

УДК 616.517-085.739

С.Е. Фоменко, Н.Ф. Кушнерова, В.Г. Спрыгин

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ

Тихоокеанский океанологический институт им. В.И. Ильичева ДВО РАН (г. Владивосток)

Ключевые слова: псориаз, липиды, антиоксидантная активность, калифен.

Псориаз — одно из наиболее распространенных заболеваний кожи, которым страдает в среднем 2,5% населения [2]. Длительное, упорное течение болезни, а также увеличение в последние годы числа наиболее тяжелых форм, не поддающихся обычным методам лечения, определили необходимость проведения комплексной терапии и поиска новых возможностей в лечении псориаза. Рядом авторов при изучении биохимических механизмов в развитии псориаза выявлена роль мембранодестабилизирующих факторов [5]. На ранних этапах патологического процесса происходит нарушение структуры и функции мембранных комплексов клеток. Немаловажную роль в этом играют процессы перекисного окисления липидов, активация которых выявлена как в сыворотке крови, так и в коже больных. Продукты перекисного окисления липидов регулируют пролиферацию клеток и проницаемость клеточных мембран [8]. Известно, что строение и функции последних напрямую зависят от уровня липидов и фосфолипидов. У больных как с легким, так и с тяжелым течением псориаза выявлено повышение содержания в сыворотке крови таких продуктов липидного обмена, как холестерин, триацилглицерины, неэтерифицированные жирные кислоты (на фоне снижения уровня остальных фракций) и изменение соотношения фракционного состава фосфолипидов в мембранах эритроцитов [5], что объединяет данный дерматоз с сердечно-сосудистыми заболеваниями [25]. Формирование стойкой дислипидемии является наиболее характерным биохимическим отражением активности псориатического процесса, связано с нарушением функциональной активности печени и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний у этих больных [15].

В связи с этим актуальным является включение в комплексную терапию хронических дерматозов препаратов, обладающих антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием, а также обеспечивающих восстановление липидного баланса.

В проведенных нами исследованиях на экспериментальных моделях (в условиях интоксикаций этанолом и четыреххлористым углеродом при стрес-

совом воздействии) выявлено, что биологически активная добавка «Калифен»¹ значительно ускоряет восстановление метаболических реакций в печени и ингибирует процессы перекисаации [7, 9]. Калифен представляет собой водно-спиртовой экстракт, полученный из отходов при производстве сока калины (*Viburnum sargentii*)². В состав экстракта входит комплекс полифенольных соединений, на долю которых приходится более 50% сухого остатка. Основными компонентами данного комплекса являются олигомерные проантоцианидины, с которыми ассоциируется около 80% антирадикальной активности [6]. Кроме того, проантоцианидины обладают антибактериальным, антивирусным, антитоксическим, иммуностимулирующим, желчегонным, гепатозащитным действием.

Цель настоящего исследования — анализ показателей липидного обмена, перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности в сыворотке крови больных псориазом и их коррекция с помощью биологически активной добавки «Калифен», применяемой в комплексе со стандартной терапией.

Под наблюдением находилось 20 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет с относительно доброкачественным течением псориаза (распространенный вульгарный псориаз), проходивших лечение в кожно-венерологическом диспансере Владивостока. Были сформированы две группы больных, в которые вошло по 10 человек. Одна группа получала стандартную терапию (витамины А, Е, С, группы В, гемодез, раствор глюкозы, глюконат кальция, физиотерапевтические процедуры, наружные противовоспалительные мази), другая — стандартную терапию в комплексе с биологически активной добавкой «Калифен» в течение 3 недель. Контроль составили 10 практически здоровых человек (доноры) в возрасте от 19 до 30 лет. Калифен назначали по 2 мл 2 раза в день, что соответствует 100 мг проантоцианидинов, являющихся рекомендуемой дозой ежедневного потребления. Кровь брали натощак до и после лечения. По окончании курса лечения у всех пациентов проводили оценку метаболизма путем исследования спектра липидов и фосфолипидов крови методом тонкослойной хроматографии. В ходе исследования были выделены следующие группы: 1-я — контрольная (доноры), 2-я — больные до лечения, 3-я — больные после стандартного лечения, 4-я — больные после комплексной терапии с калифеном.

Экстракт общих липидов из цельной крови готовили традиционным методом [12]. Хроматографическое распределение и количественное определение нейтральных липидов (НЛ) проводили методом одномерной тонкослойной хроматографии на силикогеле в системе растворителей (гексан, серный эфир, уксусная кислота — 90:10:1). Хроматографические пластинки визуализировали в йодной камере. Фракционное разделение фосфолипидов осуществляли

¹ Патент № RU 2199249, свидетельство на товарный знак № 228327.

² Патент № RU 217733.

Таблица 1

Влияние биологически активной добавки «Калифен» на содержание нейтральных липидов в сыворотке крови людей при псориазе

Нейтральные липиды ¹	Содержание в сыворотке крови, в % от суммарного уровня			
	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ТАГ	17,40±0,72	22,23±0,54 ²	20,70±0,93 ²	17,80±0,80 ³
СЖК	17,06±0,65	9,81±0,40 ²	11,77±1,22 ²	18,68±0,98 ^{3,4}
ЭЖК	13,20±0,64	8,83±0,55 ²	11,47±0,76 ³	14,07±0,54 ³
ХС	19,64±0,86	31,72±0,99 ²	30,20±0,73 ²	27,80±0,83 ^{2,3}
ЭХС	21,72±1,81	18,18±0,85 ²	16,16±0,77 ³	16,18±1,04 ³
Остаточная фракция	11,10±0,52	9,23±0,59	9,70±0,94	5,47±0,33

¹ ТАГ — триацилглицерины, СЖК — свободные жирные кислоты, ЭЖК — эфиры жирных кислот, ХС — холестерин, ЭХС — эфиры холестерина.

² Разница статистически значима по сравнению с 1-й группой.

³ Разница статистически значима по сравнению со 2-й группой.

⁴ Разница статистически значима по сравнению с 3-й группой.

методом двумерной тонкослойной хроматографии. Пятна липидов идентифицировали с помощью коммерчески допустимых очищенных стандартов. Количественное содержание отдельных фракций выражали в процентах от общей суммы нейтральных липидов и фосфолипидов соответственно. Интенсивность перекисного окисления липидов оценивали по содержанию вторичных продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (малонового диальдегида), антиоксидантный статус определяли по величине показателей общей антиоксидантной активности в плазме крови.

Анализ фракционного состава нейтральных липидов в крови представителей 2-й группы выявил стойкую дислипидемию. У больных отмечалось увеличение уровня триацилглицеринов и холестерина при одновременном снижении содержания свободных жирных кислот.

В настоящее время изучается вопрос о факторах, определяющих уровень липидов крови при псориазе и их роли в механизме прогрессирования этого заболевания. Однако специалисты едины во мнении, что одним из важнейших провоцирующих псориаз факторов является стресс, в том числе стрессовое состояние, в котором находится больной в связи с поражением кожного покрова [1]. Поэтому нельзя исключать гормональные изменения в организме, сопровождающие данное заболевание, подтверждением чего является активация процессов липолиза в жировой ткани вследствие системного выброса катехоламинов.

Об усилении процессов липолиза при псориазе свидетельствуют данные A. Pietrzak et al. [14], демонстрирующие увеличение активности липазы в сыворотке крови больных. Выявленное увеличение уровня триацилглицеринов в крови обусловлено их избыточным ресинтезом в печени. Известно, что триацилглицерины и фосфолипиды синтезируются в печени, и те и другие строятся на основе одинаковых предшественников — глицерофосфата и

жирных кислот, что определяет конкуренцию за эти компоненты. Чрезмерное усиление синтеза триацилглицеринов может привести к жировому перерождению печени.

Увеличение уровня свободного холестерина более чем в 1,5 раза происходит в результате активации его синтеза из ацетил-коэнзима А, образовавшегося при интенсивном окислении жирных кислот, содержание которых, как отмечено ранее, значительно снижалось. Полученные результаты согласуются с данными литературы о выявленной гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии у больных с распространенной (легкой) формой псориаза [15]. При более тяжелых формах заболевания происходит отток избыточного холестерина к очагам поражения и накопление его в поверхностных слоях мембран клеток, что стимулирует процессы пролиферации. Важно отметить также, что при псориазе нарушается проницаемость капиллярной стенки сосудов и увеличивается переход в интерстициальную тканевую жидкость холестерина в составе липопротеинов очень низкой и низкой плотности, одновременно нарушается обратный транспорт холестерина из клеток ткани в печень [4]. Противоположная картина выявляется в отношении этерифицированного холестерина, уровень которого снижался на 16%. Снижение количества эфиров холестерина при одновременном росте концентрации свободного холестерина в крови больных обусловлено снижением количества и активности лецитин-холестеринацилтрансферазы, которая катализирует этерификацию холестерина. Значительный дефицит эфиров холестерина отмечают также в эпидермисе очагов поражения и здоровой коже больных псориазом [14], что говорит о его плазменном происхождении. Таким образом, у больных псориазом нарушена транспортная функции липопротеинов и этерифицирующая функция печени, что подтверждалось также снижением на 31 % содержания эфиров жирных кислот (табл. 1).

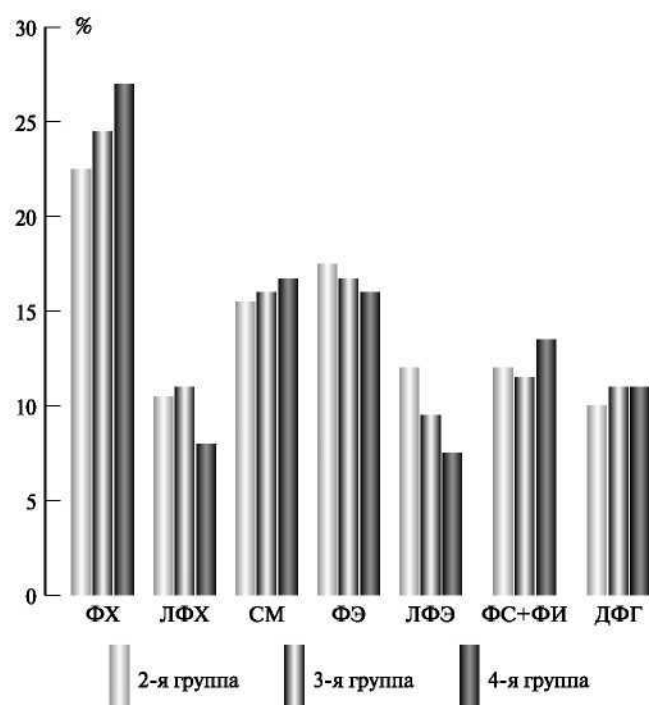


Рис. 1. Содержание фосфолипидов (в % от общей суммы) в цельной крови больных псориазом.

ФХ— фосфатидилхолин, ЛФХ— лизофосфатидилхолин, СМ — сфингомиелин, ФЭ — фосфатидилэтанолламин, ЛФЭ — лизофосфатидилэтанолламин, ФС+ФИ— фосфатидилсерин и фосфатидилинозит, ДФГ — дифосфатидилглицерин.

Нарушение липидного обмена при псориазе еще более усугубляют процессы активации свободно-радикального окисления, которые приводят к накоплению продуктов перекисного окисления липидов. Так, в сыворотке крови больных отмечалось почти двукратное увеличение содержания малонового диальдегида — одного из конечных продуктов перекисного окисления липидов ($2,70 \pm 0,30$ против $1,41 \pm 0,07$ мкМ/мл в контроле).

Как следствие увеличения интенсивности свободно-радикального окисления происходит напряжение системы антиоксидантной защиты. Отмечалось значительное (на 50%) снижение общей антиоксидантной активности плазмы крови больных, которая составила 753 ± 23 по сравнению с 1450 ± 32 мкМ тролокса/л в контроле.

На фоне проведенной стандартной терапии в течение 3 недель (3-я группа) большинство показателей липидного обмена изменилось незначительно. Оставалось повышенным относительно контроля содержание триацилглицеринов и холестерина при одновременном снижении концентрации свободных жирных кислот. При сравнении полученных показателей с таковыми у больных до лечения (2-я группа) важно отметить еще большее снижение (на 11%) уровня эфиров холестерина, при этом концентрация свободного холестерина оставалась такой же достоверно высокой. Таким образом, проведенный курс стандартной терапии не оказал положительного влияния на восстановление этерифицирующей

функции печени и крови, а также транспортной функции липопротеидов.

Анализ фракционного состава фосфолипидов крови после стандартного лечения не выявил достоверных изменений по сравнению с исходными данными. Незначительно снизилось содержание фосфатидилэтанолламина и его лизоформ при некотором повышении уровня фосфатидилхолина и сфингомиелина — основных фосфолипидов, которые присутствуют в плазме крови и мембране эритроцитов (рис. 1).

Оставалось повышенным (на 40%) относительно контроля содержание малонового диальдегида ($1,97 \pm 0,2$ мкМ/мл), что указывало на сохранение высокого уровня перекисного окисления липидов. На 32% ниже контроля зафиксированы у этих больных показатели общей антиоксидантной активности плазмы крови (884 ± 58 мкМ тролокса/л). И хотя при сравнении с аналогичными показателями 2-й группы больных наблюдалась положительная тенденция к нормализации, проведенный курс стандартной терапии не смог приостановить развитие процессов свободно-радикального окисления и восстановить пул антиоксидантной защиты организма.

У больных, получавших биологически активную добавку «Калифен» в комплексе со стандартной терапией псориаза (4-я группа), выявлены позитивные динамические изменения с выраженной тенденцией к нормализации изучаемых показателей. Отмечалось достоверное снижение уровня триацилглицеринов и значительное повышение содержания свободных жирных кислот и эфиров жирных кислот по сравнению с таковыми до начала лечения.

На основании полученных результатов можно предположить, что растительные полифенолы калифена снижали эффект выброса катехоламинов и, как следствие, уменьшали активность липолиза в жировой ткани. Это подтверждается восстановлением уровней триацилглицеринов и свободных жирных кислот в сыворотке крови больных псориазом. Что касается холестерина и его эфиров, то их содержание не достигало показателей контрольной группы. Но при сравнении с исходными данными до начала лечения (2-я группа) отмечалось снижение содержания холестерина на 12%, а концентрация эфиров холестерина оставалась в пределах показателей 3-й группы пациентов, получавших стандартную терапию.

Выявленная тенденция к снижению уровня холестерина может быть обусловлена способностью растительных полифенолов к активации лецитин-холестерин-ацилтрансферазы [3]. Кроме того, известно об уникальной способности полифенолов укреплять стенки кровеносных сосудов и предотвращать сосудистые повреждения [11], благодаря чему происходит восстановление липидотранспортной системы крови.

Определенный интерес представляют изменения фосфолипидного состава крови обследуемых, возникавшие под действием калифена. Отмечалось достоверное повышение уровня фосфолипидов: фосфатидилхолина на 16%, сфингомиелина на 10%, фосфатидилсерина и фосфатидилинозита на 14% относительно исходных показателей. Одновременно выявлено снижение содержания лизоформ фосфолипидов — лизофосфатидилхолина и лизофосфатидилэтаноламина, которые являются мощными эффекторами мембранных процессов — на 16 и 32% соответственно.

Полученные положительные динамические изменения в фракционном составе фосфолипидов свидетельствуют о восстановлении синтетической функции печени. Важно отметить ключевую роль липидного окружения для работы митохондриальных, мембранных и цитоплазматических ферментов, так как соотношение фосфолипидов имеет первостепенное значение для их нормальной деятельности.

Снижение количества лизофосфолипидов в крови обследуемых 4-й группы свидетельствовало об ингибировании активности фосфолипазы A₂, которая, согласно литературным данным [5], активируется при псориазе и подготавливает субстрат (арахионовую кислоту) для синтеза простагландинов и лейкотриенов, то есть веществ, поддерживающих гиперпролиферацию эпидермиса. Образующийся внутриклеточный пул арахидоновой кислоты, в свою очередь, активирует сфингомиелиназу [13], которая в норме локализована в эритроцитах и от активности которой зависит содержание сфингомиелина. Выявленное повышение содержания сфингомиелина в цельной крови больных, получавших калифен, предполагает ингибирование активности ферментов, участвующих в гидролизе данного фосфолипида. Известно, что полифенолы, входящие в состав растительного экстракта, обладают способностью к ингибированию фосфолипаз, тем самым предохраняя мембранные и цитозольные фосфолипиды от ферментативного гидролиза. Применение калифена в комплексной терапии псориаза способствовало также восстановлению уровней малонового диальдегида ($1,45 \pm 0,1$ мкМ/мл) и общей антиоксидантной активности (1300 ± 36 мкМ тролокса/л) в плазме крови больных до контрольных значений, что указывало на снижение интенсивности свободно-радикального окисления и, соответственно, перекисного окисления липидов под действием проантоцианидинов, имеющих высокую антирадикальную активность.

Таким образом, проведенные исследования показали эффективность включения биологически активной добавки «Калифен» в комплексную терапию больных с распространенной формой псориаза. Природный комплекс из калины положительно влияет на динамику фосфолипидного состава крови, нормализует показатели липидного обмена и повышает антиоксидантный статус организма.

Литература

1. Айзятупов Р.Ф., Юхименко В. В. // *Вестник дерматологии*. - 2001. - №1. - С. 41-43.
2. Блайхер Ц., Глик Г. // *Международный мед. журн.* - 2000. - №4. - С. 344-349.
3. Гаскина Т.К., Курилович С.А., Горчаков В.Н. // *Вопросы медицинской химии*. - 1989. - Т. 35, № 4. - С. 24-28.
4. Кешилева З.Б., Косухин А.Б., Пак А.Д., Полевая Л.Г. // *Вестник дерматологии*. - 1993. - М 3. - С. 45-49.
5. Рахматов А.Б., Муратова У.З., Файзиев К.И., Курбанова Н.К. // *Украинский журнал дерматологии, венерологии и косметологии*. - 2004. - № 2. - С. 16-19.
6. Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф., Фоменко С.Е. и др. // *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. - 2002. - Вып. 11. - С. 50-53.
7. Спрыгин В.Г., Кушнерова Н.Ф., Рахманин Ю.А. // *Гигиена и санитария*. - 2003. - № 3. - С. 57-60.
8. Ухина Т.В., Кубанова А.А., Калмагамбетова Г.Ж., Сергеев П.В. // *Вестник дерматологии*. - 1994. - №3. - С.9-11.
9. Фоменко С.Е., Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г., Гордейчук Т.Н. // *Наркология*. - 2003. - № 3. - С. 37-42.
10. Фортинская Е.С., Тороховская Т.И., Шарапова Г.Я. и др. // *Клин. лаб. диагностика*. - 1996. - № 4. - С. 38-43.
11. Di Carlo G., Mascolono N., Izzo A., Capasso F. // *Life Sciences*. - 1999. - Vol. 65, No. 4. - P. 337-353.
12. Folch J., Less M., Sloane-Stanley G.H. // *J. Biol. Chem.* - 1957. - Vol. 226, No. 1. - P. 497-509.
13. Jayadev S., Linardic C.M., Hannun Y.A. // *J. Biol. Chem.* - 1994. - Vol. 269. - N8. - P. 5757-5763.
14. Pietrzak A., Lecewicz-Torun B. // *Med. Sci. Monit.* - 2002. - Vol. 8, No. 1. - P. CR9-13.
15. Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., Rebelo I. et al. // *Clin. Chim. Acta.* - 2001. - Vol. 303, No. 1-2. - P. 33-39.

Поступила в редакцию 05.04.06.

CORRECTION OF LIPID METABOLIC CHANGES AND ANTIOXIDATIVE ACTIVITY AT PATIENTS WITH PSORIASIS

S.E. Fomenko, N.F. Kushnerova,
V.G. Sprygin

Pacific oceanologic institute named by V.I. Il'yichev Far-Eastern Branch of the Russian Academy of Science (Vladivostok)

Summary — Influence of biologically active additive «Kalifen» on parameters of lipid spectrum of blood and antioxidative activity at patients with psoriasis of middle severity is investigated. Under the action of medication the level of free cholesterol has decreased at the expressed tendency to stabilization of the etherified cholesterol that is of great importance for blocking the processes of epidermis' proliferation in the centers of injury. The natural complex from a guelder-rose positively influenced the changes in phospholipid structure of blood, restored a level of malone dialdehyde and the general antioxidative activity of blood. The expediency of inclusion of «Kalifen» in complex therapy of patients with psoriasis is shown.