

УДК: 577.1: 616.5

ВЗАЄМОЗАЛЕЖНОСТІ ПОРУШЕНЬ МОЛЕКУЛЯРНИХ СИСТЕМ НОЦИ- ТА АНТИНОЦИЦЕПЦІЇ В ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНИХ ДЕРМАТОЗІВ

доктор медичних наук, професор, Лауреат премій НАН та АМН України, Бочаров В. А.

Компанія TOTISPHERMA GROUP, Україна, Одеса

кандидат медичних наук, Бочарова В. В.

Запорізький державний медичний університет, Україна, Запоріжжя

кандидат медичних наук, доцент, Куц Л. В.

Сумський державний університет, Україна, Суми

Предметом проведеного дослідження було вивчення маркерів молекулярних систем ноци-/антиноцицепції, зокрема вмісту у крові хворих на псоріаз та вугрову хворобу субстанції Р та бета-ендорфіну. З цією метою була з'ясована роль цих медіаторів/модуляторів у формуванні (чи відсутності) суб'єктивних відчуттів на шкірі при даних дерматозах, що було досягнуто вивченням їх вмісту у крові відповідних хворих імуноферментним методом. Взаємозв'язки клінічних та лабораторних показників досліджувалися сучасними методами статистики. Виявлена диспропорція між площею та ступенем ушкодження шкіри і виразністю (або відсутністю) ноцицептивних відчуттів, яка корелювала з отриманими даними імуноферментних досліджень (субстанцією Р та бета-ендорфіном). Збільшення рівня вмісту у крові субстанції Р при псоріазі та вугровій хворобі на фоні незначного підвищення або зменшення рівня бета-ендорфіну свідчать про виснаження компенсаторних можливостей систем антистресорного захисту. Отримані результати диктують необхідність їх урахування під час виконання лікувально-профілактичних заходів не тільки у хворих на псоріаз та вугрову хворобу, але й при інших пошкодженнях шкіри, які спостерігаються у практиці дерматологів та косметологів.

Ключові слова: псоріаз, вугрова хвороба, ноцицептивні відчуття, субстанція Р, бета-ендорфін.

*доктор медицинских наук, профессор, Бочаров В. А.; *кандидат медицинских наук, Бочарова В. В.; **кандидат медицинских наук, доцент Куц Л. В. Взаимозависимости нарушенных молекулярных систем ноци- и антиноцицепции в патогенезе хронических дерматозов / Компания TOTISPHERMA GROUP, Украина, Одесса; *Запорожский государственный медицинский университет, Украина, Запорожье; **Сумской государственной университет, Украина, Сумы*

Взаимозависимости нарушенных молекулярных систем ноци- и антиноцицепции в патогенезе хронических дерматозов. Предметом проведенного исследования было изучение маркеров молекулярных систем

ноци-/антиноцицепции, в частности содержания в крови больных псориазом и угревой болезнью субстанции P и бета-эндорфина. С этой целью была выяснена роль этих медиаторов/модуляторов в формировании (или отсутствии) субъективных ощущений на коже при данных дерматозах, что было достигнуто изучением их содержания в крови соответствующих больных иммуноферментным методом. Взаимосвязи клинических и лабораторных показателей исследовались современными методами статистики. Выявлена диспропорция между площадью и степенью повреждения кожи и выраженностью (или отсутствием) ноцицептивных ощущений, которая коррелировала с полученными данными иммуноферментных исследований (субстанцией P и бета-эндорфином). Увеличение уровня в крови субстанции P при псориазе и угревой болезни на фоне незначительного повышения или уменьшения уровня бета-эндорфина свидетельствуют об истощении компенсаторных возможностей систем антистрессорной защиты. Полученные результаты диктуют необходимость их учета во время выполнения лечебно-профилактических мероприятий не только у больных псориазом и угревой болезнью, но и при других повреждениях кожи, которые наблюдаются в практике дерматологов и косметологов.

Ключевые слова: псориаз, угревая болезнь, ноцицептивные ощущения, субстанция P, бета-эндорфин.

*Doctor in Medicine, Professor, Bocharov V. A.; *PhD in Medicine, Bocharova V. V.; **PhD in Medicine, Associate Professor, Kuts L. V. To interdependence of violations of molecular systems of noci- and antinociceptive in pathogeny of chronic dermatosis / TOTISPHARMA GROUP Ltd., Ukraine, Odessa; *Zaporizhzhya State Medical University, Ukraine, Zaporizhzhya; **Sumy State University, Ukraine, Sumy*

The article of the conducted research was a study of markers of the molecular systems of noci-/antinociceptive, in particular to content in blood of patients with psoriasis and acne of substance P and beta-endorphin. To that end there was the found out role of these mediators/modulators in forming (whether to absence) of the subjective feelings on a skin at these dermatosis, that it was attained the study of their content in blood of the proper patients by an ELISA method. Intercommunications of clinical and laboratory indexes were probed the modern methods of statistics. Revealed disproportion between an area and degree of damage of skin and severity (or by absence) of the nociceptive sensations, which correlated with findings of ELISA researches (by the substance P and beta-endorphin). The increases of level of content in blood of substance P at psoriasis and acne on a background an insignificant increase or diminishing of level beta-endorphin testify to exhaustion of scray possibilities of the systems of antistress protection. The got results dictate the necessity of their account during implementation of therapeutic and preventive measures not only for patients with psoriasis and acne but also at other damages of skin, which are observed in practice of dermatologists and cosmetologists.

Key words: *_psoriasis, acne, nociceptive sensations, substance P, beta-endorphin.*

Вступ. В сучасній літературі як наукового, так і практичного плану мало звертається уваги на той факт, що не зважаючи на пошкодження великих ділянок шкіри висипкою при деяких хронічних дерматозах хворі не скаржаться на наявність суттєвих суб'єктивних відчуттів (біль, печія, свербіж, парестезії та ін.). Це є своєрідним «фізіологічним парадоксом», який, з одного боку, рідко враховується спеціалістами при наданні допомоги хворим, а з іншого боку – призводить до хронізації процесу, так як пацієнти у зв'язку з цим на початкових етапах до спеціалістів не звертаються і займаються самолікуванням [1, с. 122-125; 2; 3, с. 383-386; 4, с. 11-12]. Передусім це стосується таких розповсюджених дерматозів як псоріаз, відсоток якого в структурі загальної патології шкіри становить 8-15%, а також вугрової хвороби, аналогічний показник якої коливається в межах від 22 до 32% [5, с. 89-91; 6, с. 157]. Актуальним є те, що на ці захворювання страждають особи молодого, працездатного віку, а наявна тенденція до більш тяжких їх форм і вагомий відсоток резистентності до існуючих методик лікування диктує необхідність подальших досліджень стосовно їх етіопатогенетичних особливостей, що дозволить оптимізувати терапевтичні заходи, забезпечити профілактику ускладнень цих дерматозів і значно поліпшити відповідні показники якості життя пацієнтів.

Мета дослідження. З'ясувати роль медіаторів/модуляторів молекулярних систем ноци- та антиноцицепції на наявність/відсутність суб'єктивних відчуттів на шкірі у хворих на псоріаз та вугрову хворобу.

Матеріали та методи. Під спостереженням знаходилося 280 хворих на псоріаз (чоловіків 149 – 53,2%, жінок 131 – 46,8%, віком від 16 до 60 років) та 103 хворих на вугрову хворобу, віком від 18 до 27 років, осіб чоловічої статі – 25 (24,3%), жіночої – 78 (75,7%), у яких співставлялися результати клінічних та імуноферментних досліджень у відношенні наявності/відсутності у них суб'єктивних відчуттів на шкірі та значення рівнів у крові субстанції Р і бета-ендорфіну. Діагноз встановлювався у відповідності до чинних загальноприйнятих діагностичних критеріїв щодо псоріазу та вугрової хвороби на основі аналізу анамнестичних даних, об'єктивного обстеження та результатів загальних лабораторних досліджень хворих [6].

Імуноферментні дослідження вмісту у крові хворих (120 – псоріазом та 103 – вугровою хворобою) субстанції Р (маркер системи ноцицепції) та бета-ендорфіну (маркер системи антиноцицепції) проводили за допомогою комерційних наборів тест-систем фірми BSM Diagnostics, США (набори: субстанція Р – «Substance P, 96», бета-ендорфін – «Beta Endorphin, 96»; нг/мл). Контрольну групу склали 35 практично здорових осіб, репрезентативних за статтю та віком. Статистичну обробку даних

проводили за допомогою пакету ліцензованої програми «STATISTICA® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., № AXXR712D833214FAN5).

Результати та їх обговорення. Більшість хворих (212 – 75,7%) на вульгарний (звичайний) псоріаз у прогресуючій стадії захворювання зі збереженою сезонною залежністю рецидивів були від 16 до 39 років; перші прояви дерматозу частіше виникали у пацієнтів у період від 8 до 25 років (у 189 – 67,5%), причому більш часто – в 16-20-річному віці (майже у третини хворих). Тобто, звертає на себе увагу те, що клінічні ознаки захворювання найбільш часто виникали у періоди перенавантаження функціональних систем, які забезпечують механізми загального та місцевого гомеостазу – школярі (8-11 років), підлітки (12 – 15 років), студенти (16 – 20 років), особи, які тільки розпочинають вирішувати проблеми працевлаштування та соціально-побутового характеру (21 – 25 років). Найбільш частими факторами, з якими хворі пов'язували появу псоріазу, були нервово-психічні (у 149 – 53,2%), а також наявність чи загострення хронічної супутньої патології, серед якої перш за все, відмічалися розлади з боку органів шлунково-кишкового тракту – у 127 (45,3%). Нерідко можливими чинниками появи чи рецидивів захворювання були одночасно декілька провокуючих факторів. У 179 (63,9%) обстежених хворих відмічався лише незначний свербіж шкіри, у решти пацієнтів – не спостерігалось будь-яких суб'єктивних відчуттів як в ділянках здорової шкіри, так і у вогнищах її ушкодження псоріазом.

При клінічному обстеженні хворих на вугрову хворобу у них була встановлена середня ступінь тяжкості захворювання, гострозапальна форма, при якій поряд з висипкою комедонів (незапального характеру) спостерігалися запальні елементи у вигляді папуло-пустульозної висипки на шкірі обличчя (у всіх), в ділянках спини (у 59 – 57,3%) та грудної клітини (у 17 – 13,6%). Не зважаючи на наявність негативного психологічного впливу візуально доступних косметичних дефектів, які призводили до дисморфофобії помірного ступеня виразності ($24,9 \pm 3,1$ умовних бали; підрахованими за загальноприйнятими методиками), тільки окремі пацієнти, при наявності виразної пустулізації вугрової висипки, скаржилися на незначну болісність в місцях накопичення гною, інші пацієнти жодних суб'єктивних скарг не надавали.

Ця «парадоксальна» диспропорція між площею та ступенем ушкодження шкіри і виразністю (або відсутністю) ноцицептивних відчуттів була відмічена ще на ранніх етапах розвитку дерматології і у ті часи навіть псоріаз мав синонім – *Leprae* [6, с. 157]. Сучасні дані дають підстави передбачити, що ці диспропорції можуть бути патогенетично обумовленими і в значній мірі залежати від виснаження взаємозалежних функціональних систем ноци- та антиноцицепції, а з урахуванням того, що медіаторами в цих системах є нейропептиди, створюються умови до порушень їх модуляторного впливу на інші численні функціональні системи організму (рис. 1 та 2).



Рис. 1. Вміст субстанції Р (у нг/мл) у крові хворих на псоріаз та вугрову хворобу, у порівнянні з контрольною групою (достовірність різниці * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$)



Рис. 2. Вміст бета-ендорфіну (в нг/мл) у крові хворих на псоріаз та вугрову хворобу, у порівнянні з контрольною групою (достовірність різниці * – $p < 0,05$)

Згідно даних, що наведені на рис. 1, у хворих на псоріаз має місце достовірне ($p < 0,01$) підвищення вмісту у крові субстанції Р ($10,98 \pm 0,45$ нг/мл), у порівнянні з показниками контрольної групи ($4,70 \pm 0,06$ нг/мл); у хворих на вугрову хворобу вміст у крові також був підвищеним і складав у середньому $8,32 \pm 0,17$ нг/мл ($p < 0,05$). Таке підвищення рівня субстанції Р, не зважаючи на диспропорцію зі ступенем суб'єктивних відчуттів, може пояснюватися тим, що даний нейропептид є не тільки маркером молекулярної системи ноцицепції, але й значущим «агоністом» (ініціатором) початку запально-репаративного процесу при будь-якому ушкодженні шкіри, в якому такий процес формується.

В той же час, наведені дані на рис. 2 можуть свідчити про те, що виразність адаптивної реакції з боку протилежної (антиноцицептивної)

молекулярної системи (маркер – бета-ендорфін) не є адекватною якщо вміст у крові бета-ендорфіну, у порівнянні з показниками контрольної групи ($2,20 \pm 0,04$ нг/мл), дещо і підвищується ($3,33 \pm 0,19$ нг/мл), то у хворих на вугрову хворобу – взагалі відмічається зниження рівня цього нейропептиду ($1,27 \pm 0,12$ нг/мл).

Певне підвищення рівня бета-ендорфіну у хворих на псоріаз може пояснювати особливості клінічного перебігу цього дерматозу, так як серед функцій даного нейропептиду є не тільки антиноцицептивна активність (відсутність або незначна виразність ноцицептивних відчуттів при псоріазі), але й антистресорна дія (відсутність надмірної виразності психоемоційних реакцій, не зважаючи на значну площу ураження шкіри псоріатичною висипкою). Одним із важливих механізмів впливу бета-ендорфіну є також участь у секреції інших нейромедіаторів (дофаміну, ацетилхоліну та ін.), за рахунок створення надзвичайно рухомих конформацій, які взаємодіють за принципом динамічного фармакофору – взаємоіндукованої відповідності ендogenousного ліганду та рецептору.

При вугровій хворобі, навпаки, – пацієнти з великим ступенем психоемоційного реагування щодо наявності у них висипки на відкритих ділянках шкіри, що призводить до виснаження антистресорних механізмів захисту, в реалізації яких значну роль займає бета-ендорфін.

Таким чином, отримані дані диктують необхідність ретельного відношення визначення у хворих на хронічні рецидивуючі дерматози рівнів вмісту нейропептидів у крові, що може обґрунтувати необхідність внесення своєчасної корекції в плани їх лікування та реабілітації.

Висновки. Достовірне підвищення вмісту у крові субстанції P (маркер системи ноцицепції) при псоріазі та вугровій хворобі не супроводжується адекватною відповіддю з боку системи антиноцицепції (маркер – бета-ендорфін), що свідчить про декомпенсацію процесів регуляції чутливості шкіри і адаптивних реакцій відповіді на суб'єктивні відчуття. Ці дані необхідно використовувати при складанні планів лікування та реабілітації хворих на псоріаз та вугрову хворобу. Перспективою подальших досліджень може стати вивчення цих процесів у відношенні інших ушкоджень шкіри, що може стати корисним як для наукових розробок, так і для практичної діяльності дерматологів, косметологів та лікарів інших спеціальностей.

Література:

1. Попова О. В. *Нейрогуморальные механизмы патогенеза угревой болезни и их психосоматическая коррекция в практике врача-терапевта* / О. В. Попова, С. И. Кузнецов // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. – 2011. – № 3. – С. 122-125.
2. Разнатовский К. И. *Себорея и вульгарные угри. Эпидемиология, патогенез, клиника, лечение* / К. И. Разнатовский, А. Н. Баринова. – СПб: Политехника-сервис, 2011. – 159 с.

3. Scheider G. Determinants of social anxiety and social avoidance in psoriasis out patients / G. Scheider, G. Heuft, J. Hockmann // *J. European Acad. Dermatol. Venereol.* – 2013. – V. 27 (3). – P. 383-386.

4. Zeichner J. A. Inflammatory acne treatment: review of current and new topical therapeutic options / J. A. Zeichner // *J. Drugs Dermatology.* – 2016. – V. 15 (Suppl. 1). – P. s11-s16.

5. Свищерская Е. В. Новые аспекты в патогенезе и терапии акне / Е. В. Свищерская, Е. В. Матушевская // *Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии.* – 2011. – № 2. – С. 89-91.

6. Степаненко В. І. Псоріаз / В. І. Степаненко, О. О. Сизон, М. М. Шупенько [та ін.] // *Дерматологія, венерологія: підручник / ред. проф. В. І. Степаненка.* – К. : KIM, 2012. – С. 155-183.

References:

1. Popova O. V. Neyrogumoralnyie mehanizmy i patogeneza ugrevoy bolezni i ih psihosomaticheskaya korrektsiya v praktike vracha-terapevta / O. V. Popova, S. I. Kuznetsov // *Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik «Chelovek i ego zdorove».* – 2011. – № 3. – S. 122-125.

2. Raznatovskiy K. I. Seboreya i vulgarnyie ugri. Epidemiologiya, patogenez, klinika, lechenie / K. I. Raznatovskiy, A. N. Barinova. – SPb: Politehnika-servis, 2011. – 159 s.

3. Scheider G. Determinants of social anxiety and social avoidance in psoriasis out patients / G. Scheider, G. Heuft, J. Hockmann // *J. European Acad. Dermatol. Venereol.* – 2013. – V. 27 (3). – P. 383-386.

4. Zeichner J. A. Inflammatory acne treatment: review of current and new topical therapeutic options / J. A. Zeichner // *J. Drugs Dermatology.* – 2016. – V. 15 (Suppl. 1). – P. s11-s16.

5. Svischerskaya E. V. Novyie aspektyi v patogeneze i terapii akne / E. V. Svischerskaya, E. V. Matushevskaya // *Sovremennyye problemyi dermatovenerologii, immunologii i vrachebnoy kosmetologii.* – 2011. – № 2. – S. 89-91.

6. Stepanenko V. I. Psoriaz / V. I. Stepanenko, O. O. Sy`zon, M. M. Shupen`ko [ta in.] // *Dermatologiya, venerologiya: pidruchny`k / red. prof. V. I. Stepanenka.* – K.: KIM, 2012. – S. 155-183.