корок. Подчеркивая специфический для этой группы характер течения бляшечного псориаза, мы выделили также отдельно эту категорию пациентов для сравнения в обеих группах, так в первой группе их количество в 2,3 раза (25,9% против 11,5%; $p < 0,05$) превосходит количество пациентов во II группе. Диффузный вариант течения псориаза отмечен у 2 больных (7,4%) I группы и 2 (7,7%) – II группы. Пустулезный псориаз установлен лишь у 1 пациента (3,7%) I группы. Среди пациентов основной группы достоверно в 3,2 раза преобладала одна из самых тяжелых форм псориаза – артропатическая (37,1% против 11,5%; $p < 0,05$) на фоне высокой частоты онихопатии (81,5% против 69,2%; $p < 0,05$), являющейся предиктором тяжести псориаза.

Степень риска кардиоваскулярных осложнений в I и III группах оценена как: очень высокая у 6 (23,1%) – I группы и 17 (34,7%) – III группы, средняя – у 12 (44,4%) и 14 (28,6%), соответственно, и высокая – у 9 (33,3%) и 18 (36,7%).

Для оценки степени тяжести ПБ использовался Psoriasis Area and Severity Index (индекс PASI), который является объективной клинической системой, с помощью которой определяли площадь пораженной поверхности тела и интенсивность основных симптомов. Для оценки качества жизни пациентов определялся дерматологический индекс качества жизни

путем заполнения анкеты-опросника The Dermatology Life Quality Index (DLQI).

На основании осмотра и подсчета индекса PASI, его интервал составил от 18,9 до 67,5 баллов (в среднем $30,0 \pm 2,9$). В I группе легкое течение псориаза не наблюдалось, среднетяжелое – у 14 (51,8%), тяжелое – у 13 (48,1%), во II группе аналогичные показатели составили 2 (7,7%), 18 (69,2%) и 6 (23,1%).

Всем пациентам с псориазом проводили стандартное лечение в условиях дерматологического стационара. Они получали дезинтоксикационную, гипосенсибилизирующую терапию, гепатопротекторы, витамины, цитостатики (метотрексат), физиотерапевтическое лечение, наружную терапию. Больным с ГБ и в сочетании с ПБ после обследования назначалась традиционная адекватная антигипертензивная терапия с персональным подбором патогенетически обоснованного лечения.

Определение НТ в сыворотке крови проводили методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора фирмы Нусult biotech (Нидерланды) согласно инструкции к набору в условиях *in vitro*. Принцип метода заключался в том, что после предварительной инкубации образцов и стандартов с биотинилированными трассирующими антителами происходила фиксация изучаемого антигена моноклональным антителом, нанесенным на дно микролунок. Несвязавшиеся компоненты сыворотки удаляли промыванием. Последующая инкубация со стрептавидин-пероксидазным конъюгатом сопровождалась образованием комплекса типа «сэндвич». Связанная стрептавидин-пероксидаза реагировала с ТМБ-субстратом, формируя синюю окраску реакционной смеси. Реакцию останавливали добавлением щавелевой кислоты. Поглощение при 450 нм измеряли спектрофотометрически. Калибровочная кривая была получена путем составления графика абсорбций известных стандартов НТ. Изучаемые образцы обрабатывались поэтапно аналогично стандартам. Концентрация НТ выражалась в нмоль/мл. Определение ФНО- α в сыворотке крови проводили методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов фирмы Bender MedSystems GmbH, (Австрия) согласно инструкции к наборам в условиях *in vitro*. Высокая чувствительность и точность определения была обусловлена специфичным связыванием антигенов с соответствующими антителами, иммобилизованными на дне микролунок, обеспечивая захват белка-мишени. Захваченный белок обнаруживался с помощью биотинилированных антител. Амплификация генерируемого сигнала осуществлялась с помощью фермента пероксидазы хрена (HRP) с последующим колориметрическим определением при длине волны 450 нм. Интенсивность окраски, развившейся после инкубации с тетраметилбензидиновым (ТМБ)-субстратом была пропорциональна количеству антигена в образце. Для количественного определения содержания ФНО- α образцах сыворотке крови использовали соответствующие стандартные кривые. Результаты количественного определения ФНО- α выражались в пг/мл. Все ИФА-методики проводили с использованием полнопланшетного полуавтомати-

ческого иммуноферментного анализатора «Digiscan SA 400» производства фирмы Asys Hitech (Австрия, зав. № 70384) в Центральной научно-исследовательской лаборатории Запорожского государственного медицинского университета.

Для нормальности распределения данных проводили согласно критериев Shapiro-Wilk (W). При необходимости использовали непараметрические методы анализа данных. Результаты представлены в виде среднего и стандартной ошибки репрезентативности выборочного среднего значения. В случае распределения, отличающегося от нормального, или анализа порядковых переменных использовали U-критерий Mann-Whitney для 2-х несвязанных выборок. Для оценки удельного значения влияния фактора, лежащего в основе группировки, среди совокупности других факторов, воздействующих на результативный признак, при проведении дисперсионного анализа, выполняли расчет коэффициента детерминации (η^2). Оценка степени взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественных шкалах, осуществлялась с помощью коэффициента ранговой корреляции Pearson (r) или R. Spearman (R), в зависимости от характера распределения переменных. Оценку достоверности коэффициентов корреляции проводили, сравнивая рассчитанные коэффициенты с критическими (исходя из свойств коэффициентов корреляции и степеней свободы). Сравнение групп по качественному признаку, а также при исследовании частот встречаемости показателей, проводили при помощи критерия χ^2 с анализом таблиц сопряженности. Результаты исследования обработаны с применением статистического пакета лицензионной программы «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5), а также «SPSS 16.0», «Microsoft Excel 2003». Отдельные статистические процедуры и алгоритмы реализованы в виде специально написанных макросов в соответствующих программах. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение.

Анализ полученных данных показал, что зависимость НТ от стадии ПБ оказалась статистически недостоверной. Так, при прогрессирующей стадии ПБ уровень НТ составил $13,93 \pm 3,7$ нмоль/мл, стационарной – $16,3 \pm 2,7$ нмоль/мл, хотя и наблюдалась тенденция к более высоким значениям НТ при стационарной стадии заболевания. В то же время наиболее высокие значения НТ наблюдались в группе пациентов с летним типом ПБ (табл. 1).

Таблица 1
Концентрационные значения НТ
в зависимости от типа ПБ

Показатель	Зимний (n=17)	Летний (n=5)	Недифференцированный (n=17)
Нитротирозин, нмоль/мл	$7,98 \pm 1,69$ (4,59-11,36)	$18,1 \pm 7,7$ (2,7-33,5)	$9,37 \pm 1,59$ (6,19-12,55)

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с группой с ПБ.

При этом длительность патологического процесса оказывала существенное влияние на уровень НТ у этих пациентов (F значение Фишера составило 8,91 при $p < 0,05$).

Концентрационные значения НТ у обследованных в группах пациентов представлены в **таблице 2**.

Таблица 2
Концентрационные значения НТ у обследованных лиц

Показатель	Больные псориазом в сочетании с ГБ (n=27)	Больные псориазом (n=26)	Больные ГБ (n=49)
Нитротирозин, нмоль/мл	18,21±2,80 (10,61-21,8)* #	12,55±1,63 (7,29-17,81)#	8,38±0,77 (6,84-9,91)*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с группой пациентов с ПБ; # – $p < 0,05$ при сравнении с группой с ГБ.

Анализ проведенных исследований в зависимости от наличия или отсутствия ГБ, показал, что в группе больных с ПБ и ГБ уровень НТ был максимальный, составляя 18,21±2,8 нмоль/мл, что на 45,1% ($p < 0,05$) статистически значимо оказался выше, чем у лиц только с ПБ и на 117,3% ($p < 0,05$) превосходил показатели группы больных с ГБ. В тоже время, у больных лишь ПБ уровень этого маркера нитрозирующего стресса был выше на 33,23% ($p < 0,05$) при сопоставлении с пациентами группы ГБ. Это свидетельствует о наибольшей окислительной деструкции оксида азота у пациентов при сочетании ПБ и ГБ.

Для оценки взаимосвязи НТ и параметров напряженности иммунитета в зависимости от уровня цитокинов, мы провели корреляционный ранговый анализ по R. Spearman (R) в каждой из отдельных подгрупп. Рассчитанная оценка степени взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественных шкалах согласно представленной корреляционной матрицы (**табл. 3**) и данных коэффициентов корреляции, оказалась наиболее тесно и статистически значимой у пациентов с ПБ при наличии ГБ и свидетельствовала о наличии прямой взаимозависимости активности ФНО и уровня НТ в сыворотке крови у этих больных. В двух других группах взаимозависимость также была достоверная, но менее статистически значима и менее выраженная.

Таблица 3
Корреляционная матрица зависимости ФНО и НТ по группам больных

Показатели	Коэффициент корреляции Rs (Spearman)
ПБ	+0,52*
ГБ	+0,33*
ПБ+ГБ	+0,76**

Примечание: * – статистическая значимость коэффициента корреляции Rs ($p < 0,05$); ** – статистическая значимость коэффициента корреляции Rs ($p < 0,01$).

Для оценки взаимосвязи клинических особенностей ПБ и уровня НТ, мы изучали индекс PASI. В соответствующем дисперсионном комплексе, согласно полученным данным, величина НТ достоверно определяла около 43% вариации значений интегрального показателя PASI при $\eta_s = 0,6$ и $F = 24,32$, указывая на прямую взаимосвязь между степенью распространенности / тяжести ПБ и показателями НТ, как продукта нитрования тирозина, осуществляемого с участием реактивных форм азота. Оценка тесноты связи результативного и группировочного признаков посредством расчета эмпирического корреляционного отношения, которое составило для рассматриваемого маркера NO-зависимого оксидативного стресса 0,65, указывает на наличие достаточно тесной статистически значимой взаимосвязи между изучаемыми параметрами у больных с ПБ. Полученные данные свидетельствуют о том, что более частое (25,9% в I группе и 11,5% во II группе) развитие эксудативных форм ПБ ассоциируется с закономерной активацией свободно-радикального окисления с повышением плазменной концентрации НТ и параллельным дальнейшим изменением цитокинового «каскада».

Оценку ассоциации между наличием нарушения когнитивных функций (согласно данным индекса качества жизни больных с заболеваниями кожи ДИКЖ) и частотой регистрации гипернитротирозинемии (верхний центильный диапазон – выше 90 перцентилля), мы провели при помощи критерия хи-квадрат (χ^2) с анализом таблиц сопряженности. Полученные данные показали, что в подгруппе больных с анкетным показателем ДИКЖ более 17 баллов выявлялось статистически значимо большее количество больных с повышенным уровнем НТ (более 10 нмоль/мл), чем в подгруппе пациентов с менее выраженным влиянием ПБ на повседневную жизнедеятельность пациента, основанной на его субъективных ощущениях вследствие ПБ ($\chi^2 = 12,7$, $p < 0,01$), что позволяет использовать показатель гипернитротирозинемии также в качестве прогностического предиктора физической, психологической, эмоциональной и социальной неудовлетворенности пациента при ПБ.

Полученные данные имеют отражение в мировой литературе. Так у больных ПБ, особенно при сочетании с АГ, определялась дисфункция эндотелия, вероятно, связанная с нарушением активности окислительного метаболизма L-аргинина, проявляющаяся снижением биодоступности NO и высоким уровнем его инактивации, состоянием оксидативного стресса и нарушением антиоксидантного состояния [2].

Учитывая то обстоятельство, что побочным продуктом нитроксилирования биосубстратов выступает процесс нитрозилирования белков, количественной мерой выраженности указанного вида биорадикального стресса может выступать содержание НТ. Таким образом, ассоциированный белок НТ может использоваться в качестве маркера для оценки повреждения, индуцированного реактивными промежуточными продуктами азота, дериватами NO. Более того, большинство циркулирующих в кровотоке протеинов имеют более длительный период полужизни, чем уровни NO [6].

Избыточное образование супероксидных и гидроксильных радикалов инициирует окисление ЛПНП (как фактор атерогенеза при ПБ). Перекисно-модифицированные ЛПНП могут в силу своей токсичности повреждать эндотелиальную выстилку сосудов и накапливаться в субэндотелиальном пространстве, где приобретают способность секретировать биологически активные соединения (факторы роста, хемокины, митогены), стимулирующие миграцию из меди и интиму гладкомышечных клеток и фибробластов, их пролиферацию и синтез соединительной ткани [13].

Метаболические нарушения, как составляющая патогенеза псориаза, влекут за собой снижение биодоступности оксида азота (низкое содержание в сыворотке(плазме) стабильных метаболитов оксида азота) и повышение содержания НТ в крови больных. В норме НТ в сыворотке крови либо не обнаруживается, либо его содержание очень низкое. Если увеличение содержания НТ сопровождается стремительным приростом в сыворотке (плазме) крови стабильных метаболитов оксида азота, это вероятнее всего свидетельствует о цитокин-индуцированной активации iNOS, которая способна продуцировать NO в токсичных концентрациях. Прогноз неблагоприятный, усугубляется нитрозирующий стресс, идет деструкция тканей, окислительная деактивация ферментов, поражение сосудистого русла, дальнейшее развитие системного воспалительного процесса и прогрессирование дерматоза. Вместо антипролиферативной активности избыток NO в данной ситуации способствует поддержанию воспалительных процессов и активизирует пролиферацию кератиноцитов, нитрозилируя активные регуляторные макромолекулы. Если содержание НТ в процессе терапии снижается и при этом наблюдается повышение в сыворотке (плазме) уровня стабильных метаболитов оксида азота – вероятнее всего активизировались адаптационные механизмы, повысилась активность антиоксидантной системы защиты. Прогноз благоприятный, регрессия заболевания, метаболическая адаптация, способствующая улучшению трофики тканей.

При условии сочетания патологических процессов при ГБ и ПБ в патогенез активно подключаются иммунные механизмы формирования дерматоза и поражения сосудистого русла. Однозначно активизируется iNOS, а это значит, что продукция оксида азота выйдет за рамки физиологического диапазона. Высокое содержание стабильных метаболитов оксида азота при параллельном их активном разрушении будет сочетаться с очень высоким содержанием НТ.

Таким образом, индукция оксидации молекул оксида азота является одним из важных патогенетиче-

ских механизмов формирования и развития дерматологических изменений при ПБ, на что указывает достоверное повышение уровня традиционного маркера НТ сыворотки крови в зависимости от степени развития патологического процесса.

Выводы.

У больных с ПБ в сочетании с ГБ наблюдается достоверное увеличение уровня универсального маркера нитрозирующего стресса НТ, составляя $18,21 \pm 2,8$ нмоль/мл, что на 45,1% ($p < 0,05$) статистически значимо оказалось выше, чем у лиц изолированно с ПБ и на 117,3% ($p < 0,05$) выше показателей группы больных лишь с ГБ. Это свидетельствует о наибольшей окислительной деструкции оксида азота именно при ПБ на фоне ГБ.

Оценена степень взаимосвязи между уровнем ФНО и уровнем НТ, которая свидетельствует о наличии между ними прямой корреляционной взаимосвязи в сыворотке крови у этих больных основной группы ($R_{s_{НТ-ФНО}} = +0,76$ ($p < 0,01$)). В двух группах сравнения (без сопутствующей ГБ или ПБ) взаимосвязь также была достоверная, но менее статистически значима и менее выраженная ($R_{s_{НТ-ФНО}} = +0,33$ и $R_{s_{НТ-ФНО}} = +0,52$ ($p < 0,05$ для обоих случаев), соответственно)).

Анализ результатов дисперсионного комплекса по однофакторной схеме позволил выявить статистически значимую однонаправленную корреляционную взаимосвязь между уровнем НТ и степенью тяжести проявлений дерматоза по PASI, подчеркивая, что прогрессирование объективной выраженности интенсивности поражения поверхности тела и основных симптомов при ПБ в сочетании с ГБ достоверно ассоциируется с активацией свободно-радикального окисления и повышением плазменной концентрации продукта нитрования тирозина.

По данным оценки критерия χ^2 и таблиц сопряженности можно отметить, что в группе больных, страдающих одновременно ПБ и ГБ, у которых результаты анкетирования ДИКЖ (результаты DLQI) составили более 17 баллов, выявлялось статистически более значимое количество больных с высокой активностью нитрозирующего стресса (повышенным уровнем НТ (более 10 нмоль/мл – 90 перцентиль всех значений НТ)), чем в группе пациентов без ПБ или ГБ ($\chi^2 = 12,7$, $p < 0,01$).

Перспективы дальнейших исследований. Проведенное исследование дает в перспективе основания для использования уровня НТ в качестве возможных критериев эффективности терапии псориаза.

Литература

1. Аметов А.С. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции / А. С. Аметов, О.Л. Соловьева // Русский медицинский журнал. – 2011. – № 27. – С. 1694-1700.
2. Беловол А. Н. Дисфункция сосудистого эндотелия у больных псориазом / А. Н. Беловол // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2010. – № 1 (36). – С. 17-21.
3. Горбунцов В.В. Особенности эпидемиологии и клинических проявлений псориаза у больных с сопутствующей эссенциальной артериальной гипертензией / В.В. Горбунцов // Вестн. дерматол. и венерол. – 1998. – № 2. – С. 51-53.
4. Кунгуров Н.В. Псориатическая болезнь / Н.В. Кунгуров, Н.Н. Филимонкина, И.А. Тузакина. – Екатеринбург : Изд-во Уральского ун-та, 2002. – 200 с.

5. Мамедов М. Н. Руководство по диагностике и лечению метаболического синдрома / М. Н. Мамедов. – М. : Мультипринт, 2005. – 165 с.
6. Проблема оксиду азоту в неврології / [Малахов В.О., Завгородня Г.М., Личко В.С. та ін.]. – Суми : Видавництво СумДПУ ім. А. С. Макаренка, 2009. – 242 с.
7. Яшин А. Высокоэффективная жидкостная хроматография маркеров окислительного стресса / А. Яшин, Я. Яшин // Аналитика. Методология. – 2011. – № 1. – С. 34-43.
8. Battinell E. Nitric oxide induces apoptosis in megakaryocytic cell lines / E. Battinell, J. Loscalzo // Blood. – 2000. – Vol. 95. – P. 3451-3459.
9. Christophers E. Psoriasis — epidemiology and clinical spectrum // Clin. Exp. Dermatol. – 2001. – Vol. 26, № 2. – P. 314-320.
10. Garcia Soriano F. Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation / F. Garcia Soriano, L. Virag // Nat. Med. – 2001. – Vol. 7. – P. 108-113.
11. Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis / A. S. Karadag, B. Yavuz, D. T. Ertugrul [et al.] // Int. J. Dermatol. – 2010. – Vol. 49. – P. 642-646.
12. Lycopene, lutein and β -carotene as determinants of LDL conjugated dienes in serum / J. Karppi, T. Nurmi, S. Kurl [et al.] // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 209 (2). – P. 565-572.
13. Network of vascular-associated dendritic cells in intima of healthy young individuals / G. Millonig, H. Niederegger, W. Rabl [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2001. – Vol. 21. – P. 503-508.
14. Psoriasis and insulin resistance: a review / R. Fitzgerald, M. Sadlier, M. Connolly [et al.] // J. Diab. Res. Clin. Met. – 2014. – Vol. 3. – P. 1-5.
15. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators // Lancet. – 2012. – Vol. 380. – P. 581-590.
16. Thomas D. D. Protein nitration is mediated by heme and free metals through Fenton-type chemistry: an alternative to the NO/O₂ reaction / D. D. Thomas, M. G. Espey, M. P. Vitek [et al.] // Proc. Nation. Acad. Sci. USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 12691-12696.

УДК 616.517: 577.121:612.127.4

НІТРОЗУЮЧИЙ СТРЕС ПРИ ПСОРИАТИЧНІЙ ХВОРОБІ У ПОЄДНАННІ З ЕССЕНЦІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Макуріна Г.І.

Резюме. Мета дослідження: оцінити клініко-діагностичне та прогностичне значення гіпернітритрозинемії у хворих з псоріатичною хворобою (ПХ) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) залежно від клінічних особливостей захворювання.

Показано, що у хворих з ПХ у поєднанні з ГХ спостерігається достовірно збільшення рівня універсального маркера нітрозуючого стресу – нітритрозину (НТ) на 45,1% ($p < 0,05$), ніж в осіб ізольовано з ПХ і на 117,3% ($p < 0,05$) вище показників групи хворих лише з ГХ. Це свідчить про найбільшу окисної деструкції оксиду азоту саме при ПХ на тлі артеріальної гіпертензії. Оцінено ступінь взаємозв'язку між рівнем ФНП і рівнем НТ, яка свідчить про наявність між ними прямої кореляційної взаємозалежності в сироватці крові у цих хворих основної групи (+0,76 ($p < 0,01$)). У двох групах порівняння (без супутньої ГХ або ПХ) взаємозалежність також була достовірною, але менш статистично значуща і менш виражена (+0,33 і +0,52 ($p < 0,05$ для обох випадків), відповідно)). Аналіз результатів дисперсійного комплексу за однофакторній схемою дозволив виявити статистично значущий односпрямований кореляційний взаємозв'язок між рівнем НТ і ступенем тяжкості проявів дерматозу по PASI, підкреслюючи, що прогресування об'єктивної виразності інтенсивності ураження поверхні тіла та основних симптомів при ПХ у поєднанні з ГХ достовірно асоціюється з активацією вільно-радикального окислення і підвищенням плазмової концентрації продукту нітрування тирозину. За даними оцінки критерію χ^2 і таблиць спряженості можна зазначити, що в групі хворих, що страждають одночасно ПХ і ГХ (результати анкетування Дерматологічного Індексу Якості Життя (результати DLQI) склали більше 17 балів), виявлялося достовірно більше кількість хворих з високою активністю нітрозуючого стресу (підвищеним рівнем НТ (більше 10 нмоль / мл – 90 перцентиль всіх значень НТ)), ніж у групі пацієнтів без ПБ або ГБ ($\chi^2 = 12,7$, $p < 0,01$). Це дозволяє використовувати показник гіпернітритрозинемії як прогностичного предиктору фізичної, психологічної, емоційної та соціальної потенційної незадоволеності пацієнта.

Ключові слова: нітрозуючий стрес, нітритрозин, псоріаз, гіпертонічна хвороба.

УДК 616.517: 577.121:612.127.4

НІТРОЗИРУЮЧИЙ СТРЕС ПРИ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ В СОЧЕТАНИИ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Макуріна Г.И.

Резюме. Цель исследования: оценить клинико-диагностическое и прогностическое значение гипернитритрозинемии у больных псоріатической болезнью (ПБ) в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от клинических особенностей заболевания.

Показано, что у больных с ПБ в сочетании с ГБ наблюдается достоверное увеличение уровня универсального маркера нитрозирующего стресса НТ на 45,1% ($p < 0,05$), чем у лиц изолированно с ПБ и на 117,3% ($p < 0,05$) выше показателей группы больных лишь с ГБ. Это свидетельствует о наибольшей окислительной деструкции оксида азота именно при ПБ на фоне ГБ. Оценена степень взаимосвязи между уровнем ФНО и уровнем НТ, которая свидетельствует о наличии между ними прямой корреляционной взаимосвязи в сыворотке крови у этих больных основной группы (+0,76 ($p < 0,01$)). В двух группах сравнения (без сопутствующей ГБ или ПБ) взаимозависимость также была достоверной, но менее статистически значима и менее выраженная (+0,33 и +0,52

($p < 0,05$ для обоих случаев), соответственно)). Анализ результатов дисперсионного комплекса по однофакторной схеме позволил выявить статистически значимую однонаправленную корреляционную взаимосвязь между уровнем НТ и степенью тяжести проявлений дерматоза по PASI, подчеркивая, что прогрессирование объективной выраженности интенсивности поражения поверхности тела и основных симптомов при ПБ в сочетании с ГБ достоверно ассоциируется с активацией свободно-радикального окисления и повышением плазменной концентрации продукта нитрования тирозина. По данным оценки критерия χ^2 и таблиц сопряженности можно отметить, что в группе больных, страдающих одновременно ПБ и ГБ, у которых результаты анкетирования ДИКЖ (результаты DLQI) составили более 17 баллов, выявлялось статистически более значимое количество больных с высокой активностью нитрозирующего стресса (повышенным уровнем НТ (более 10 нмоль/мл – 90 перцентиль всех значений НТ)), чем в группе пациентов без ПБ или ГБ ($\chi^2 = 12,7$, $p < 0,01$). Это позволяет использовать показатель гипернитротирозинемии в качестве прогностического предиктора физической, психологической, эмоциональной и социальной потенциальной неудовлетворенности пациента.

Ключевые слова: нитрозирующий стресс, нитротирозин, псориаз, гипертоническая болезнь.

UDC 616.517: 577.121:612.127.4

Nitrosative Stress in Psoriatic Diseases Combined with Essential Hypertension

Makurina G.I.

Abstract. Objective: To evaluate the clinical and diagnostic and prognostic of nitrotyrosine (NT) high level at the patients with psoriatic disease (PD) in combination with essential hypertension (EH), depending on the clinical features of the disease.

The results of this study are based on data from a comprehensive survey and follow-up of 53 patients with PD (27 of whom had concomitant EH II stage) and 49 patients with stage II EH. Patients were divided into 3 groups: Group I – patients with PD+EH – 27 people, ages ranged from 24 to 74 years, 16 men and 11 women, the duration of the PD and EH 4.18 ± 0.74 and 7.31 ± 0.93 years, respectively; Group II – Patients with PD – 26 people, ages ranged from 19 to 60 years, 7 men and 19 women, the duration of PB 3.94 ± 0.51 years; Group III – patients with EH – 49 people (age ranged from 30 to 75 years), 13 men and 36 women, the duration of arterial hypertension 7.96 ± 1.04 years. All patients II and III groups were stage II EH with the level of hypertension I-II degree, various cardiovascular risk, without adequate systematic antihypertensive treatment, which as a result of a complex clinical and anamnestic and instrumental and laboratory examination no evidence of the secondary hypertension. Groups of patients were comparable for the main clinical and demographic data.

To assess the severity of the disease using PASI (Psoriasis Area and Severity Index) and DSIs (Dermatologic symptoms index scale). To investigate the quality of life of patients completed a questionnaire "The Dermatology Life Quality Index" DLQI.

Determination of NT in serum were determined by indirect ELISA using a lab. kits of Bender MedSystems GmbH, (Austria) according to the instructions in conditions in vitro.

Data processing and analysis were performed, by using a statistical software packages «SPSS 15.0 for Windows» and «Statistica® for Windows 6.0» (StatSoft Inc.). The level of statistical significance was taken as $p < 0.05$.

It is shown that in patients with PD in conjunction with EH observed a significant increase in the level of the universal marker nitrosative stress (NT), was higher by 45.1% ($p < 0.05$), than in those with isolated PD and by 117.3% ($p < 0.05$) higher than in the group of patients only EH. This indicates the greatest oxidative degradation of nitric oxide is at PD with GH. Assess the degree of correlation between the level of TNF levels and NT, which indicates the presence of a direct correlation between the interdependence in the serum of these patients the main group ($R = 0.76$ ($p < 0.01$)). The comparison of the two groups (without concomitant EH, or PD) interdependence was also significant, but less significant and less pronounced ($R = 0.33$ and 0.52 ($p < 0.05$ in both cases), respectively)). ANOVA revealed a statistically significant correlation unidirectional relationship between the level of the NT and the severity of the manifestations of dermatosis on PASI, stressing that the objective severity of the progression of the intensity of the defeat of the body surface, and the main symptoms of PD combined with EH significantly associated with the activation of the free radical oxidation and an increase in plasma concentrations of tyrosine nitration product (NT). According to χ^2 can be noted that in the group of patients with both PD and EH, whose survey results (DLQI) amounted to more than 17 points, identify statistically significant number of patients with highly active nitrosative stress (elevated levels NT (more than 10 nmol/ml – 90 percentile of all NT values)) than in patients without PD or EH ($\chi^2 = 12.7$, $p < 0.01$). This allows the use NT high level as a prognostic predictor of physical, psychological, emotional and social potential patient dissatisfaction.

Keywords: nitrosative stress, nitrotyrosine, psoriasis, hypertension.

Рецензент – проф. Костенко В.О.

Стаття надійшла 02.07.2015 р.