

Стан системи прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в процесі комплексної терапії у хворих на вогнищеву склеродермію

О.М. Ал-Омарі

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме

Вступ. Розвиток оксидативного стресу при вогнищевій склеродермії (ВС) є підґрунтям для використання в лікуванні цього захворювання антиоксидантної терапії, у зв'язку з чим становлять інтерес препарати, що є природними антиоксидантами.

Мета – вивчити вплив комплексного патогенетичного лікування на рівень окислювального стресу білків і ліпідів, стан системи антиоксидантного захисту при ВС.

Матеріали і методи. В роботу включено 78 хворих із ВС. У групі порівняння ($n=38$) призначали стандартне лікування відповідно до клінічних рекомендацій. В основній групі ($n=40$) до базисної терапії додавали альфа-ліпон, тівортін, еліміналь гель, ультрафонофорез з лонгідазою. Аналізували вміст динітрофенілгідрозонів нейтрального (E370) та основного характеру (E430), маломовного діальдегіду (МДА), гідроперекисів (ГП), глутатіону відновленого (ГВ), супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ), глутатіонредуктази (ГР) в динаміці.

Результати. Встановлено, що абсолютна ефективність комплексної терапії стосовно зниження рівня динітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру перевищує базисну на 27,0 і 26,0% відповідно ($p<0,05$). Додавання антиоксидантів до комплексної терапії дало змогу знизити рівень дієвих кон'югатів на 34,5% ($p<0,05$), вмісту ГП – на 14,6% ($p<0,05$), МДА – на 45,9% ($p<0,05$). Доведено вірогідну терапевтичну ефективність комплексного лікування щодо підвищення напруженості ферментів антиоксидантного захисту, яка становила 28,0% за рівнем СОД ($p<0,05$), 26,0% – за рівнем КТ ($p<0,05$), 42,0% – за індексом СОД/КТ ($p<0,05$), а також 22,0% – за зростанням активності ГР ($p<0,05$).

Висновки. Комплексне лікування ВС із додаванням препаратів, які мають ендотеліопротекторну, антигіпоксичну й антиоксидантну дію, зменшують продукцію вільних радикалів і відновлюють активність ферментів антиоксидантного захисту, є високо-ефективним і патогенетично обґрунтованим.

Ключові слова: вогнищева склеродермія, перекисне окиснення білків, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, лікування.

DOI: 10.33743/2308-1066-2021-3-22-27

Вступ

Лікування вогнищевій склеродермії (ВС) є важкою клінічною задачею у зв'язку зі складним патогенезом зазначеної патології, тому на сьогодні терапія цього захворювання має комплексний характер і проводиться з урахуванням домінуючого клініко-патогенетичного фенотипу [12]. Стандартні методи терапії, що застосовують нині, недостатньо ефективні і мають обмежені можливості щодо покращення прогнозу при ВС, у зв'язку з чим актуальною залишається задача щодо вивчення і впровадження нових підходів до терапії [10, 13].

Надлишкова продукція активних форм кисню (АФК) при ВС сприяє загибелі клітин шляхом апоптозу, при цьому аутореактивні клони збережених клітин зумовлюють підвищену схильність до аутоімунних порушень. АФК, що утворюються під час

різних метаболічних і біохімічних реакцій, можуть спричинювати низку порушень: окисне пошкодження ДНК, ендотеліальних клітин, підвищену активацію тромбоцитів з посиленням експресії молекул адгезії і секреції фіброгенних прозапальних цитокінів [14]. У роботах вітчизняних [1–3] і зарубіжних авторів [15] показано, що АФК є важливим фактором проліферації фібробластів шкіри і утворення колагену I типу при ВС [16, 17].

Водночас розвиток оксидативного стресу при ВС є підґрунтям для використання в його лікуванні антиоксидантної терапії, що призводить до зниження експресії матриксних білків і внутрішньоклітинної продукції АФК, корекції мікроциркуляторних розладів. У зв'язку з цим становлять інтерес препарати, що є природними антиоксидантами (L-аргінін і тіоктова кислота) [2, 14, 17].

Тому метою роботи було вивчити вплив комплексного лікування на рівень окислювального стресу білків і ліпідів, стан системи антиоксидантного захисту при ВС.

Матеріали і методи дослідження

В роботу включено 78 хворих із ВС. Середній вік обстежених становив $(44,2 \pm 17,6)$ року (10–81 рік). Пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні у «Вінницькому обласному клінічному шкірно-венерологічному центрі Вінницької обласної ради» з 2019 по 2021 р. і надходили до стаціонару в період маніфестації або загострення захворювання. Критеріями включення в дослідження були: наявність ознак ВС (типів еритема, набряк, ущільнення); відсутність ознак системності процесу; письмова інформована згода на участь у дослідженні згідно з Гельсінською декларацією з прав пацієнта.

На початку дослідження всім хворим проводили клінічні (детальний збір скарг, анамнезу, ретельне об'єктивне обстеження) і лабораторні (загальноклінічне, біохімічне) дослідження.

Для реалізації поставленої мети пацієнти були розподілені на дві групи. У групі порівняння ($n=38$) призначали лікування відповідно до клінічних рекомендацій (пеніцилін-G 1 по 1 млн ОД внутрішньом'язево двічі на добу 10 днів або бензилпеніцилін по 1 млн ОД внутрішньом'язево двічі на добу 10 днів, лідаза 64 ОД 1,0 мл внутрішньом'язево через день 5 доз, скловидне тіло по 2 мл внутрішньом'язево через день 5 доз або плазмол по 1 млн ОД 1 раз на добу підшкірно через день 10 доз, вітаміни А і Е по 1 капсулі 1 раз на добу 4 тиж, ксантинолу нікотинат по 1 таблетці тричі на добу 4 тиж).

В основній групі ($n=40$) терапію поєднували з додаванням тівортину (L-аргініну) по 1 ложці двічі на добу 2 тиж, еліміналь гелю по 1 стіку двічі на добу за годину до їди 2 тиж, альфа-ліпону (тіоктової кислоти) в дозі 300 мг 1 раз на добу за 30 хв до сніданку 2 тиж, а також ультрафонофорезу з лонгідазою по 3000 МО 1 раз на добу 7 процедур. Групи довільно формували з хворих, що відповідали критеріям включення.

Визначення фракцій окислювальної модифікації білків у сироватці крові здійснювали за методом І.Ф. Мецишена (E_{370} ммоль/л білка, E_{430} од.опт.г./г білка) [7]. Вміст малонового діальдегіду (МДА) в еритроцитах визначали за допомогою методу Ю.А. Владимірова і О.І. Арчакова [4]. Концентрацію відновленого глутатіону (ВГ) в гемолізаті крові визначали за допомогою методу О.В. Травіної у модифікації І.Ф. Мецишена (ммоль/мл еритроцитів) [8]. Показник активності каталази (КТ) визначали за допомогою методу М.А. Корольок і співавт. (мКАт/л) [6]. Визначення активності глутатіонредуктази (ГР) проводили на основі методу J.A. Tilbotten, H. Sauberlich (1971) в адаптації Г.Ю. Мальцева [5].

Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 10.0 (Stat Soft inc., США). Дані представлені у вигляді $M \pm \sigma$, де M – середнє арифметичне, σ – середнє квадратичне відхилення. Достовірність різниці визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Для порівняння дискретних величин у незалежних групах використовували критерій χ^2 Пірсона [9]. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Результати дослідження

Вміст продуктів окисної модифікації білків вивчали за динамікою рівнів динітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру через 6 міс контрольованого спостереження. Виявлено вірогідне зменшення вмісту динітрофенілгідрозонів нейтрального характеру в обох групах лікування – базисної терапії (на $32,2\%$, з $(4,47 \pm 0,42)$ до $(3,03 \pm 0,40)$ нм, $p < 0,05$) і комплексної терапії (на $41,7\%$, з $(4,36 \pm 0,40)$ до $(2,54 \pm 0,37)$ нм, $p, p_1 < 0,001$; табл. 1). Рівень динітрофенілгідрозонів основного характеру в групі порівняння через 6 міс зменшився на $28,9\%$ (з $(31,8 \pm 3,24)$ до $(22,6 \pm 2,04)$ нм, $p < 0,001$), в основній групі – на $42,4\%$ (з $(32,1 \pm 3,23)$ до $(18,5 \pm 2,18)$ нм, $p, p_1 < 0,001$; див. таблицю 1).

На наступному етапі визначали терапевтичну ефективність кожного з напрямів терапії. За критерієм ефективності приймали здатність обраного напрямку терапії нормалізувати вміст продуктів динітрофенілгідрозонів нейтрального характеру на рівні контрольованої групи – $(1,67 \pm 0,22)$ ум. од. і динітрофенілгідрозонів основного характеру – $(16,2 \pm 0,82)$ ум. од.

Для досягнення мети проводили підрахунок абсолютної кількості хворих із позитивним ефектом лікування за певним показником до кількості хворих із відсутністю бажаного клінічного ефекту, тобто оцінювали вплив препаратів на проміжні («сурогатні») точки, на основі чого вираховували абсолютний і відносний ефекти (АЕ, ВЕ), терапевтичну ефективність (ТЕ) і відношення шансів (ВШ) між досліджуваними методиками лікування.

За цим критерієм було встановлено АЕ базисної терапії стосовно динітрофенілгідрозонів нейтрального характеру на рівні $33,0\%$, комплексної терапії – $60,0\%$, ТЕ при додаванні L-аргініну й альфа-ліпону – $27,0\%$, ВЕ – $0,56 [0,34-0,91]$ ($p < 0,05$), ВШ – $0,33 [0,14-0,82]$ ($p < 0,05$) (табл. 2). АЕ базисної терапії ВС щодо вмісту динітрофенілгідрозонів основного характеру становила $26,0\%$, комплексної терапії – $50,0\%$ (терапевтична ефективність – $24,0\%$), ВЕ – $0,53 [0,28-0,97]$ ($p < 0,05$), ВШ – $0,36 [0,14-0,92]$ ($p < 0,05$) (див. таблицю 2).

Стосовно продуктів перекисного окиснення ліпідів у динаміці контрольованого спостереження вивчали вміст дієнових кон'югатів (ДК), гідроперекисів (ГП) і МДА. Встановлено зниження рівня ДК на $34,5\%$

Таблиця 1. Показники перекисного окиснення білків в динаміці лікування, $M \pm \sigma$

Параметри	Група порівняння		Основна група		p
	До лікування	Через 6 міс лікування	До лікування	Через 6 міс лікування	
E370, нм	$4,47 \pm 0,42$	$3,03 \pm 0,40$	$4,36 \pm 0,40$	$2,54 \pm 0,37$	$p, p_1 < 0,001$
E430, нм	$31,8 \pm 3,24$	$22,6 \pm 2,04$	$32,1 \pm 3,23$	$18,5 \pm 2,18$	$p, p_1 < 0,001$

Примітка: p – вірогідність різниці в динаміці лікування; p_1 – вірогідність різниці між групами спостереження.

у групі комплексної терапії (з $2,49 \pm 0,10$) до $1,63 \pm 0,16$ Од.), що було на 15,7% більше, ніж у групі порівняння (з $2,48 \pm 0,13$) до $1,81 \pm 0,16$ Од., на 37,0%, $p, p_1 < 0,05$) (табл. 3). Також доведено вірогідне зниження вмісту ГП як в основній групі (з $59,0 \pm 3,22$) до $51,5 \pm 2,87$ %, на 14,6%), так і в групі порівняння (з $59,1 \pm 3,94$) до $54,9 \pm 2,91$ %, на 7,1%), $p, p_1 < 0,05$ (див. таблицю 3).

Вміст МДА зменшився на 45,9% в основній групі (з $3,97 \pm 0,31$) до $2,72 \pm 0,27$ Од.) і на 17,4% у групі порівняння (з $3,96 \pm 0,33$) до $3,27 \pm 0,41$ Од., $p, p_1 < 0,05$). Поряд зі зниженням вмісту ДК, МДА і ГП у динаміці лікування спостерігали підвищення рівня глутатіону відновленого (ГВ; див. таблицю 3). Уміст цього природного антиоксиданта збільшився з $1,46 \pm 0,08$ до $1,99 \pm 0,23$ мкМ/л у дослідній групі (36,3%) і з $1,47 \pm 0,09$ до $1,73 \pm 0,17$ мкМ/л у групі порівняння (17,7%).

За АЕ встановлено 33,0% терапевтичної доцільності стосовно рівня ДК при комплексному лікуванні з вірогідними показниками ВЕ $0,59 [0,41-0,86]$, $p < 0,05$) і ВШ $0,23 [0,08-0,61]$, $p < 0,05$). АЕ комплексного лікування щодо вмісту ГП (цільовий рівень – 45,8±3,75%) становила 75,0% проти 53,0%, ТЕ – 22,0%, ВЕ – 0,70 $[0,49-0,99]$ ($p < 0,05$), ВШ – 0,37 $[0,14-0,96]$ ($p < 0,05$). Терапевтична доцільність L-аргініну й альфа-ліпону стосовно вмісту МДА (вміст у практично здорових – $2,29 \pm 0,39$ Од.) становила 41,0% (АЕ – 80,0%, проти АЕ – 39,0%), ВЕ – 0,49 $[0,32-0,75]$ ($p < 0,05$), ВШ – 0,16 $[0,06-0,45]$ ($p < 0,05$) (табл. 4).

Цільовий рівень ГВ у практично здорових осіб – $2,21 \pm 0,08$ мкМ/л. Терапевтична доцільність при додаванні ендотеліопротекторів стосовно ГВ встановлена на рівні 24,0%, ВЕ – 0,59 $[0,35-0,99]$ ($p < 0,05$), ВШ – 0,38 $[0,15-0,96]$ ($p < 0,05$) (див. таблицю 4).

Таблиця 2. Терапевтичні ефекти базисної і комплексної терапії стосовно показників перекисного окиснення білків

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95% ДІ]	ВШ [95% ДІ]
E₃₇₀				
Група порівняння	33,0	27,0	0,56 [0,34–0,91] $p < 0,05$	0,33 [0,14–0,82] $p < 0,05$
Дослідна група	60,0			
E₄₃₀				
Група порівняння	26,0	24,0	0,53 [0,28–0,97] $p < 0,05$	0,36 [0,14–0,92] $p < 0,05$
Дослідна група	50,0			

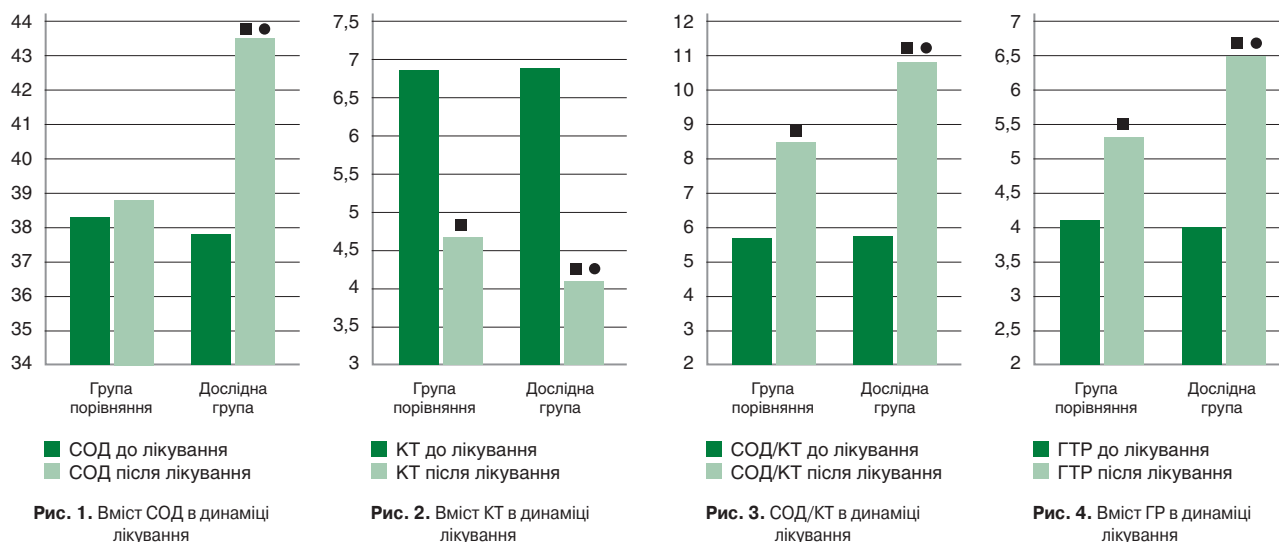
Таблиця 3. Показники перекисного окиснення ліпідів у динаміці лікування, М±σ

Параметри	Група порівняння		Основна група		p
	До лікування	Через 6 міс лікування	До лікування	Через 6 міс лікування	
ДК, Од.	$2,48 \pm 0,13$	$1,81 \pm 0,16$	$2,49 \pm 0,10$	$1,63 \pm 0,16$	$p, p_1 < 0,05$
ГП, %	$59,1 \pm 3,94$	$54,9 \pm 2,91$	$59,0 \pm 3,22$	$51,5 \pm 2,87$	$p, p_1 < 0,05$
МДА, Од.	$3,96 \pm 0,33$	$3,27 \pm 0,41$	$3,97 \pm 0,31$	$2,72 \pm 0,27$	$p, p_1 < 0,05$
ГВ, мкМ/л	$1,47 \pm 0,09$	$1,73 \pm 0,17$	$1,46 \pm 0,08$	$1,99 \pm 0,23$	$p, p_1 < 0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці в динаміці лікування; p_1 – вірогідність різниці між групами спостереження.

Таблиця 4. Терапевтичні ефекти базисної та комплексної терапії стосовно показників перекисного окиснення ліпідів

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95% ДІ]	ВШ [95% ДІ]
ДК				
Група порівняння	47,0	33,0	0,59 [0,41–0,86] $p < 0,05$	0,23 [0,08–0,61] $p < 0,05$
Дослідна група	80,0			
ГП				
Група порівняння	53,0	22,0	0,70 [0,49–0,99] $p < 0,05$	0,37 [0,14–0,96] $p < 0,05$
Дослідна група	75,0			
МДА				
Група порівняння	39,0	41,0	0,49 [0,32–0,75] $p < 0,05$	0,16 [0,06–0,45] $p < 0,05$
Дослідна група	80,0			
Глутатіон відновлений				
Група порівняння	34,0	24,0	0,59 [0,35–0,99] $p < 0,05$	0,38 [0,15–0,96] $p < 0,05$
Дослідна група	58,0			



Примітка: ■ – вірогідність різниці показників в динаміці лікування ($p < 0,05$); ● – вірогідність різниці показників між групами ($p_1 < 0,05$).

Оцінка загальної антиоксидантної активності периферійної крові пацієнтів із ВС, які отримували різні види терапії, також свідчить про позитивні ефекти комплексної терапії, при якій активність системи антиоксидантного захисту достовірно зростає за рівнями супероксиддисмутази (СОД), каталази (КТ), глутатіонредуктази (ГР) після проведеного комплексного патогенетичного лікування.

Зокрема, у співставленні з групою порівняння в основній групі відзначено збільшення загальної антиоксидантної активності за вмістом СОД на 15,4% (з $37,7 \pm 4,38$) до $43,5 \pm 2,21$ ммоль/с.г.б, $p < 0,05$), а в групі базисного лікування спостерігали її збільшення лише на 1,3% (з $38,3 \pm 5,08$) до $38,8 \pm 2,28$ ммоль/с.г.б, $p > 0,05$, рис. 1).

Зворотню залежність доведено щодо активності КТ – зниження вмісту прооксидантного ензиму на 40,6% у дослідній групі (з $6,88 \pm 0,85$) до $4,09 \pm 0,61$ м_{кат.}/л_{гем.}, $p < 0,05$) проти 31,8% у групі порівняння (з $6,85 \pm 0,81$) до $4,67 \pm 0,62$ м_{кат.}/л_{гем.}, $p < 0,05$) (рис. 2).

Як наслідок зростання активності СОД і зниження рівня КТ в динаміці лікування відмічали зростання співвідношення СОД/КТ: за застосування базисної

терапії співвідношення СОД/КТ зростало з $5,67 \pm 1,10$) до $8,46 \pm 1,37$) Од. (49,2%), за застосування комплексної терапії – з $5,74 \pm 1,25$) до $10,9 \pm 1,77$) Од. (89,9%), $p, p_1 < 0,05$ (рис. 3).

Відзначали також зростання вмісту ГР через 6 міс терапії – на 29,5% у групі порівняння (з $4,10 \pm 0,49$) до $5,31 \pm 0,57$) од_{кат.}/л_{гем.}), на 64,3% – в основній групі (з $3,95 \pm 0,58$) до $6,49 \pm 0,59$) од_{кат.}/л_{гем.}), $p, p_1 < 0,05$ (рис. 4).

ТЕ комплексного лікування (цільовий рівень – $42,7 \pm 4,27$ ммоль/с.г.б СОД) становила 28,0% (АЕ_{досл.} – 75,0% проти АЕ_{порівн.} – 47,0%), з вірогідними показниками ВЕ (0,63 [0,43–0,92], $p < 0,05$) і ВШ (0,30 [0,11–0,78], $p < 0,05$) проти базисної терапії. При порівнянні з активністю КТ у практично здорових осіб ($3,17 \pm 0,52$) м_{кат.}/л_{гем.}), АЕ базисної терапії при ВС становила 26,0%, комплексної терапії – 60,0%, терапевтична доцільність – 34,0%, з вірогідними показниками ВЕ (0,44 [0,24–0,79], $p < 0,05$) і ВШ (0,24 [0,09–0,62], $p < 0,05$) (табл. 5).

Абсолютна ефективність лікування в дослідній групі за критерієм нормалізації СОД/КТ ($13,9 \pm 2,68$) Од.) становила 68,0% проти 26,0% в групі порівняння,

Таблиця 5. Терапевтичні ефекти базисної і комплексної терапії стосовно показників системи антиоксидантного захисту

Групи	АЕ, %	ТЕ, %	ВЕ [95% ДІ]	ВШ [95% ДІ]
СОД				
Група порівняння	47,0	28,0	0,63 [0,43–0,92] $p < 0,05$	0,30 [0,11–0,78] $p < 0,05$
Дослідна група	75,0			
КТ				
Група порівняння	26,0	34,0	0,44 [0,24–0,79] $p < 0,05$	0,24 [0,09–0,62] $p < 0,05$
Дослідна група	60,0			
СОД/КТ				
Група порівняння	26,0	42,0	0,39 [0,22–0,69] $p < 0,05$	0,17 [0,06–0,46] $p < 0,05$
Дослідна група	68,0			
ГР				
Група порівняння	26,0	22,0	0,55 [0,29–1,0] $p < 0,05$	0,39 [0,15–1,0] $p < 0,05$
Дослідна група	48,0			

Примітка: p – вірогідність різниці показників за критерієм обраного терапевтичного ефекту.

терапевтична ефективність – 42,0%, ВЕ – 0,39 [0,22–0,69] ($p < 0,05$), ВШ – 0,17 [0,06–0,46] ($p < 0,05$). За оцінки терапевтичних ефектів базисної та комплексної терапії стосовно вмісту глутатіонредуктази і досягнення її цільового рівня ($8,49 \pm 1,83$ од._{кат.}/л._{гем.}) було встановлено терапевтичну доцільність застосування комплексної терапії на рівні 22,0% (АЕ в групі порівняння – 26,0%, в дослідній групі – 48,0%), з вірогідними показниками щодо відносної ефективності (0,55 [0,29–1,0], $p < 0,05$) та відношення шансів (0,39 [0,15–1,0], $p < 0,05$) (див. таблицю 5).

Отримані в нашій роботі дані є співставимими з результатами інших досліджень. Зокрема, в повідомленні Agnieszka Zembron-Lacny та співавт. наведено нові докази того, що тівортин (L-аргінін) та альфа-ліпон (тіоктова кислота) виконують роль антиапоптозу завдяки зниженню активних форм кисню [11]. Тобто дисфункція ендотелію є важливим патогенетичним механізмом при ВС і потребує спеціальної корекції. Інші

автори повідомляють, що L-аргінін захищає судинні ендотеліальні клітини від окисних ушкоджень за рахунок підвищення вмісту антиоксидантів, включаючи СОД та глутатіонпероксидазу [11]. Отже, пригнічення АФК за рахунок запропонованої в дослідженні терапії (тівортин, еліміналь-гель, альфа-ліпон, ультрафонофорез з лонгідазою) тісно пов'язане з його антиапоптозною роллю.

Висновки

Комплексне патогенетичне лікування вогнищевої склеродермії із додаванням препаратів, які мають ендотеліопротекторну, антигіпоксичну та антиоксидантну дію, призводить до зменшення продукції вільних радикалів та відновлення активності ферментів антиоксидантного захисту, є високоефективним та патогенетично обґрунтованим у цього складного контингенту хворих та може успішно використовуватися в різних умовах практичної дерматовенерології.

Література

1. Ата М.А. Лечение очаговой склеродермии с применением современных методов. *Дерматология та венерология*. 2018. № 3 (81). С. 22–24.
2. Ата М.А. Особенности активности эластазы, коллагенолитической активности и содержания гликозаминогликанов у больных ограниченной склеродермией. *Дерматология та венерология*. 2018. № 4(82). С. 23–26.
3. Ата М.А. Особенности биохимических изменений у больных ограниченной склеродермией. *ScienceRise: Medical Science*. 2019. № 1(28). С. 20–24.
4. Владимиров Ю.А., Арчаков О.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука. 1972. 252 с.
5. Мальцев Г.Ю., Тышко Н.В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатилпероксидазы в эритроцитах. *Гигиена и санитария*. 2002. № 2. С. 69–72.
6. Метод определения активности каталазы / М.А. Корольук, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев. *Лаб. дело*. 1988. № 1. С. 16–18.
7. Мецишен І.Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові. *Буквинський мед. вісник*. 1998. Т. 2, № 1. С. 156–158.
8. Мецишен І.Ф., Григор'єва Н.П. Метод кількісного визначення HS-груп у крові. *Буквинський медичний вісник*. 2002. № 6(2). С. 190–2.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: Медиа-сфера. 2004. 312 с.
10. Extracorporeal photopheresis in dermatology / L. Pérez-Carmona, A. Harto-Castaño, E. Diez-Recio, P. Jaén-Olasolo. *Actas Dermosifiliogr*. 2009. 100(6). P. 459–471.
11. Intermittent Hypoxic Exposure with High Dose of Arginine Impact on Circulating Mediators of Tissue Regeneration / A. Zembron-Lacny, A. Gramacki, E. Wawrzyniak-Gramacka, A. Tyłutka, N. Hertmanowska, et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12(7). P. 1933.
12. Kim K.T., Sun H., Chung E.H. A surgical approach to linear scleroderma using Medpor and dermal fat graft. *Arch. Craniofac. Surg*. 2018. Vol. 16(3). P. 71–81.
13. Mertens J.S., van den Reek J.M., Kievit W. Drug survival and predictors of drug survival for methotrexate treatment in a retrospective cohort of adult patients with localized scleroderma. *Acta Dermatol-Venerologica*. 2016. Vol. 96 (7). P. 943–947.
14. Oxidative stress in scleroderma: Maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive upregulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway / P. Sambo, S.S. Baroni, M. Luchetti, P. Paroncini, S. Dusi, G. Orlandini, A. Gabrielli. *Arthritis Rheum*. 2001. N44. P. 2653–2664.
15. Unraveling SSc Pathophysiology; The Myofibroblast / A. Van Caam, M. Vonk, F. van den Hoogen, P. van Lent, P. van der Kraan. *Front Immunol*. 2018. Vol. 9(24). P. 52.
16. Wolska-Gawron K., Bartosińska J., Krasowska D. MicroRNA in localized scleroderma: a review of literature. *Arch. Dermatol. Res*. 2020. Vol. 312 (5). P. 317–324.
17. Yamamoto T. Autoimmune mechanisms of scleroderma and a role of oxidative stress. *Self/nonself*. 2011. N2 (1). P. 4–10.

References

1. Ata MA. Лечение очаговой склеродермии с применением современных методов [Treatment of focal scleroderma using modern methods]. *Dermatologiya ta venerologiya*. 2018;3(81):22–24. [In Rus.]
2. Ata MA. Osobennosti aktivnosti elastazy, kollagenoliticheskoj aktivnosti i soderzhaniya glikozaminoglikanov u bol'nyh ogranichennoj sklerodermiej [Features of elastase activity, collagenolytic activity and glycosaminoglycan content in patients with limited scleroderma]. *Dermatologiya ta venerologiya*. 2018;4(82):23–26. [In Rus.]
3. Ata MA. Osobennosti biohimicheskikh izmenenij u bol'nyh ogranichennoj sklerodermiej [Features of biochemical changes in patients with limited scleroderma]. *ScienceRise: Medical Science*. 2019;1(28):20–24. [In Rus.]
4. Vladimirov Yu.A., Archakov O.I. Perokisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranah [Lipid peroxidation in biological membranes]. М.: Наука, 1972. 252 p. [In Rus.]
5. Mal'cev GyU, Tyshko NV. Metody opredeleniya soderzhaniya glutatiiona i aktivnosti glutatiperoxidazy v eritrotsitah [Methods for determining the content of glutathione and the activity of glutathione peroxidase in erythrocytes]. *Gigiena i sanitariya*. 2002;2:69–72. [In Rus.]
6. Korolyuk MA, Ivanova LI, Majorova IG, Tokarev VE. Metod opredeleniya aktivnosti katalazy [Method for determining the activity of catalase]. *Lab. delo*. 1988;1:16–18. [In Rus.]
7. Meshchishen IF. Metod viznachennya oksinyuval'noi modifikacii bilkiv plazmy (sirovatki) krovi [Method for determination of oxidative modification of blood plasma (serum) proteins]. *Bukovins'kij med. visnik*. 1998;2(1):156–158. [In Ukr.]
8. Meshchishen IF, Grigor'eva NP. Metod kil'kisnogo viznachennya HS-grup u krovi [Method for quantitative determination of HS-groups in the blood]. *Bukovins'kij medichnij visnik*. 2002;6(2):190–2. [In Ukr.]
9. Rebrova OYu. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA application package]. М.: Медиа-сфера; 2004. 312 p. [In Rus.]
10. Pérez-Carmona L, Harto-Castaño A, Diez-Recio E, Jaén-Olasolo P. Extracorporeal photopheresis in dermatology. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(6):459–471.
11. Zembron-Lacny A, Gramacki A, Wawrzyniak-Gramacka E, Tyłutka A, Hertmanowska N, et al. Intermittent Hypoxic Exposure with High Dose of Arginine Impact on Circulating Mediators of Tissue Regeneration. *Nutrients*. 2020;12(7):1933.
12. Kim KT, Sun H, Chung EH. A surgical approach to linear scleroderma using Medpor and dermal fat graft. *Arch. Craniofac. Surg*. 2018;16(3):71–81.
13. Mertens JS, van den Reek JM, Kievit W. Drug survival and predictors of drug survival for methotrexate treatment in a retrospective cohort of adult patients with localized scleroderma. *Acta Dermatol-Venerologica*. 2016;96(7):943–947.
14. Sambo P, Baroni SS, Luchetti M, Paroncini P, Dusi S, Orlandini G, Gabrielli A. Oxidative stress in scleroderma: Maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive upregulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. *Arthritis Rheum*. 2001;44:2653–2664.
15. Van Caam A, Vonk M, van den Hoogen F, van Lent P, van der Kraan P. Unraveling SSc Pathophysiology. *The Myofibroblast*. *Front Immunol*. 2018;9(24):52.
16. Wolska-Gawron K, Bartosińska J, Krasowska D. MicroRNA in localized scleroderma: a review of literature. *Arch. Dermatol. Res*. 2020;312(5):317–324.
17. Yamamoto T. Autoimmune mechanisms of scleroderma and a role of oxidative stress. *Self/nonself*. 2011;2(1):4–10.

СОСТАЯНИЕ СИСТЕМЫ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО РАВНОВЕСИЯ В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬШОЙ ОЧАГОВОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ

О.М. Аль-Омари

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Резюме

Вступление. Развитие оксидативного стресса при очаговой склеродермии (ОС) является основой для использования в лечении этого заболевания антиоксидантной терапии, в связи с чем представляют интерес препараты, являющиеся естественными антиоксидантами.

Цель – изучить влияние комплексного патогенетического лечения на уровень окислительного стресса белков и липидов, состояние системы антиоксидантной защиты при ОС.

Материалы и методы. В исследование включены 78 больных с ОС. В группе сравнения (n=38) назначали стандартное лечение согласно клиническим рекомендациям. В основной группе (n=40) к базисной терапии добавляли альфа-липон, тивортин, элиминаль-гель, ультрафонофорез с лонгидазой. Анализировали содержание динитрофенилгидразонов нейтрального (Е370) и основного характера (Е430), малонового диальдегида (МДА), гидроперекисей (ГП), глутатиона восстановленного (ГВ), супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КТ), глутатилпероксидазы (ГП) в динамике.

Результаты. Установлено, что абсолютная эффективность комплексной терапии для снижения уровней динитрофенилгидразонов нейтрального и основного характера превышает базовую на 27,0 и 26,0% ($p < 0,05$) соответственно.

Терапевтическая целесообразность при включении антиоксидантов в комплексную терапию в отношении снижения уровня диеновых конъюгатов составляла 33,0% ($p < 0,05$), содержания гидроперекисей – 22,0% ($p < 0,05$), МДА – 41,0% ($p < 0,05$). Доказано достоверную терапевтическую эффективность для комплексного лечения по повышению напряженности ферментов антиоксидантной защиты, которая составляла 28,0% относительно уровня СОД ($p < 0,05$), 26,0% по содержанию КТ ($p < 0,05$), 42,0% – по индексу СОД/КТ ($p < 0,05$), а также 22,0% относительно роста активности ГР ($p < 0,05$).

Выводы. Комплексное лечение ОС с добавлением препаратов, обладающих эндотелиопротекторным, антигипоксическим и антиоксидантным действием, уменьшает продукцию свободных радикалов и восстанавливает активность ферментов антиоксидантной защиты, является высокоэффективным и патогенетически обоснованным.

Ключевые слова: очаговая склеродермия, перекисное окисление белков, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, лечение.

STATE OF THE PROOXIDANT-ANTIOXIDANT EQUILIBRIUM IN THE PROCESS OF COMPLEX THERAPY IN PATIENTS WITH FOCAL SCLERODERMY

O.M. Al-Omari

Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University

Abstract

Introduction. The development of oxidative stress in focal scleroderma is the basis for the use of antioxidant therapy in the treatment of this disease, in connection with which drugs of natural antioxidants are of interest.

The objective was to study the effect of complex treatment on the level of oxidative stress of proteins and lipids, the state of the antioxidant defense system in focal scleroderma.

Materials and research methods. The study included 78 patients with focal scleroderma. In the comparison group ($n=38$) treatment was prescribed according to the recommendations. In the main group ($n=40$) to the basic therapy was added tivortin, eliminal gel, ultraphonophoresis with longidase. The contents of dinitrophenylhydrazones of neutral (E370) and basic character (E430), malonic dialdehyde (MDA), hydroperoxides (HP), reduced glutathione (GR), superoxide dimutase (SOD), catalase (CT), glutathionereductase (GR) were analyzed.

Results. It was found that the absolute effectiveness of complex therapy in reducing the level of dinitrophenylhydrazones of neutral and basic nature exceeds the baseline by 27.0 and 26.0% ($p < 0.05$). The therapeutic benefit of the inclusion of antioxidants in complex therapy to reduce the level of diene conjugates was 33.0% ($p < 0.05$), the content of HP – 22.0% ($p < 0.05$), MDA – 41.0% ($p < 0.05$). It was proven the reliable therapeutic efficacy of complex treatment to increase the intensity of antioxidant enzymes, which was 28.0% relative to the level of SOD ($p < 0.05$), 26.0% relative to the content of CT ($p < 0.05$), 42.0% – according to the SOD/CT index ($p < 0.05$), as well as 22.0% to increase the activity of GR ($p < 0.05$).

Conclusions. Comprehensive treatment of focal scleroderma, with the addition of drugs that have endothelioprotective, antihypoxic and antioxidant effects, reduce the production of free radicals and restore the activity of enzymes of antioxidant protection is highly effective and pathogenetically justified.

Key words: focal scleroderma, protein peroxidation, lipid peroxidation, antioxidant protection, treatment.

Відомості про автора:

Ал-Омарі Обадех Махмуд – аспірант кафедри шкірних та венеричних хвороб, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова. E-mail: dr.obadaomari@yahoo.com

ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-5085-7705>