

УДК 577.112.856:577.112.4:616.5

## ЗНАЧЕНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ ЛИПОПРОТЕИНОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ДЕРМАТОЗАХ

Копытова Т.В., Щелчкова Н.А, Дмитриева О.Н., Химкина Л.Н.

ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский кожно-венерологический институт»,  
Нижегород, e-mail: nnikvi@mail.ru

Проведен анализ степени окислительной модификации липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), выделенных из сыворотки крови 54 больных хроническими распространенными дерматозами (псориаз, атопический дерматит, пузырьные дерматозы). Сравнивались группы больных с обычным течением заболевания и хорошим эффектом после проведенной комплексной терапии и очень тяжелые больные с часто рецидивирующими проявлениями дерматозов, резистентными к применяемой терапии и торпидным течением. Показано, что наибольшему влиянию активных форм кислорода подвержены молекулы ЛПНП. При этом нарушаются процессы пероксидации как белковой, так и липидной ее части. Зарегистрирован высокий статистически значимый по сравнению со здоровыми лицами уровень альдегидных и кетонных карбонильных производных апо-белков и сниженное количество малонового диальдегида – продукта перекисного окисления липидов, но не выявлено статистически значимых различий показателей в зависимости от вида дерматоза. Однако степень выраженности окислительных процессов как белковой, так и липидной составляющей ЛПНП имеет зависимость от тяжести течения заболевания.

**Ключевые слова:** липопротеины, окислительная модификация, хронические распространенные дерматозы

## THE IMPORTANCE OF OXYDATIVE MODIFICATION OF LYPOPROTEINS FOR EXCHANGE PROCEESS VIOLATION DIAGNOSTICS DURING CHRONICAL WIDESPREAD DERMATOZES

Kopytova T.V., Schelechkova N.A, Dmitrieva O.N., Chimkina L.N.

Nizhny Novgorod Scientific Investigation Institute of Dermato-Venerology Diseases,  
Nizhny Novgorod, e-mail: nnikvi@mail.ru

The article presents data about of oxidative modification of high density (HDL) and low density (LDL) lipoproteins, witch were isolate from the blood serum of 54 patients with chronic widespread dermatoses (psoriasis, atopic dermatitis, pemphigus). Authors are compare a grope of patients with typical kind of diseases and good therapeutic effect and the grope with hard form of diseases with repeated, torpyds characters, which were resists to therapy. It's been show that the greatest influence of reactive oxygen is exposed to molecules of LDL. In this process violated peroxidation both protein and lipid parts of it. Registered a high statistically significant when compared with healthy individuals level of aldehyde and ketone carbonyl derivatives of apo-proteins and reduced quantity of malondialdehyde – a product of lipid peroxidation. At the same time between the types of dermatosis there was no statistics distinctions. The degree of severity of oxidant-phonon processes as protein and lipid component of LDL is dependent on the severity of the dermatosis.

**Keywords:** lipoproteins, oxidative modification, chronic widespread dermatoses

Липопротеины (ЛП) крови, наряду с альбумином и рядом других белков, являются белками – переносчиками в сосудистом русле организма. При этом переносимые ими биохимические метаболиты, ксенобиотики и лекарственные средства имеют преимущественно гидрофобную природу. Физиологическое функционирование липидтранспортной системы определяется, прежде всего, стабильностью качественных характеристик молекул ЛП. Это сохранение конформации и свойств апобелков, баланс нейтральных и полярных липидов, степень эстерификации жирных кислот.

Течение хронических распространенных дерматозов (ХРД) имеет многолетний и рецидивирующий характер и сопровождается значительными нарушениями метаболических и обменных процессов в организме [2, 10]. Изменения со стороны липидного обмена различной степени выраженности наблюдаются при всех

видах ХРД: псориазе, атопическом дерматите, токсидермиях, пузырьчатке. Это, в основном, дисбаланс состава фосфолипидов [8] и нейтральных липидов [2] плазмы крови и клеточных мембран, дисфункция липидтранспортной системы [7], активация процессов ПОЛ [6].

Для ряда заболеваний, также сопровождающихся изменениями в составе липопротеинов (ишемическая болезнь, сахарный диабет и др.) и активацией процессов ПОЛ, доказана роль модифицированных ЛП в прогрессировании патологии. Вариантом модификации ЛП в настоящее время считается их окислительная модификация, которая может быть результатом как непосредственного влияния активных форм кислорода (АФК) на структуру белка в составе ЛП, так и продуктов окисления липидов [1, 4].

**Целью** настоящей работы явилось исследование степени окислительной модификации липопротеинов высокой и низкой

плотности у больных хроническими распространенными дерматозами и сопоставление полученных данных с тяжестью течения заболевания.

### Материалы и методы исследования

Осуществлено определение окислительной модификации липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови 54 больных ХРД. Среди них 30 больных псориазом, 17 больных атопическим дерматитом, 7 больных пузырьными дерматозами. Обследованные больные были разделены на две группы. В первую вошли пациенты с обычным течением заболевания и хорошим эффектом после проведенной комплексной терапии. Вторая группа – очень тяжелые больные – включила пациентов с часто рецидивирующими проявлениями дерматозов, резистентными к применяемой терапии и торпидным течением. Все больные находились на стационарном лечении в отделении общей дерматологии Нижегородского научно-исследовательского кожно-венерологического института.

Контрольную группу составили 23 практически здоровых лица без признаков кожной патологии, заболеваний сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта.

За основу определения карбонильных производных окисленных белков ЛП был взят метод

Е.Е. Дубининой (1995) в модификации Ю.И. Рагино (2006). Результаты выражали в оптических единицах на 1 мл сыворотки (ОЕ/мл). Активность процессов ПОЛ в плазме крови определяли по уровню диеновых конъюгатов (ДК) в гептановой фазе по методу Ю.Н. Гаврилова с соавт. (1987), малонового диальдегида (МДА) в реакции с тиобарбитуровой кислотой, оснований Шиффа по методу И.А. Волчегорского (1989). Уровень МДА в липопротеидах определялся также на основе реакции с тиобарбитуровой кислотой. Обработка данных осуществлена методами вариационной статистики с расчетом ошибки средней величины и критерия Стьюдента при использовании статистических программ EXCEL.

### Результаты исследования и их обсуждение

В таблице представлены данные о степени окисленности основных липидтранспортных молекул сыворотки крови у больных хроническими распространенными дерматозами. Показатели учитывались в общей группе больных ХРД в связи с тем, что при предварительном анализе полученных данных нами не было выявлено статистически значимых различий показателей в зависимости от вида дерматоза.

Показатели окислительной модификации липопротеидов (ОМБ) и уровня МДА у больных хроническими распространенными дерматозами ( $M \pm m$ )

Группы показатели	ЛПВП (ОЕ/мл)		ЛПНП (ОЕ/мл)	
	Контроль $n = 23$	Первая группа больных $n = 22$	Контроль $n = 22$	Первая группа больных $n = 32$
270 нм	0,12 ± 0,025	0,11 ± 0,02	0,46 ± 0,07	0,79 ± 0,088*
370 нм	0,086 ± 0,015	0,12 ± 0,01	0,64 ± 0,053	0,94 ± 0,085*
430 нм	-	-	0,34 ± 0,026	0,48 ± 0,05*
530 нм	0,085 ± 0,017	0,06 ± 0,009	0,07 ± 0,012	0,10 ± 0,018
Суммарная ОМБ	0,29 ± 0,04	0,28 ± 0,037	1,46 ± 0,13	2,28 ± 0,19*
МДА в ЛП (мкмоль/мл ЛП)	1,4 ± 0,18	1,86 ± 0,32	0,78 ± 0,09	0,36 ± 0,06*

Примечание: \* – достоверные различия с контролем ( $p < 0,05$ ).

Известно, что окислению могут подвергаться как белковая, так и липидная составляющая молекулы ЛП. В наших исследованиях уровень как альдегидных (270,530 нм), так и кетонных (370,430 нм) карбонильных производных ЛПВП из сыворотки крови больных ХРД не отличается от показателей контрольной группы и свидетельствует о низком потенциале основного белка ЛПВП – апоА к перекисидации. То есть молекулы ЛПВП у исследованной группы больных мало подвержены процессам окислительной модификации.

Одним из общепринятых показателей способности к окислению липидной части ЛП является уровень МДА [11]. В наших исследованиях количество МДА в составе ЛПВП, выделенных из сыворотки крови больных ХРД, также статистически значи-

мо не отличалось от показателя контрольной группы. Полученные данные подтверждают имеющиеся в литературе сведения о большой стабильности ЛПВП к окислению за счет того, что они обладают антиокислительной активностью и лучше защищены от ПОЛ [5].

Кроме того, среди исследований липидтранспортной системы у больных дерматозами имеются сведения и о том, что при таком ХРД, как псориаз, выявлено не только статистически значимое снижение количества ЛПВП, но и дисбаланс соотношения липидов в их составе: увеличение доли лизофосфатидилхолина (ЛФХ), сфингомиелина (СМ), свободного холестерина, фосфатидилэтаноламина (ФЭА), моно- и триглицеридов, незатерифицированных жирных кислот и снижение доли фосфатидилхолина

(ФХ), диглицеридов, этерифицированного холестерина [7]. Поскольку снижение относительного содержания ФХ и ФЭА является признаком активации ПОЛ [3], очевидно, что одновременное увеличение ФЭА и снижение ФХ как раз и обеспечивает стабильность частиц ЛПВП к ПОЛ.

В то же время высокая чувствительность к окислению нами выявлена для ЛПНП. В структуре их основного белка – апо-В был зарегистрирован высокий статистически значимый уровень как альдегидных, так и кетонных карбонильных производных, что выразилось и в повышении их суммарного уровня. При этом количество продукта ПОЛ – МДА у больных ХРД статистически значимо снижено по сравнению со здоровыми лицами. Интересно отметить, что в группе самых тяжелых больных – фармакорезистентных к проводимой терапии (вторая группа больных), окисленность апо-В в молекуле ЛПНП еще больше возрастает, а количество МДА в них еще больше снижается. Так, во второй группе больных количество альдегидных карбонильных производных ЛПНП, которые регистрируются при 270 нм, составило  $0,87 \pm 0,14$  ОЕ/мл, а уровень кетонных продуктов, определяемых при 370 и 430 нм –  $1,05 \pm 0,14$  и  $0,60 \pm 0,09$  ОЕ/мл против  $0,79 \pm 0,088$ ;  $0,94 \pm 0,085$ ;  $0,48 \pm 0,05$ , соответственно, у больных первой группы. В то же время уровень МДА в ЛПНП у фармакорезистентных больных –  $0,21 \pm 0,023$  мкмоль/мл ЛП против  $0,36 \pm 0,06$  ( $p < 0,05$ ) у больных с обычным течением заболевания.

Модификация ЛП – физиологический процесс, способствующий их быстрому удалению из циркуляции и внесосудистого русла [1]. При изменении структуры ЛПНП нарушаются их функциональные свойства по транспортировке липидов. Этим объясняются различные дислипидемии. Под действием окисления происходит модификация макроструктуры ЛП, приводящая к существенному уменьшению подвижности СН<sub>3</sub>- и СН<sub>2</sub>-содержащих фрагментов молекул липидов. Причинами этого эффекта может быть агрегация ЛП, в результате которой поверхностные монослои отдельных липопротеиновых частиц приходят в тесное соприкосновение друг с другом. Такие конгломераты имеют сниженную подвижность, а следовательно, снижается и подвижность их липидных компонентов. Таким образом, известные нарушения липидного обмена у больных ХРД могут в значительной степени определяться изменением функциональных свойств ЛП.

Что же касается низкого уровня МДА в ЛПНП, то имеется мнение о том, что окис-

лительные процессы в липидной и белковой частях молекулы ЛП могут между собой не коррелировать [9]. По данным Е.Е. Дубининой окисление апопротеина В наблюдается на стадии, когда окисление липидов еще не идентифицируется [4]. В наших исследованиях сыворотки крови больных ХРД было показано повышенное образование ДК и оснований Шиффа. Так, уровень ДК в плазме крови больных ХРД составил в среднем  $10,6 \pm 1,13$  мкмоль/л против  $6,4 \pm 0,5$  мкмоль/л в контроле ( $p < 0,05$ ), количество МДА –  $2,6 \pm 0,17$  мкмоль/л против  $2,5 \pm 0,14$  мкмоль/л в контроле ( $p \geq 0,05$ ), а количество оснований Шиффа  $0,19 \pm 0,04$  против  $0,134 \pm 0,04$  в контроле ( $p < 0,05$ ). Очевидно, что в ЛПНП больных ХРД преобладают окислительные процессы белковой составляющей с образованием белково-липидных сшивок за счет взаимодействия с МДА.

Таким образом, проведенное изучение окислительной модификации липидтранспортных молекул плазмы крови больных распространенными хроническими дерматозами показало, что молекулы ЛПНП более подвержены окислительным процессам. При этом нарушаются процессы пероксидации как белковой, так и липидной ее части. Степень выраженности окислительных процессов имеет зависимость от тяжести течения дерматоза.

#### Список литературы

1. Процессы модификации липопротеинов, физиологическая и патогенетическая роль модифицированных липопротеинов / Л.А. Белова, О.Г. Оглобина, А.А. Белов, В.В. Кухарчук // Вопросы ме. химии. – 2000. – №1. – С. 8–21.
2. Клинико-биохимический статус у больных псориазом и методы его коррекции / Ю.С. Бутов, В.Ю. Васенова, А.С. Шамакова, О.М. Ипатова // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – №5. – С. 23–27.
3. Владимиров Ю.А. Свободно-радикальное окисление липидов и физические свойства липидного слоя биологических мембран // Биофизика. – 1987. – №4. – С. 489–501.
4. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток. – СПб., 2006. – 396 с.
5. Климов А.Н., Никуличева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб., 1999. – 512 с.
6. Окислительный стресс и эндотоксемия у больных тяжелыми распространенными дерматозами / Т.В. Копытова, Л.Н. Химкина, Г.А. Пантелеева, И.В. Суздальцева // Совр. проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врач. косметологии. – 2009. – №2. – С. 10–13.
7. Курников Г.Ю., Копытова Т.В., Абаляева Е.П. Состояние липидтранспортной системы у больных псориазом // Ниж. мед. журнал. – 2002. – №3. – С. 26–29.
8. Прохоренков В.И., Вандышева Т.М. Липидный обмен при псориазе и методы его коррекции // Вестн. дерм. и венерологии. – 2002. – №3. – С. 17–24.
9. Рябов Г.А., Азизов Ю.М., Пасечник И.Н. Окислительный стресс и эндогенная интоксикация у больных в критических состояниях // Вестник интенсивной терапии. – 2002. – № 4. – С. 4–7.

10. Томас П. Хэбиф. Кожные болезни. Диагностика и лечение. – М.: Медпресс-информ, 2008. – С. 114–143.

11. Цыганкова О.В., Руюткина Л.А., Бондарева З.Г. Перекисная модификация липопротеидов низкой плотности как отражение проатерогенной направленности метаболического синдрома у мужчин // Успехи современного естествознания. – 2008. – №6. – С. 25–27.

### References

1. Belova L.A., Ogloblina O.G., Belov A.A., Kukharchuk V.V. Processy modifikacii lipo-proteinov, fiziologicheskaja i patogeneticheskaja rol modifitsirovannykh lipoproteinov // Voprosy me. khimii. 2000. no. 1. pp. 8–21.

2. Butov Ju.S., Vasenova V.Ju., Shmakova A.S., Ipatova O.M. Kliniko-biokhimicheskij status u bolnykh psoriazom i metody ego korrekcii // Rossijskij zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznij. 2009. no. 5. pp. 23–27.

3. Vladimirov Ju.A. Svobodno-radikalnoe okislenie lipidov i fizicheskie svojstva lipidnogo sloja biologicheskikh membran // Biofizika. 1987. 4. pp. 489–501.

4. Dubinina E.E. Produkty metabolizma kisloroda v funkcionalnoj aktivnosti kletok, S.P-b., 2006. 396 p.

5. Klimov A.N., Nikulicheva N.G. Obmen lipidov i lipo-proteidov i ego narushenija. SPb., 1999. 512 p.

6. Kopytova T.V., Khimkina L.N., Panteleeva G.A., Suzdalceva I.V. Okislitelnyj stress i ehndotoksemija u bolnykh tjazhelymi rasprostranennymi dermatozami // Sovr. problemy dermatovenerologii, immunologii i vrach. kosmetologii. 2009. no. 2. pp. 10–13.

7. Kurnikov G.Ju., Kopytova T.V., Abalikhina E.P. Sostojanie lipidtransportnoj sistemy u bol'nykh psoriazom // Nizh. med.zhurnal, 2002. no. 3, pp. 26–29

8. Prokhorenkov V.I. Vandysheva T.M. Lipidnyj obmen pri psoriaze i metody ego kor-rekcii // Vestn. dermat. i venerologii. 2002. no. 3. pp. 17–24.

9. Rjabov G.A., Azizov Ju.M., Pasechnik I.N. Okislitel'nyj stress i ehndogennaja intoksi-kacija u bol'nykh v kriticheskikh sostojanijakh // Vestnik intensivnoj terapii. 2002. no. 4. pp. 4–7.

10. Tomas P. Khehbif. Kozhnye bolezni. Diagnostika i lechenie. M.: Medpress – inform, 2008. P. 114–143.

11. Cygankova O.V., Rujatkina L.A., Bondareva Z.G. Perekisnaja modifikacija lipoproteidov nizkoj plotnosti kak otrazhenie proaterogennoj napravlenosti metabolicheskogo sindroma u muzhchin // Uspekhi sovremennogo estezvonanija. 2008. no.6. pp. 25–27.

### Рецензенты:

Биткина О.А., д.м.н., доцент кафедры кожных и венерических болезней ГБОУ ВПО «Ниж. ГМА» Минздравсоцразвития России, г. Нижний Новгород;

Романова Е.Б., д.б.н., доцент кафедры экологии ГБОУ ВПО «Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского», Национальный исследовательский университет, г. Нижний Новгород.

Работа поступила в редакцию 01.06.2012.