

О.В. Рай

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

Вплив ультрафіолетової терапії на рівень уроканінової кислоти в шкірі при псоріазі

Мета роботи — визначити рівні уроканінової кислоти та активності гістидази в шкірному екскреті хворих на псоріаз та дослідити вплив УФ-опромінення на ці показники.

Матеріали та методи. Забір шкірного екскрету для дослідження рівнів уроканінової кислоти й активності ферменту гістидази проведено методом В.А. Храмова (1999). В отриманих пробах визначали рівні досліджуваних показників на спектрофотометрі СФ-26 методом С.Р. Мардашева і В.А. Буробіна (1963) в авторській модифікації.

Результати та обговорення. Аналізуючи і підсумовуючи отримані дані про рівні уроканінової кислоти й активності ферменту гістидази в шкірному екскреті хворих на псоріаз, можна зробити висновок про істотне зниження показників порівняно з нормою. Рівень уроканінової кислоти зростав у випадках додаткового призначення УФ-опромінення порівняно з показниками пацієнтів, яким проводили лише базову терапію, але все ж таки залишався нижчим за норму. У хворих з літньою формою перебігу псоріазу, ймовірно, блокується гістидаза. Це є причиною низького рівня уроканінової кислоти і, як наслідок, постійної підвищеної фоточутливості шкіри.

Висновки. Результати досліджень вказують на велике значення рівнів уроканінової кислоти та активності ферменту гістидази в патогенезі псоріазу, що потрібно враховувати під час розроблення тактики комплексного індивідуалізованого лікування хворих на псоріаз. Також рівень уроканату відіграє визначальну роль у формуванні фоточутливості шкіри, на що дуже важливо звертати увагу, призначаючи різні види світлолікування.

Ключові слова

Уроканінова кислота, гістидаза, імуносупресія, посередник УФ-індукованої імуносупресії.

Псоріаз — один з найпоширеніх хронічних дерматозів, що становить від 10 до 15 % всіх шкірних захворювань і в більшості випадків невиліковний [1, 2]. Протягом останніх 10 років спостерігається зростання захворюваності на псоріаз. Частішають випадки дебюту хвороби в молодому віці, збільшується кількість тяжких форм, що часто призводять до інвалідизації, зокрема псоріатичного поліартриту, псоріатичної еритродермії, ексудативного і пустульозного псоріазу, і навіть при легкому ступені тяжкості захворювання спостерігається суттєве погіршення якості життя пацієнтів [7, 8].

На сьогодні не існує єдиного універсального підходу до лікування псоріазу. Методи терапії дуже різноманітні і характеризуються різним за силою і спрямуванням впливом на локальні вияви дерматозу та макроорганізм [3, 8].

Останніми роками набули широкої популярності препарати, які мають потужний протизапальний та антипроліферативний ефекти. Такі препарати, як метотрексат, циклоспорин, на

думку деяких авторів, мають доволі добрий терапевтичний ефект [10, 12]. В основі механізму дії цих засобів, незважаючи на їхні відмінності, лежить імуносупресивний ефект. Проте на тлі терапії часто розвиваються побічні ефекти. Інколи ці препарати з урахуванням протипоказань не можна призначати хворим [3, 5]. Тому пошук ефективних засобів, що впливають на імунні механізми розвитку псоріазу, набуває особливої актуальності.

У світлі викладеного нашу увагу привернула імідазол-4-акрилова, або уроканінова (уроканат), кислота, що в нормі є у шкірі людини. Для уроканінової кислоти характерні певні структурні особливості, зокрема система подвійних зв'язків та імідазольного циклу, а найголовніше — можливість існувати у вигляді двох ізомерів. Саме це зумовлює широкий спектр її біологічної активності. Дослідження останніх років демонструють, що саме цис-уроканінова кислота є посередником УФО-індукованої імуносупресії [11, 14, 15]. При дії УФО-променів транс-ізомер кислоти пере-

Таблиця 1. Рівень уроканінової кислоти та активності гістидази в шкірному екскреті хворих на псоріаз після лікування ($M \pm m$)

Група хворих	Рівень УРК, нмоль/см ²	АГ, од.
Хворі, що отримали БТ + УФО (n = 58)	7,52 ± 0,34	6,34 ± 0,16
Хворі, що отримали лише БТ (n = 35)	5,76 ± 0,28	4,88 ± 0,13
Хворі з протипоказаннями до УФО (n = 21)	4,27 ± 0,61	3,64 ± 0,44

ходить у цис-ізомер, який і спричинює імуносупресивний і протизапальний ефекти [13, 16].

Мета роботи — визначити рівень уроканінової кислоти (УРК) та активності гістидази (АГ) у шкірному екскреті хворих на псоріаз та дослідити вплив УФ-опромінення на рівні цих показників.

Матеріали та методи

У дослідженні використано забір шкірного екскрету методом В.А. Храмова [9]. Для цього брали шматочки хроматографічного паперу розміром 1 на 6 см, які змащували у розчиннику (дистильована вода) та прикладали за допомогою пінцета на бокову поверхню шиї пацієнта і витримували її до підсихання (3–4 хв). Саме хроматографічний папір у цьому випадку дає достовірні результати, тому що склад і товщина його в будь-яких ділянках однакові. Після підсихання смужки поміщали у пробірки з дистильованою водою на 30 хв. В отриманих пробах визначали рівень УРК та АГ на спектрофотометрі СФ-26 методом С.Р. Мардашева та В.А. Буробіна [6] в авторській модифікації.

Результати та обговорення

Під час дослідження було обстежено 120 пацієнтів, у яких встановлено діагноз псоріазу, з них у 68 осіб (57 %) — в прогресуючій стадії, у 52 (43 %) — у стаціонарній стадії. Як контроль використано показники 20 практично здорових осіб-волонтерів без клінічних ознак соматичної патології.

У 78 (65 %) хворих ураження шкіри було поширеним з локалізацією псоріатичного висипу в ділянці волосистої частини голови, тулуба і кінцівок. У 24 (20 %) пацієнтів виявлено обмежений псоріатичний процес, зокрема в ділянці тулуба чи розгинальних поверхонь кінцівок, спостерігалось й окреме ураження волосистої частини голови (4 випадки (3,33 %)) чи долонь та підшов (3 (2,5 %)).

У дослідження включали і випадки ускладнених форм псоріазу, зокрема еритродермію, ексу-

датурну та артропатичну форми. Таких пацієнтів було 18 (15 %). З них в 11 (9,2 %) діагностовано артропатичний псоріаз, у 4 (3,33 %) — псоріатичну еритродермію, у 3 (2,5 %) артропатична та ексудативна форми поєднувалися.

У практично здорових осіб рівень УРК становив (9,43 ± 0,42) нмоль/см². Показник АГ дорівнював (8,26 ± 0,34) од. Ці дані було взято за норму. В межах дослідної групи рівень уроканінової кислоти у хворих становив (3,72 ± 0,99) нмоль/см², а активність ферменту гістидази — (3,21 ± 0,67) од. Аналізуючи показники УРК та АГ в шкірному екскреті хворих на псоріаз можна зробити висновок про їх суттєве зниження порівняно з нормою.

Рівень уроканінової кислоти в шкірі, безумовно, залежить від активності ферменту гістидази, за допомогою якого відбувається синтез цієї кислоти з гістидину. Результатами дослідження було підтверджено чітку кореляцію рівня уроканату з активністю гістидази. Це дає підстави вважати, що причиною зниження рівня уроканату в шкірному екскреті хворих на псоріаз є низька активність ферменту гістидази, завдяки якому уроканінова кислота синтезується з амінокислоти гістидину в шкірі.

У процесі дослідження визначали рівень УРК та АГ до та після лікування у хворих, яким, окрім базової терапії (БТ), було призначено УФ-опромінення, і порівнювали результати з показниками пацієнтів, що отримували лише базову терапію і мали протипоказання до УФО, та з даними тих хворих, які приймали тільки базову терапію, але не мали протипоказань до УФО. Результати дослідження наведено в табл. 1.

Найвищий рівень УРК та АГ після лікування мали хворі, які, окрім базової терапії, отримували додатково УФ-опромінення. Показники у цій групі становили (7,52 ± 0,34) нмоль/см² та (6,34 ± 0,16) од. відповідно. Найнижчі результати були в пацієнтів, що отримали лише базову терапію, але мали протипоказання до УФО, — (4,27 ± 0,61) нмоль/см² та (3,64 ± 0,44) од. відповідно. У випадках проведення базової терапії без протипоказань у хворих до УФО отримано середні показники — (5,76 ± 0,28) нмоль/см² та (4,88 ± 0,13) од. відповідно.

Таким чином, після лікування показники покращилися у всіх трьох групах. Найкращих результатів досягнуто у випадках додаткового призначення пацієнтам УФ-опромінення, але все ж таки рівень УРК та АГ у них лишався нижчим за норму.

Під час дослідження визначали рівень УРК до та після лікування у хворих з різними клінічними формами псоріазу та порівнювали їх з почат-

ковими значеннями (у період загострення хвороби в перші дні перебування в стаціонарі). Результати дослідження наведено в табл. 2.

Рівень УРК не відрізняється у хворих з обмеженою та поширеною формами псоріазу після лікування, але можна спостерігати достовірну ($p > 0,05$) різницю між показниками в межах однієї клінічної форми у хворих, яким було призначено лише базову терапію, та в пацієнтів, яким додатково проводили УФ-опромінення.

Під впливом базової терапії зростає рівень уроканінової кислоти, але позитивний ефект, вірогідно, пов'язаний із загальним покращенням та нормалізацією процесів диференціації та кераїнізації. Так само рівень УРК та АГ при псоріазі, можливо, знижується за рахунок патологічних процесів, що відбуваються у шкірі, внаслідок зрушення загальних регуляторних та біохімічних процесів, впливу певних цитокінів.

У випадках поєднання базової терапії з УФО під впливом УФ-променів відбувається стимуляція активності ферменту гістидази та збільшується синтез УРК з амінокислоти гістидину. Також під впливом УФО транс-ізомер уроканінової кислоти переходить у цис-ізомер, який спричинює місцеву та загальну імуносупресію, впливаючи таким чином на псоріатичні вогнища, тобто цис-уроқанінова кислота сприяє клінічному покращенню та стрімкішому настанню регресії.

На рисунку відображено узагальнені дані щодо початкових та отриманих після лікування показників хворих на псоріаз різних клінічних форм.

Отже, рівень УРК в екскреті зі шкіри хворих на псоріаз вищий у разі додаткового призначення УФ-опромінення порівняно з показниками хворих, яким проводили лише базову терапію, але все ж таки лишається нижчим за норму.

Також визначали рівень УРК та АГ після лікування та порівнювали з початковими показниками пацієнтів з різними типами перебігу псоріазу (табл. 3).

Значна частина обстежених пацієнтів — 91 (76 %) — мала зимовий тип перебігу дерматозу,

Таблиця 2. Рівень уроканінової кислоти в шкірному екскреті хворих на псоріаз різних клінічних форм до та після лікування ($M \pm m$)

Клінічна форма захворювання (n = 120)	Рівень УРК до лікування, нмоль/см ²	Рівень УРК після лікування, нмоль/см ²
Обмежена, БТ	4,68 ± 0,23	5,92 ± 0,04
Обмежена, БТ + УФО		7,56 ± 0,22
Поширена, БТ	4,16 ± 0,37	5,87 ± 0,39
Поширена, БТ + УФО		7,5 ± 0,18
Ускладнена, БТ	2,72 ± 0,64	3,94 ± 0,43
Група контролю (практично здорові)		9,43 ± 0,42

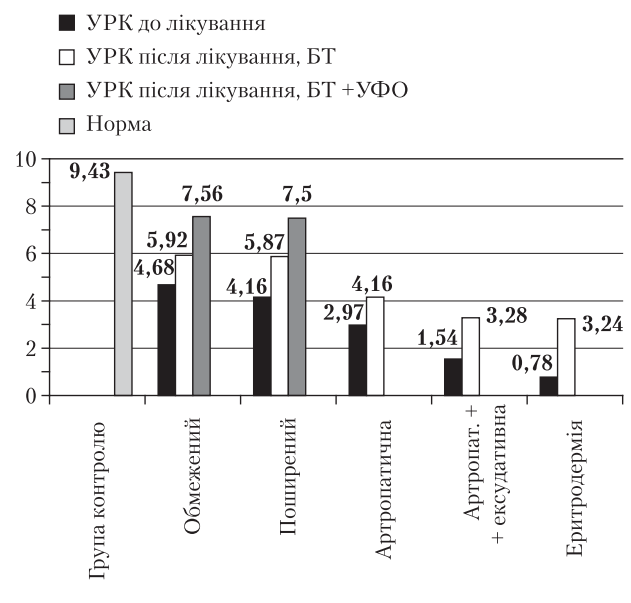


Рисунок. Рівень уроканінової кислоти в шкірному екскреті хворих на псоріаз до та після лікування

тобто захворювання загострювалося в осінньо-зимову пору року. Позасезонний тип мали 20 хворих (17 %). У 9 осіб (7 %) встановлено літній тип захворювання, загострення спостерігалися навесні та влітку.

Таблиця 3. Рівень уроканінової кислоти та активності гістидази в шкірному екскреті пацієнтів з різними типами перебігу псоріазу в межах однієї клінічної форми (поширена форма, прогресуюча стадія до лікування та поширена форма, стаціонарна/регресуюча стадія після базового лікування) ($M \pm m$)

Тип перебігу	УРК до лікування, нмоль/см ²	УРК після лікування, нмоль/см ²	АГ до лікування, од.	АГ після лікування, од.
Зимовий	3,42 ± 0,32	5,76 ± 0,42	2,83 ± 0,36	5,06 ± 0,32
Літній	3,5 ± 0,04	3,49 ± 0,06	3,12 ± 0,12	3,14 ± 0,04
Позасезонний	3,48 ± 0,52	5,84 ± 0,28	3,12 ± 0,38	5,12 ± 0,56

Позитивна динаміка показників спостерігалася у хворих із зимовою та позасезонною формами перебігу псоріазу. У пацієнтів, що мали літню форму дерматозу, після лікування рівні УРК та АГ не змінилися.

Отже, можна припустити, що в пацієнтів з літньою формою перебігу псоріазу відбувається блокування ферменту гістидази, і це є причиною низького рівня уроканінової кислоти та, як наслідок, постійної підвищеної фоточутливості шкіри.

Таким чином, уроканінова кислота відіграє певну роль у формуванні фоточутливості шкіри, знижений її рівень є протипоказанням до прове-

дення УФ-терапії, яка може викликати загострення хвороби.

Висновки

Аналіз результатів дослідження вказує на суттєве значення рівнів УРК та АГ в патогенезі псоріазу, що потрібно враховувати під час розроблення тактики комплексного індивідуалізованого лікування хворих на цей дерматоз. Також рівень УРК відіграє визначальну роль у формуванні фоточутливості шкіри, на що дуже важливо зважати перед призначенням різних видів світлолікування.

Список літератури

1. Бутов Ю.В., Хрусталева Е.А., Федорова Е.Г. Уровень липидов и показатели клеточного иммунитета у больных псориазом // Рус. журн. кожн. и венер. болезней.— 1999.— № 6.— С. 24–26.
2. Вайс В.В. Вивчення порушень ліпідного метаболізму у хворих на псоріаз // Інфекційні хвороби.— 2006.— № 4.— С. 60–61.
3. Воцель Г. Стратегия лечения вульгарного псориаза и псориатического артрита // Дерматолог.— 2010.— № 1.— С. 47–56.
4. Калюжная Л.Д., Федотов В.П., Губский Ю.И., Дзюбак Е.В. Фармакотерапевтический справочник для дерматовенеролога.— К.: Продюсерский центр «Плеяда», 1999.— 256 с.
5. Кузнецов А.В. Лечение вульгарного псориаза иммунобиологическими препаратами // Дерматолог.— 2010.— № 1.— С. 63–69.
6. Мардашев С.Р., Буробин В.А. Обнаружение уроганиназы в крови при отравлении четыреххлористым углеродом // Вопр. мед. химии.— 1963.— № 9.— С. 93–94.
7. Олисова О.Ю. Псориаз: эпидемиология, патогенез, клиника, лечение // Дерматология.— 2010.— № 4.— С. 3–8.
8. Степаненко В.І. Дерматологія, венерологія.— К.: КІМ, 2012.— 157 с.
9. Храмов В.А. Экскреция аминокислот через кожные покровы // Клин. лаб. диагностика.— 1999.— № 10.— С. 20–22.
10. Dogra S., Handa S., Kanwar A.J. Methotrexate in severe childhood psoriasis // Pediatr. Dermatol.— 2004.— Vol. 21.— P. 283–284.
11. Ishihara S. Clinical and experimental evaluation of urinary histidine derivatives as an index of folic acid metabolism // J. Vitaminol.— 1969.— Vol. 15.— N 4.— P. 291–304.
12. Kaur I., Dogra S., Kanwar A.J. Systemic methotrexate treatment psoriasis: further experience in 24 children from India // Pediatr. Dermatol.— 2008.— Vol. 25.— P. 184–188.
13. Kaneko K., Travers J.B., Matsui M.S. et al. Cis-Urocanic Acid Stimulates Primary Human Keratinocytes Independently of Serotonin or Platelet-Activating Factor Receptors // J. of Inv. Dermatol.— 2009.— Vol. 129, N 11.— P. 2567–2573.
14. McLoone P., Simics E., Barton A. An Action Spectrum for the Production of cis-Urocanic Acid in Human Skin in Vivo // J. Inv. Dermatol.— 2005.— Vol. 124, N 5.— P. 1071–1074.
15. Munif A., Vivienne E.R. Ultraviolet A (320–400 nm) Modulation of Ultraviolet B (290–320 nm) — Induced Immune Suppression Is Mediated by Carbon Monoxide // J. of Inv. Dermatol.— 2005.— Vol. 124, N 3.— P. 651–661.
16. Norval M. Effects of solar radiation on the human immune system // J. Photochem. Photobiol.— 2001.— Vol. 63, N 1.— P. 28–40.

О.В. Рай

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев

Воздействие ультрафиолетовой терапии на уровень уроганиновой кислоты в коже при псориазе

Цель работы — определить уровни уроганиновой кислоты и активности гистидазы в каждом экскрете больных псориазом и исследовать влияние УФ-облучения на эти показатели.

Материалы и методы. Забор кожного экскрета для исследования уровня уроганиновой кислоты и активности фермента гистидазы проводился по методу, предложенному В.А. Храмовым (1999). В полученных пробах определяли уровни исследуемых показателей на спектрофотометре СФ-26 по методу С.Р. Мардашева и В.А. Буробина (1963) в авторской модификации.

Результаты и обсуждение. Анализируя и суммируя полученные данные об уровне уроганиновой кислоты и активности фермента гистидазы в каждом экскрете больных псориазом, можно сделать вывод о существенном снижении показателей по сравнению с нормой. Уровень уроганиновой кислоты возрастал при дополнительном назначении УФ-облучения по сравнению с показателями пациентов, которым проводили только базовую терапию, но все же оставался ниже нормы. У больных с летней формой течения псориаза, вероятно, блокируется гистидаза. Это является причиной низкого уровня уроганиновой кислоты и, как следствие, постоянной повышенной фоточувствительности кожи.

Выводы. Результаты проведенных исследований указывают на большое значение уровня уроганиновой кислоты и активности фермента гистидазы в патогенезе псориаза, что должно учитываться при разработке тактики комплексного индивидуализированного лечения больных псориазом. Также уровень уроканата играет определяющую роль в формировании фоточувствительности кожи, на что очень важно обращать внимание при назначении различных видов светолечения.

Ключевые слова: уроганиновая кислота, гистидаза, иммуносупрессия, посредник УФ-индуцированной иммуносупрессии.

O.V. Rai

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Exposure to ultraviolet therapy on the level of urocanic acid in the skin of psoriasis

The aim of the study was to determine the level of urocanic acid and activity of histidase in the skin excreta of patients with psoriasis and to study the effect of UV irradiation on the levels of these indicators.

Materials and methods. Fence of skin excreta for the investigation of the level of urocanic acid and histidase enzyme activity was performed using the method proposed by V.A. Khramov (1999). In the obtained samples, the levels of the parameters under study were measured on SF-26 spectrophotometer using S.R. Mardashev and V.A. Burobin's method (1963) with our own modifications.

Results and discussion. Analyzing and summarizing the obtained data on the level of urocanic acid and histidase enzyme activity in the skin excreta of patients with psoriasis, a conclusion can be made about the substantial decrease in the values of these parameters as compared to the norm. Urocanic acid level increased with supplemental UV irradiation as compared with the patients who received only the base treatment, but nevertheless remained low. In patients with a form of a summer course of psoriasis, histidase is probably blocked. This is the reason for low urocanic acid and, as a result, a constant elevated skin photosensitivity.

Conclusions. Analysis of the results of our research points to the importance of the level of urocanic acid and histidase enzyme activity in the pathogenesis of psoriasis, which should be taken into account when developing the tactics of comprehensive individualized treatment of patients with psoriasis. Also, the level of urocanic acid plays a decisive role in the formation of the photosensitivity of the skin, which should be brought to notice while prescribing various types of light therapy.

Key words: urocanic acid, histidase, immunosuppression, mediator of UV-induced immunosuppression.

Дані про автора:

Рай Ольга Володимирівна, лікар-дерматовенеролог, ст. лаборант кафедри дерматології та венерології
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
E-mail: olga-ray@yandex.ru