

УДК 616.5 - 056.3-092

ОКИСНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ ЯК ЧИННИК ПАТОГЕНЕЗУ АЛЕРГОДЕРМАТОЗІВ

О.І. Денисенко

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Ключові слова: алергодерматози, патогенез, окисна модифікація білків.

Дослідження патогенетичних ланок алергійних захворювань шкіри з метою оптимізації їхнього лікування лишається однією з найактуальніших проблем у дерматології [5]. Актуальність визначається як зростанням кількості випадків цих захворювань, так і їхнім тяжчим клінічним перебігом, який виявляється поширеністю процесу на шкірі, частими рецидивами, резистентними до відомих методів лікування, що є причиною тривалої непрацездатності пацієнтів [1].

Незважаючи на численні дослідження, патогенез алергодерматозів і на сьогодні остаточно не з'ясований [5]. В останніх літературних повідомленнях дедалі частіше є вказівки на важливу роль у розвитку та перебігу алергійних захворювань шкіри стану ендогенної інтоксикації та антиоксидантної функції організму пацієнтів [5, 6].

Експериментальними та клінічними дослідженнями встановлено, що будь-які патологічні стани в організмі людини супроводжуються активацією вільнорадикальних процесів у тканинах та органах хворого [3—5, 7]. До вільних радикалів належать сполуки, що містять неспарені електрони і володіють значно більшою реакційною здатністю щодо їхніх нерадикальних аналогів [3, 4]. Усі функціонально важливі вільні радикали, які утворюються в організмі людини, містять кисень. В сучасній науковій літературі всі ці сполуки об'єднують терміном "активовані форми кисню" (АФК) [4, 7]. Основними формами АФК, які генеруються в живому організмі, є: супероксидний радикал, гідроксильний радикал, оксид азоту, пероксильний радикал, пероксид водню та інші [3]. Наголошується, що основні форми АФК первинно є нормальними компонентами клітинного метаболізму і виконують певні біологічні функції. Їхня реактивна агресивність стримується потужною антиоксидантною системою. Однак за умов розвитку патологічних процесів цей баланс порушується в бік неконтрольованого синтезу АФК, що завершується формуванням окисного стресу [4].

Встановлено, що за умов окисного стресу АФК пошкоджують усі біологічні структури, але донедавна головну увагу під час вивчення модифікуючої дії АФК приділяли ліпідам. Так, попередніми дослідженнями встановлено основні механізми та патогенетичне значення продуктів пероксидного окиснення ліпідів у патогенезі багатьох хронічних дерматозів, зокрема екземи [5].

Нині інтерес дослідників підвищився до вивчення механізмів взаємодії АФК з білками [3, 4, 7]. Актуаль-

ність таких досліджень зумовлена надзвичайно важливим значенням білків в обмінних процесах живих організмів. Достеменно відомо, що всі ферменти, які забезпечують нескінченну багатогранну ланку метаболічних та регуляторних процесів, є білками [3]. Встановлено, що за умов окисного стресу й надмірної генерації АФК розвиваються процеси неконтрольованої модифікації білків, які спричиняють фрагментацію білків, їхню денатурацію, а також утворення первинних амінокислотних радикалів, що далі вступають у вторинну взаємодію із сусідніми амінокислотними залишками, а це в цілому створює досить складну картину пошкоджувальної дії АФК на білкові макромолекули. Все це призводить до втрати білками їхньої біологічної активності й порушення обмінних, зокрема регенеративних процесів [3, 7].

На думку дослідників, кисневозалежне окиснення білків є раннім індикатором пошкодження органів і тканин, а процеси окисної модифікації білків (ОМБ) при всіх патологічних станах повинні перебувати під безперервним лабораторним контролем [4].

Мета роботи — встановити ступінь окисної модифікації білків у хворих на алергійні захворювання шкіри та їхній вплив на перебіг алергодерматозів.

Матеріали та методи дослідження

Для визначення процесів окисної модифікації білків обстежено 21 хворого на алергодерматози (алергійний дерматит, екзема та нейродерміт). Серед пацієнтів було 13 чоловіків і 8 жінок віком від 24 до 65 років. Групу контролю становили 12 практично здорових осіб (донорів).

Окисну модифікацію білків у сироватці крові хворих на алергодерматози визначали за методом І.Ф. Мещишена [2]. Принцип методу ґрунтується на тому, що в процесі окисної модифікації білків плазми (сироватки) крові в радикалах залишків аліфатичних амінокислот утворюються альдегідні й кетонні групи. Останні взаємодіють з 2,4-динітрофенілгідразином з утворенням 2,4-динітрофенілгідразонів, що мають характерний спектр поглинання. Альдегідо- і кетонпохідні нейтрального характеру реєстрували при 370 нм, а основного характеру — при 430 нм. На підставі молярного коефіцієнта екстинції ($2,1 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) вираховували вміст фенілгідразонів при 370 нм. Статистичну обробку результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері, використовуючи t-критерій Стьюдента. За вірогідну вважали різницю середніх величин при $P < 0,05$.

Результати та їхнє обговорення

У більшості пацієнтів (у 16 з 21 обстеженого) алергійне захворювання шкіри мало хронічний перебіг, причому в кожного другого з них — понад 3 роки з частими (2—3 і більше на рік) рецидивами. У решти 5 хворих алергодерматоз встановлено вперше.

У більшій частині пацієнтів (13) патологічний процес на шкірі мав поширений характер, у решти 8 — обмежений. В усіх хворих діагностовано гостру стадію захворювання з різко вираженими ознаками запалення, а також порушенням самопочуття, сну, інтенсивним свербіжем шкіри.

Показники ОМБ у сироватці крові хворих на алергодерматози засвідчили достовірне підвищення як альдегідо- й каталазопохідних нейтрального, так і альдегідо- та каталазопохідних основного характеру (табл. 1).

Як видно з табл.1, показник ОМБ, визначений за альдегідо- та каталазопохідними нейтрального характеру, збільшився порівняно з контрольною групою на 36,93%, а показник ОМБ, визначений за альдегідо- та каталазопохідними основного характеру, — на 34,84%, що вказує на активацію процесів окисної модифікації білків у хворих на алергійні захворювання шкіри в період загострення.

Як засвідчили результати проведених досліджень, ступінь ОМБ у хворих на алергодерматози залежала від поширеності патологічного процесу на шкірі (табл. 2).

Як видно з табл.2, у хворих з обмеженим характером ураження шкіри показники ОМБ мали лише тенденцію до збільшення: різниця альдегідо- та каталазопохідних нейтрального характеру відносно показника осіб контрольної групи — 17,61%, а альдегідо- та каталазопохідних основного характеру — 10,12%. У той же час у хворих з поширеним ураженням шкіри аналогічні показники ОМБ зросли майже в 1,5 разу (збільшення альдегідо- та каталазопохідних нейтрального характеру відносно показника контрольної групи на 45,45%, а альдегідо- та каталазопохідних основного характеру на 45,40%).

Водночас ми встановили залежність ступеня ОМБ від тривалості перебігу алергодерматозів. Для цього всіх обстежених пацієнтів було поділено на дві групи: I (12 осіб) — з гострим, підгострим та відносно нетривалим (до 3 років) перебігом алергодерматозів, II (9 осіб) — з тривалістю захворювання від 3 до 21 року. Результати визначення ОМБ залежно від тривалості алергійних захворювань шкіри наведено в табл. 3.

Як засвідчив аналіз результатів досліджень (табл.3), у хворих на алергодерматози з гострим, підгострим перебігом чи тривалістю дерматозу до 3 років показники ОМБ статистично не відрізнялися від аналогічних величин у контрольній групі (збільшення альдегідо- й каталазопохідних нейтрального характеру на 23,29%, а альдегідо- та каталазопохідних основного характеру лише на 14,38%), в той час як у

Таблиця 1. Показники окисної модифікації білків у хворих на алергодерматози (M±m)

Показник	Контроль (n=12)	Хворі на алергодерматози (n=21)
ОМБ — альдегідо- та каталазопохідні нейтрального характеру, E ₃₇₀ ммоль/г білка	1,76±0,11	2,41±0,36 P<0,05
ОМБ — альдегідо- та каталазопохідні основного характеру, E ₄₃₀ ООГ/г білка	14,12±2,01	19,04±4,35 P<0,05

Примітка. P — ступінь достовірності різниць показників відносно контролю.

Таблиця 2. Показник окисної модифікації білків залежно від поширеності алергодерматозів (M±m)

Показник	Контроль (n=12)	Алергодерматоз (характер ураження шкіри)	
		обмежений (n=8)	поширений (n=13)
ОМБ — альдегідо- та каталазопохідні нейтрального характеру, E ₃₇₀ ммоль/г білка	1,76±0,11	2,07±0,39 P>0,05	2,56±0,23 P<0,01 P ₁₋₂ <0,05
ОМБ — альдегідо- та каталазопохідні основного характеру, E ₄₃₀ ООГ/г білка	14,12±2,01	15,55±2,99 P>0,05	20,53±4,16 P<0,05 P ₁₋₂ <0,05

Примітка. P — ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; P₁₋₂ — ступінь достовірності різниць показників відносно груп хворих.

Таблиця 3. Показники окисної модифікації білків у хворих з різною тривалістю алергодерматозів (M±m)

Показник	Контроль (n=12)	Алергодерматоз (тривалість дерматозу)	
		до 3 років (n=12)	понад 3 роки (n=9)
ОМБ — альдегідо- та каталазопохідні нейтрального характеру, E ₃₇₀ ммоль/г білка	1,76±0,11	2,17±0,37 P>0,05	2,64±0,18 P<0,01 P ₁₋₂ <0,05
ОМБ — альдегідо- та каталазопохідні основного характеру, E ₄₃₀ ООГ/г білка	14,12±2,01	16,15±3,13 P>0,05	21,94±4,47 P<0,05 P ₁₋₂ <0,05

Примітка. P — ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; P₁₋₂ — ступінь достовірності різниць показників відносно груп хворих.

хворих II групи ці показники збільшилися в 1,5 і більше рази (відповідно на 50,0 і 55,38%).

Таким чином, результати досліджень підтвердили нашу концепцію щодо участі процесів окисної модифікації білків у патогенезі алергійних захворювань шкіри, що слід враховувати під час планування комплексного обстеження та лікування таких пацієнтів.

Висновки

1. У хворих на алергодерматози в період загострення спостерігається активація процесів окисної модифікації білків, що підтверджується вірогідним збільшенням у сироватці крові показників альдегідо- та каталазопохідних нейтрального й основного характеру.

2. Ступінь ОМБ у хворих на алергодерматози залежить від поширеності й тривалості перебігу захворювання: за обмеженого ураження шкіри й тривалості дерматозу до 3 років показники ОМБ мають лише тенденцію до збільшення, в той час за поширеного ушкодження й тривалішого перебігу алергодерматозу показники ОМБ збільшені в 1,5 рази, що є свідченням участі окисної модифікації білків у патогенетичних процесах розвитку та перебігу алергійних захворювань шкіри.

3. Оцінку ступеня ОМБ слід використовувати як діагностичний алгоритм для визначення тяжкості перебігу алергодерматозів, а також як критерій ефективності лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Борогай Я.А.* Клинико-иммунологические особенности аллергических дерматозов // Вестн. дерматол. и венерол.— 1998.— № 6.— С. 20—25.
2. *Мещишен І.Ф.* Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Бук. мед. вісник.— 1998.— Т. 2, № 1.— С. 156—158.
3. *Мещишен І.Ф., Польовий В.П.* Механізм окиснювальної модифікації білків // Бук. мед. вісник.— 1999.— Т. 3, № 1.— С. 196—205.
4. Окислительная модификация белков плазмы крови у больных в критических состояниях /Г.Я. Рябов, Ю.М. Азизов, С.И. Дорохов и др. // Анестезиол. и реаниматол.— 2000.— № 2.— С. 72—75.
5. *Паришук Б.М.* Роль стану антиоксидантної функції

організму в патогенезі розвитку екзема та псоріазу // Дерматовенерология, косметология, сексопатол.— 2001.— № 1 (4).— С. 98—100.

6. *Петрусенко Е.А., Кутасевич Я.Ф., Кондакова А.К.* Энтеросорбенты в комплексной терапии больных алергодерматозами и их влияние на перекисное окисление липидов сыворотки крови // Журн. дерматол. и венерол.— 1997.— № 2 (4).— С. 56—58.

7. *Прохоров Д.В., Прутуло О.А.* Молекулы средней массы — маркер эндогенной интоксикации у больных микробной экземой // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.— 2001.— № 1 (4).— С. 95—97.

8. *Rojas V.C., Grenfell G.A., Hicks J.J.* Participation of oxygen-free radicals in the oxido-reduction of proteins // Arch. Med. Res.— 1996.— Vol. 27, N1.— P. 1—6.

ОКИСЛИТЕЛЬНАЯ МОДИФИКАЦИЯ БЕЛКОВ КАК ФАКТОР ПАТОГЕНЕЗА АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗОВ**О.И. Денисенко**

У больных аллергодерматозами установлено достоверное увеличение в сыворотке крови окислительной модификации белков на основании определения показателей альдегидо- и каталазопроизводных нейтрального и основного характера. Установлена взаимосвязь между уровнем окислительной модификации белков и характером клинического течения аллергодерматозов, что свидетельствует об участии окислительной модификации белков в процессах патогенеза аллергических заболеваний кожи. Полученные данные указывают на необходимость лабораторного контроля за уровнем окислительной модификации белков при развитии патологических процессов в коже, а также при проведении соответствующей медикаментозной коррекции выявленных нарушений.

OXIDATIVE MODIFICATION OF PROTEINS AS THE FACTOR OF PATHOGENESIS OF ALLERGO-DERMATOSES**Denysenko O.I.**

A reliable increase of the oxidative modification of proteins in patients with allergodermatoses was defined. The inter-coupling between the oxidative modification of proteins and the character of the clinical course of allergodermatoses was estimated. The receiving data indicating to necessity of laboratory monitoring for the level of the oxidative modification of proteins in case of the pathologic processes developing and in the conduction of consistent medicament correction of highlighted disorders.