

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016
УДК 616-008.9-02:616.517-085.324

**БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
АПИПРЕПАРАТА «ЭКСТРА-БЕФУНГИН» В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ**

Л.А. МАСЛЕВСКАЯ¹, Н.А. ГОЛОВАЧ¹, С.А. ИСАКОВ¹, М.А. ФОМИНА²,
В.И. ЗВЯГИНА²

ГБУ РО «Рязанский областной кожно-венерологический диспансер» (1),
Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
г. Рязань (2)

**BIOCHEMICAL PARAMETERS IN ASSESSING OF THE EFFECTIVENESS
OF "EXTRA-BEFUNGIN" IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PSORIASIS**

L.A. MASLEVSKAYA¹, N.A. GOLOVACH¹, S.A. ISAKOV¹, M.A. FOMINA²,
V.I. ZVYAGINA²

Ryazan Regional Skin and Venereal Diseases Dispensary, Ryazan (1),
Ryazan State Medical University, Ryazan (2)

В настоящей работе представлены результаты исследования содержания продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида) и активности ферментов антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы) у больных псориазом, на фоне комплексной терапии с включением апипрепарата «Экстра-бефунгин».

Ключевые слова: псориаз, Экстра-Бефунгин, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

This article presents the results of the research of lipid peroxidation products' content (malonic dialdehyde) and activity of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase) in patients with psoriasis on the background of the complex therapy with "Extra befungin".

Keywords: psoriasis, Extra Befungin, lipid peroxidation, antioxidant system.

По современным представлениям псориаз рассматривается как хронический, тяжелый мультифакториальный дерматоз с гиперпролиферацией эпидермиса эрите-

матозно-сквамозными высыпаниями, стадийным течением. Фармакотерапия рецидивов псориаза, к сожалению, не может быть признана удовлетворительной, по-

этому поиск новых подходов к профилактике и лечению является актуальной задачей современной медицины [8].

Возможным путем решения этой проблемы является имеющее многовековую историю использование продуктов жизнедеятельности пчел. Фармакоэкономические достоинства этого способа лечения основаны, прежде всего, на уникальном сочетании высокой степени безопасности, низкой стоимости и клинической эффективности продуктов пчеловодства.

Рациональное включение апипрепаратов в терапию псориаза может позволить быстрее добиться стойкой ремиссии, способствовать уменьшению побочных действий лекарств, особенно стероидных противовоспалительных средств, а в некоторых случаях – экономить материальные затраты пациента на лечение.

К сожалению, отсутствие четкой концепции этиологии и патогенеза псориаза, а также биохимических клинко-экспериментальных исследований, учитывающих особенности состава и дозировки апипрепаратов, используемых в комплексной фармакотерапии псориаза, несомненно, снижает эффективность их применения, делает неопределенными перспективы применения биологически активных продуктов пчеловодства в комплексной терапии хронического рецидивирующего дерматоза.

Цель работы

Исследование показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной системы (АОС) у больных псориазом на фоне применения в комплексной терапии препарата Экстра-Бефунгин.

Материалы и методы

Работа проводилась на базе ГБУ РО «Рязанский областной кожно-венерологический диспансер». Исследование показателей ПОЛ и АОС проведено у 73 больных псориазом (мужчин – 40, женщин – 33) в возрасте от 18 до 72 лет. Длительность заболевания варьировала от 1,5 месяцев до 50 лет. Все пациенты находились в прогрессирующей стадии заболевания.

Исходя из клинической картины, все больные были распределены на 3 группы:

1 группа – 40 человек (45,5%) с вульгарной формой псориаза; 2 группа – 21 человек (31,3%) с экссудативной формой псориаза; 3 группа – 12 человек (23,2%) с артропатической формой псориаза. В каждой изучаемой группе исследования проводились дважды: при поступлении в стационар и через месяц от начала терапии. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с обследуемыми пациентами.

Для оценки тяжести патологического процесса применялся индекс PASI (Psoriasis Area and Severity Index) – индекс площади псориазических поражений и тяжести процесса. Он позволяет стандартизованно воспроизводить оценку заболевания в клиническом аспекте, учитывая площадь поражённой поверхности и интенсивность основных симптомов: эритемы, инфильтрации, шелушения [2].

Основную группу (50 человек) составляли пациенты с тяжелыми формами псориаза ($PASI \geq 16$), у которых высыпания были представлены обширными бляшками, распространенными по всему кожному покрову, выраженной инфильтрацией и мелкопластинчатым шелушением.

Всем пациентам в соответствии с клиническими рекомендациями (2013г.) назначалось следующее стандартное лечение: тиосульфат натрия, никотиновая кислота, карсил, антигистаминные препараты. В наружном лечении применялись индифферентные мази (борная, салициловая, нафталановая).

Только стандартное лечение получали 23 пациента (10 – с вульгарным псориазом, 7 – с экссудативным и 6 – с артропатическим псориазом).

У 50 пациентов (30 больных вульгарным псориазом, 11 больных экссудативным и 9 артропатическим псориазом) к стандартному лечению был добавлен апипрепарат Экстра-Бефунгин фирмы «Тенториум» (г. Пермь), который содержит прополис, экстракт березового гриба чаги и зверобой. Препарат в виде драже, назначался по 1 чайной ложке 3 раза в день под язык за 1 час до еды ежедневно в течение месячного курса лечения в условиях стационара.

Биохимические исследования включали: 1) Определение активности ПОЛ – по концентрации малонового диальдегида (МДА) по методу И.Д. Стальной, Т.Г. Гаришвили [7]; 2) Состояние ферментативного звена АОС – по активности супероксиддисмутазы (СОД) по методу В.А. Костюка, С.О. Бурмистрова и др. [3]; глутатионпероксидазы (ГП) – по методу D.E. Paglia, W.N. Valentine в модификации В.З. Ланкина [6]; каталазы – по методу E. Vtutlera [9].

Материалом для исследования служили эритроциты, полученные из цитрат-стабилизированной пробы периферической крови. После получения образца кровь центрифугировали при 3000 об/мин 10 мин для отделения плазмы от эритроцитов, после чего производили трехкратное отмывание эритроцитов 0,9% раствором NaCl. Подготовленные эритроциты лизировали дистиллированной водой, а лизат замораживали при -20°C . Повторное замораживание – оттаивание образцов не допускалось.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ “Statistica 6.1”. Для анализа соответствия вида распределения изучаемых признаков закону нормального распределения использовался W- критерий Шапиро–Уилка. Так как распределение соответствовало нормальному, проверка гипотез об отсутствии различий признака между группами проводилась по t-критерию Стьюдента. Статистическая связь (корреляция) клинических и лабораторных данных оценивалась с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Гипотеза об отсутствии изменений изучаемого признака в одной группе до и после терапии проверялась при помощи парного критерия Стьюдента повторных измерений. Во всех случаях статистически значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

При сравнительной оценке состояния ПОЛ и АОС у больных вульгарным, экссудативным и артропатическим псориазом было обнаружено нарастание уровня МДА и снижение активности специфических антиоксидантных фермент-

ных комплексов, причем выраженность изменений планомерно нарастала по мере утяжеления клинической картины.

Полученные данные позволяют предположить возможность наличия у больных псориазом исходного дефекта в структурной организации мембран, который и способствует быстрому развитию свободно – радикальных процессов и избыточному перекисному повреждению. Нарушение стационарного состояния процессов свободно – радикального окисления приводит к накоплению метаболитов ПОЛ с токсическим действием, дополнительно изменяющим структуру и функции биомембран. Результатом является повышение проницаемости мембран, нарушение их барьерной и каталитической функции, что может непосредственно провоцировать развитие патологического процесса, либо усугублять течение заболевания. Кроме того, модифицированные липиды клеточных мембран способны индуцировать апоптоз [4].

При оценке состояния антиоксидантной системы у больных псориазом было обнаружено, что активность ключевых ферментов оказалась во всех клинических группах статистически значимо ниже контрольных значений. Так, активность основного фермента детоксикации супероксид-анион-радикала СОД планомерно снижалась в клинических группах с различной степенью проявлений псориаза. Это может оказаться одной из причин избыточного перекисного повреждения липидов накапливающимися токсичными формами кислорода. Активность ферментов, нейтрализующих перекись, продемонстрировала аналогичную тенденцию. Более значимые изменения активности каталазы и ГП по сравнению с изменениями активности СОД объясняются, по нашему мнению, хроническим уменьшением наличия в среде субстрата для их действия, что может по механизму обратной связи частично заблокировать их синтез. Возможно также, что у больных псориазом имеется и генетически обусловленный дефицит синтеза ферментов АОС.

Поскольку были обнаружены четкие статистически значимые отличия изучаемых показателей в клинических группах с различной тяжестью проявлений, решено было проверить тезис о связи показателей ПОЛ/АОС крови с таким клинически значимым показателем тяжести псориаза как

PASI. Корреляционный анализ по методу Пирсона показал наличие положительной корреляционной связи высокой степени содержания МДА и отрицательной корреляционной связи средней степени с активностью СОД, каталазы и ГП. Полученные данные продемонстрированы в таблице 1.

Таблица 1

Характеристика статистической связи показателей ПОЛ и АОС с индексом PASI, корреляции Пирсона

Степень тяжести	Показатели ПОЛ и АОС			
	МДА мкМ/мл	СОД ЕД/мл	Каталаза МЕ/мл	ГП мкМ/мл/мин
Средняя PASI 10-15,9 n=23	0,824 p< 0,05	- 0,673 p< 0,01	- 0,271 p< 0,01	- 0,431 p< 0,001
Тяжелая PASI ≥16 n=50	0,756 p< 0,001	- 0,485 p< 0,001	-0,596 p< 0,05	- 0,455 p< 0,01

Для анализа изменений изучаемых показателей под влиянием терапии использовался парный критерий Стьюдента повторных измерений, который позволил оценить статистическую значимость отличий показателя у одного и того же больного в динамике под влиянием различных методов лечения.

При оценке влияния изучаемых видов лечения на показатели ПОЛ и АОС было обнаружено, что стандартная терапия не вызывала выраженных изменений (p>0,05) уровня МДА и активности СОД, каталазы и глутатионпероксидазы от состояния до лечения при всех исследуемых клинических формах.

Применение препарата Экстра-Бе-

фунгин в комплексной терапии приводило к существенному статистически значимому снижению уровня МДА во всех клинических группах с одновременным статистически значимым нарастанием активности СОД, каталазы и ГП. Причиной этого, по видимому, является отмеченная рядом авторов антиоксидантная активность компонентов этого препарата: чаги [1] и прополиса [5]. Преимуществом Экстра-Бефунгина является сочетание в одном препарате нескольких компонентов с антиоксидантными свойствами, которые потенцируют действие друг друга и приводят к столь значительным изменениям по сравнению с состоянием до лечения. Полученные данные наглядно представлены в таблицах 2-4.

Таблица 2

Изменения показателей ПОЛ и АОС у больных вульгарным псориазом на фоне различных типов терапии по сравнению с показателями до лечения

Показатели ПОЛ и АОС		До лечения	Пациенты пролеченные ЭБ	Пациенты пролеченные по стандартной схеме
МДА мкМ/л	M	4,30	3,7*	4,1**
	S	1,20	1,9	0,9
СОД ЕД/л	M	17,30	19,2*	17,6**
	S	2,0	1,8	1,8
Каталаза МЕ/мл	M	106,0	142,1*	131,6*
	S	6,00	24,0	12,4
ГП мкМ/мл/мин	M	419,0	473,95*	473,7*
	S	29,60	50,8	15,2

Примечание: М – среднее значение, S – стандартное отклонение.

*p< 0,05 ;** p> 0,05 в сравнении с показателями до лечения

Таблица 3

Изменения показателей ПОЛ и АОС у больных экссудативным псориазом на фоне различных типов терапии по сравнению с показателями до лечения

Показатели ПОЛ и АОС		До лечения	Пациенты пролеченные ЭБ	Пациенты пролеченные по стандартной схеме
МДА мкМ/л	M	5,74	4,7*	5,0**
	S	1,04	2,8	1,4
СОД ЕД/л	M	16,20	17,8*	17,05**
	S	2,0	3,6	2,1
Каталаза МЕ/мл	M	87,0	129,8*	117,9*
	S	4,00	18,5	4,0
ГП мкМ/мл/мин	M	405,8	471,7*	457,7*
	S	15,0	42,1	14,8

Примечание: М – среднее значение, S – стандартное отклонение.
* $p < 0,05$; ** $p > 0,05$ в сравнении с показателями до лечения

Таблица 4

Изменения показателей ПОЛ и АОС у больных артропатическим псориазом на фоне различных типов терапии по сравнению с показателями до лечения

Показатели ПОЛ и АОС		До лечения	Пациенты пролеченные ЭБ	Больные пролеченные по стандартной схеме
МДА мкМ/л	M	6,4	4,1*	6,1**
	S	1,06	2,7	1,0
СОД ЕД/л	M	14,9	18,3*	15,5*
	S	2,9	3,6	2,15
Каталаза МЕ/мл	M	83,0	126,1*	103,7*
	S	4,00	9,3	20,45
ГП мкМ/мл/мин	M	375,0	495,6*	441,8*
	S	26,3	16,6	49,45

Примечание: М – среднее значение, S – стандартное отклонение.
* $p < 0,05$; ** $p > 0,05$ в сравнении с показателями до лечения

При анализе клинической эффективности изучаемого препарата отмечено значительное снижение PASI у больных. У больных вульгарным псориазом достигнуто состояние близкое к клинической ремиссии, при этом значения индекса PASI соответствовали легкой форме заболевания. У больных экссудативным псориазом так же отмечено выраженное клиническое улучшение, что подтверждается снижением индекса до значений, соответствующих легкой форме псориаза. У больных артропатическим псориазом нам удалось перевести течение болезни в более легкую форму, индекс PASI снизился более чем в 2 раза и соответствовал сред-

ней степени тяжести. В группах, получающих только стандартную терапию, выраженного клинического улучшения отмечено не было. Таким образом, препарат Экстра-Бефунгин демонстрирует хорошую клиническую эффективность, даже при тяжелом распространенном кожном процессе.

По-видимому, это связано с тем, что указанный препарат обладает комплексным, как минимум, антиоксидантным и иммунокорректирующим, действием, что важно для терапии такого мультифакторного заболевания как псориаз. Полученные данные наглядно представлены на рисунке 1.

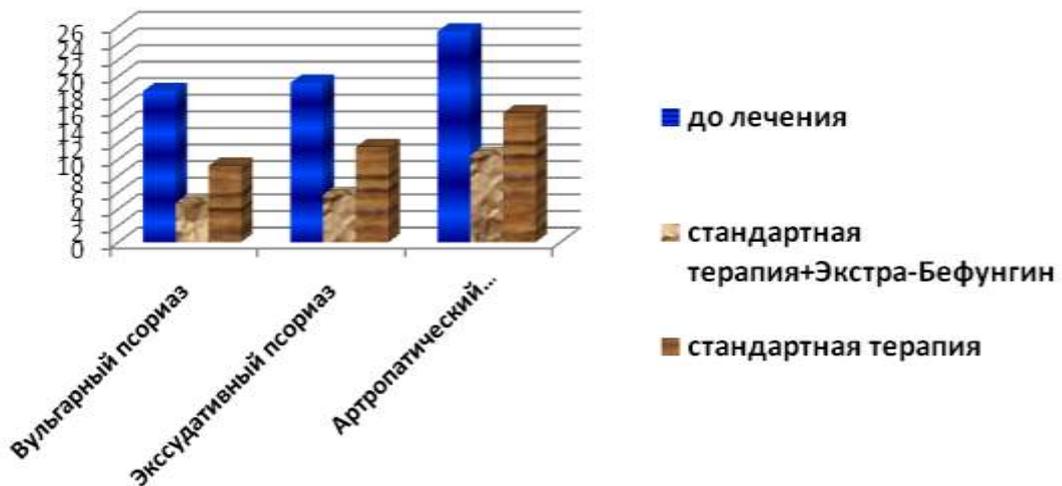


Рис. 1. Динамика индекса PASI на фоне различных методов лечения

Выводы

1. Статистически значимое повышение уровня малонового диальдегида и снижение активности СОД, каталазы и ГП у больных псориазом свидетельствуют о первичной активации свободно – радикального окисления и вторичном подавлении ферментативной активности антиоксидантной системы продуктами ПОЛ. Изученные показатели выражены в разной степени в зависимости от клинических форм псориаза и использованы в качестве критерия оценки тяжести течения дерматоза, разработки оптимальных методов лечения и оценки их эффективности.

2. Исследование связи изучаемых показателей с индексом тяжести клинических проявлений PASI выявило статистически значимую корреляцию средней и высокой степени тяжести кожного процесса с концентрацией МДА, активностью СОД, каталазы, ГП, что подтверждает значимость определения показателей ПОЛ, АОС для оценки степени тяжести псориатического процесса.

3. При оценке влияния препарата Экстра-Бефунгин на показатели ПОЛ и АОС обнаружено статистически значимое снижение уровня МДА у больных псориазом, независимо от клинической формы дерматоза, с одновременным нарастанием активности СОД, каталазы и ГП.

4. При анализе влияния изучаемого апипрепарата на клиническое состояние пациентов установлена хорошая клиническая эффективность по индексу PASI, что, по-видимому, объясняется наличием у данного препарата антиоксидантного действия.

Литература

1. Айнабекова Б.А. Об использовании препарата чаги как антиоксиданта / Б.А. Айнабекова // Клинич. геронтология. – 2001. – №3-4. – С. 59-60.

2. Адаскевич В.П. Особенности нарушений системы гемостаза при различном характере течения распространенного обыкновенного псориаза / В.П. Адаскевич, Ю.В. Козина // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2010. – Т. 9, № 3. – С. 105.

3. Бурмистров С.О. Антиоксидантная активность сыворотки крови беременных и небеременных женщин: сравнение разных методов определения / С.О. Бурмистров, Т.И. Опарина, В.М. Прокопенко // Клинич. лаб. диагностика. – 1997. – №11. – С. 14-17.

4. Головач Н.А. Оценка свободнорадикальных процессов у больных акне / Н.А. Головач, Д.Р. Ракита // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2008. – №2. – С. 67-71.

5. Ермошина Н.П. Продукты пчеловодства в комплексном лечении больных псориазом / Н.П. Ермошина // Апитерапия

сегодня: материалы XI Всерос. науч.-практ. конф. «Апитерапия XXI век» (Рыбное, 29 мая 2004 г.). – Рыбное, 2004. – С. 92-95.

6. Ланкин В.З. К вопросу о ферментативной регуляции свободно-радикального окисления липидов / В.З. Ланкин // Свободно-радикальное окисление в норме и патологии. – М., 1977. – С. 108-110.

7. Стальная И.Д. Метод определения МДА с помощью тиобарбитуровой

кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М., 1977. – С. 66-68.

8. Садыкова Ф.Г. Коморбидные состояния у больных псориазом / Ф.Г. Садыкова, С.В. Батыршина // Практическая медицина. – 2014. – №8(84). – С. 32-35.

9. Beutler E. Red cell metabolism. A manual biochemical methods / E. Beutler. – New York: Stratton, 1975. – 184 p.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Маслевская Людмила Александровна – к.м.н., ГБУ РО РОККВД, г. Рязань.

Головач Наталия Александровна – к.м.н., ассист. кафедры дерматовенерологии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: golnat_1981@mail.ru

Исаков Сергей Алексеевич – д.м.н., проф. кафедры инфекционных болезней с курсом дерматовенерологии ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

Звягина Валентина Ивановна – к.б.н., доц. кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: vizvyagina@yandex.ru

Фомина Мария Алексеевна – к.м.н., доц. кафедры биологической химии с курсом КЛД ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.
E-mail: marya.fom@yandex.ru