Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

*На правах рукопису*

**Вайс Віталій Васильович**

УДК 616.517:612.015.397]–08(043.3)

**СТАН ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ НА ПСОРІАЗ
І КОРЕКЦІЯ ВСТАНОВЛЕНИХ ПОРУШЕНЬ**

14.01.20 – шкірні та венеричні хвороби

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник:

Андрашко Юрій Володимирович,

доктор медичних наук, професор

Ужгород – 2008

**ЗМІСТ**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ 3

ВСТУП 4

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ 9

1.1.Патогенетичні аспекти псоріазу 9

1.2. Лікування хворих на псоріаз 19

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 27

2.1. Матеріал і методи загального обстеження хворих на псоріаз 27

2.2. Дослідження ліпідного комплексу крові, поту та змивів з поверхні
ПБ .. 27

2.3. Статистична обробка результатів дослідження 30

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ
НА ПСОРІАЗ 31

РОЗДІЛ 4. СТАН ЖИРНОКИСЛОТНОГО СПЕКТРУ ЛІПІДІВ БІООБ’ЄКТІВ, ОТРИМАНИХ НЕІНВАЗИВНИМ ШЛЯХОМ, ПРИ ПСОРІАЗІ 39

РОЗДІЛ 5. ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД ЛІПІДІВ
І ЛІПОПРОТЕЇНІВ СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ПСОРІАЗ 46

РОЗДІЛ 6. ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА ПСОРІАЗ 53

6.1. Лікування хворих на псоріаз традиційними засобами 53

6.2. Терапія хворих на псоріаз лікувальними факторами озера Кунігунда 69

РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 87

ВИСНОВКИ 98

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 101

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 102**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ПОЛ – перекисне окислення ліпідів

ЖК – жирні кислоти

АОС – антиоксидантна система

НЖК – насичені жирні кислоти

ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти

НеЖК – ненасичені жирні кислоти

С14:0 – міристинова жирна кислота

С15:0 – пентадеканова жирна кислота

С15:1 – пентадекаленова жирна кислота

С16:0 – пальмітинова жирна кислота

С16:1 – пальмітоолеїнова жирна кислота

С18:0 – стеаринова жирна кислота

С18:1 – олеїнова жирна кислота

С18:2 – лінолева жирна кислота

С18:3 – ліноленова жирна кислота

С20:4 – арахідонова жирна кислота

С22:6 – докозагексаєнова жирна кислота

PASI – psoriasis area and severity index (індекс площі та тяжкості псоріатичного ураження шкіри)

УФО – ультрафіолетове опромінення

ПБ – псоріатична бляшка

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності

ВСТУП

**Актуальність теми.** Псоріаз відноситься до категорії дерматозів соціального характеру. Популяційна частота захворювання має прогредієнтну тенденцію до зростання та вже сягає 1-4 %. Мультифакторність розвитку, хронічно-рецидивуючий перебіг, рефрактерність до традиційних засобів терапії значно погіршують якість життя таких пацієнтів [1-5].

Чільне місце в патогенезі псоріазу посідають зміни ПОЛ і дисбаланс ЖК. Останні виступають основними структурними та функціональними елементами епідермісу, оскільки входять до складу його ліпідів. ЖК є невід’ємним компонентом клітинних мембран, міжцелюлярних ліпідів рогового шару та захисної мантії на поверхні шкіри. Крім того, ендогенні ЖК, діючи як медіатори проліферації та диференціації епідермальних клітин, безпосередньо впливають на розвиток запальних та імунологічних процесів. Провідна ознака дефіциту незамінних ЖК у людини – поява гіперкератозу. Подібний прояв, ідентичний псоріатичному, з’являється внаслідок порушення балансу ЖК [6-8].

Однак, досить чисельні дослідження [9-14], присвячені вивченню ПОЛ і ЖК у хворих на псоріаз, стосуються сироватки, клітин крові та біоптатів шкіри. Їх результати нерідко носять суперечливий характер, а інтерпретація отриманих даних вельми неоднозначна. Тому, неабияке значення набуває вивчення ПОЛ і ЖК у нетрадиційних біологічних субстратах (піт, слізна рідина, слина, змиви з поверхні шкіри), які отримуються неінвазивним шляхом. Останній дозволяє уникнути травматичного втручання та, відповідно, пов’язаного з ним небажаного психологічного чинника. Однак, наявні в такому ракурсі дослідження [15-17] носять поодинокий, неструктурований характер і не дозволяють адекватно оцінити спрямованість і глибину виникаючих метаболічних порушень. Це обумовлює труднощі при виборі засобу раціонального терапевтичного втручання та, відповідно, негативно впливає на ефективність лікування.

Таким чином, наведені дані свідчать про наявність цілої низки нез’ясованих аспектів розвитку псоріазу. Відсутні уніфіковані дослідження щодо вивчення ПОЛ і ЖК у біосубстратах, отриманих неінвазивним шляхом. Не окреслена порівняльна інформативність показників, визначуваних у різних середовищах. Відсутні критерії вибору окремих складових ліпідного обміну у якості індикаторного чинника контролю ефективності лікування таких пацієнтів. Невирішеність означених проблем свідчить про доцільність подальшого вивчення ПОЛ і ЖК, що сприятиме покращенню якості життя хворих на псоріаз за рахунок застосування відповідних засобів терапевтичної корекції.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дослідження є фрагментами планової науково-дослідницької роботи кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом проблем СНІДу Національного медичного університету імені О.О. Богомольця "Патогенез та лікування розповсюджених хронічних дерматозів та захворювань, що переважно передаються статевим шляхом" (державний реєстраційний номер 0105 U 006874), кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсами ВІЛ-інфекції, патоморфології і фтизіатрії УжНУ і науково-практичного об’єднання "Реабілітація" (м. Ужгород) "Розробка методик відновлювального лікування хворих на псоріаз із використанням природних лікувальних факторів Закарпаття" (державний реєстраційний номер 0107 U 001923).

У зазначених комплексних темах дисертант виконував окремі фрагменти наукових досліджень.

**Мета дослідження.** Підвищення ефективності лікування хворих з різним клінічним перебігом псоріазу у вигляді подовження тривалості ремісії і, відповідно, скорочення кількості рецидивів шляхом застосування комплексу лікувальних факторів озера Кунігунда.

**Завдання дослідження.**

1. Вивчення жирнокислотного складу ліпідів біооб’єктів, отриманих неінвазивним шляхом, хворих на псоріаз.
2. Вивчення індикаторних показників жирнокислотного спектру ліпідів поту та змивів з поверхні ПБ.
3. Дослідження жирнокислотного спектру ліпідів, ЛПВЩ, ЛПНЩ сироватки крові хворих на псоріаз.
4. Вивчення впливу традиційних засобів лікування хворих на псоріаз (вітаміни, біостимулятори, УФО) на стан ліпідного метаболізму.
5. Розробка, застосування та оцінка ефективності диференційованого комплексу лікувальних факторів озера Кунігунда.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Вперше проведений аналіз спрямованості та глибини порушень жирнокислотного складу ліпідів поту, змивів з поверхні ПБ, ліпідів, ЛПВШ, ЛПНЩ сироватки крові хворих на псоріаз в залежності від клінічного перебігу захворювання. Показано, що жирнокислотний дисбаланс ліпідів поту носить частково різновекторний характер, залежить від наявності чи відсутності ускладнених форм дерматозу. Доведено, що порушення ліпідного спектру змивів з поверхні ПБ і сироватки крові не асоційовані з клінічними проявами захворювання.

Вперше встановлено, що наявний тісний взаємозв’язок між рівнями С16:0 і С18:0 ліпідів поту та змивів з поверхні ПБ дозволяє веріфікувати ці показники у якості індикаторних.

Вперше обґрунтована та доведена клініко-патогенетична доцільність застосування диференційованого комплексу лікувальних факторів озера Кунігунда.

**Практичне значення отриманих результатів.** Розроблений і впроваджений у клінічну практику адекватний диференційований комплекс лікувальних факторів озера Кунігунда. Встановлено, що його використання лімітує розвиток патологічного процесу шляхом корекції клінічних проявів захворювання та модулюючого впливу на жирнокислотний спектр біооб’єктів, отриманих як не-, так й інвазивним шляхом.

Показана доцільність регуляції режимів інтенсивності дії запропонованого терапевтичного комплексу.

Основні положення дисертації впроваджені у практичну діяльність Закарпатського обласного шкірно-венерологічного диспансеру та науково-практичного об’єднання "Реабілітація" (м. Ужгород). Положення роботи включені в навчальний процес кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсами ВІЛ-інфекції, патоморфології і фтизіатрії медичного факультету Ужгородського національного університету та кафедри шкірних та венеричних хвороб з курсом проблем СНІДу Національного медчного університету ім. О.О. Богомольця.

Отримано патент на винахід "Спосіб визначення порушень ліпідного метаболізму у хворих на псоріаз" (Патент 16863 України).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота представляє собою самостійну працю автора. Разом з науковим керівником проф. Ю.В. Андрашко визначені мета та завдання дослідження, обговорені та сформульовані основні висновки та практичні рекомендації. Здобувачем самостійно проведений патентно-інформаційний пошук, огляд і аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури з обраної теми, виконано клініко-біохімічне обстеження хворих, подана інтерпретація отриманих даних, статистично оброблені результати дослідження, написані всі розділи роботи. 3 основних розділів роботи автор підготував доповіді на конференціях, наукові праці до публікації, дисертацію до захисту.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційних досліджень доповідалися на підсумкових наукових конференціях професорсько-викладацького складу Ужгородського національного університету (Ужгород, 2004-2006 рр.). Основні положення дисертації викладені у матеріалах XLIX підсумкової конференції "Здобутки клінічної і експериментальної медицини" (м. Тернопіль, 2006 р.), Х Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 2006 р.), ХІ конгресу світової федерації українських лікарських товариств (Полтава-Київ- Чикаго, 2006 р.), науково-практичної конференції "Стандарти діагностики та лікування в дерматовенерології як стан впровадження формулярної системи в медичну практику (м. Херсон, 2006 р.).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових робіт, з них 4 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 3 – у матеріалах наукових конференцій. Отримано 1 патент України на винахід.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація складається з вступу, огляду літератури, опису матеріалу та методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Загальний обсяг роботи складає 116 сторінок, включаючи 22 таблиці і 29 рисунків. Список використаної літератури включає 140 джерел, з них – 109 кирилицею та 31 латиницею.

Розділ 1
огляд літератури

* 1. Патогенетичні аспекти псоріазу

Нез’ясованість етіологічних чинників, мультифакторність розвитку, системність ураження, варіабільність клінічних проявів, торпідно-рецидивуючий перебіг виступають визначальними рисами псоріазу [18, 19].

Однак, одним з найбільш перспективних напрямків вивчення патогенетичних аспектів псоріазу визнаються дослідження на клітинному та субцелюлярному рівнях [20].

Особливе значення в розвитку розглядаємого дерматозу надається порушенням ліпідного обміну, які за своєю важливістю дозволяють розглядати псоріаз як своєрідний "ліпоїдоз шкіри" або "холестериновий діатез". Адже, лише у 9 % пацієнтів з дисемінованою формою захворювання спостерігається фізіологічний тип ліпідограми [21, 22].

Крім того, слід враховувати, що ліпідний бішар є незамінним структурним і функціональним компонентом будь-якої клітинної мембрани. Він виконує дві основні функції: структурну та бар’єрну. Тонка гідрофобна плівка ліпідного бішару є непроникливою для іонів і водорозчинних речовин. Завдяки цьому мембрана виконує функції не лише регулятора метаболізму, а й організатора інтрацелюлярних процесів. Порушення бар’єрних властивостей мембран внаслідок розладів структури ліпідного бішару призводить до змін функціональної активності клітин [23]. У реалізації останньої надзвичайно важливе місце посідають ліполітичні ферменти. Це провідні ензими, котрі обновлюють інтрацелюлярні ліпіди, відповідно, впливаючи на проникливість мембран і стан пов’язаних з ними рецепторів. Крім того, ендогенні фосфоліпази забезпечують утворення біологічно активних сполук (тромбоксани, ендопероксиди, тромбоцитактивуючий фактор). Ці ферменти регулюють постійний рівень лизофосфатидів і ЖК, котрі потім впливають на ефективність енергозалежних процесів. Припускається, що високий вміст цих біополімерів може служити ініціатором розвитку псоріазу [19, 24].

У фізіологічних умовах основною функцією фосфоліпаз є обновлення жирно-кислотного складу фосфоліпідів у відповідності з вимогами клітин. При псоріазі ці ензими активно залучаються як у компенсаторні, так і деструктивні інтрацелюлярні процеси. На фосфоліпазний потенціал здатні впливати чисельні фактори. Так, доведено, що кортикостероїди можуть інгібувати фосфоліпазу А2. На противагу їм існують аполіпопротеїни С-11 і А-1, здатні стимулювати ферментативну активність. Регуляція дії ліполітичних ензимів білками чи пептидами може бути прямою, тобто при взаємодії регулятора з ферментом або субстратом. Доведено, що задовго до клінічних проявів псоріазу в шкірі виникають розлади кисневого режиму гіпоксичного напрямку. При цьому з мітохондрій вивільнюються іони Са, які активують фосфоліпазу А2, котра в свою чергу, готує субстрат (арахідонову кислоту) для синтезу простагландинів і лейкотриєнів – сполук, підтримуючих гіперпроліферацію епідермісу [25-27].

Встановлено, що одним з ранніх етапів розвитку псоріатичного процесу є порушення структури та функції клітинних мембранних комплексів. Механізми цих розладів вельми різновекторні, однак, одним з головних шляхів визнається ферментативний (фосфоліпаза А2 розщіплює складноефірний зв’язок у молекулі фосфогліцериду – основного ліпідного компоненту мембран) [28-30].

Доведено, що у хворих на псоріаз спостерігається підвищення функціональної активності лімфоцитів на тлі посилення процесів окислювального метаболізму, що опосередковано свідчить про зростання потенціалу фосфоліпази А2. У таких пацієнтів відмічається збільшення вмісту білків у плазматичній мембрані при відносному зменшенні у її складі ліпідного компоненту. Це віддзеркалює порушення в структурно-функціональному стані лімфоцитарних мембран. Підкреслюється, що клінічний перебіг псоріазу на фоні метаболічного синдрому має певні особливості, що потребує поглибленого обстеження хворих з метою їх корекції, яка попереджує появу розгорнутих проявів цукрового діабету та серцево-судинної патології [10, 31].

Субстрат фосфоліпази А2 (фосфоліпіди) акумулює в собі цілу низку сполук, котрі характеризуються специфічними рисами та розрізняються не лише за фізико-хімічними якостями, а й функціональною активністю. Доведено існування двох типів фосфоліпідів: метаболічно активних і , навпаки, інертних. Перші володіють високим ступенем обмінюваності , другі – відносяться до групи пластичних сполук. Крім того, фосфоліпіди поділяються ще на кислі – фосфотидилінозитол, фосфатидилсерин, кардіоліпін, фосфатидні кислоти та нейтральні – лізолецитини, лецитини, сфінгомієлини, фосфатидилетаноламіни [32]. Але, слід визнати, що дані наявних досліджень ліпідного обміну носять досить суперечливий характер. Зокрема, існує думка [12] про односпрямованість змін вмісту ліпідів і фосфоліпідів сироватки крові та мембран еритроцитів у хворих на псоріаз. В той же час повідомлення [32] про зростання рівня холестерину в сироватці крові таких пацієнтів чергуються з даними [12] про зменшення вмісту цього біополімера в мембранах еритроцитів. Аналогічні розбіжності наявні у дослідженнях, присвячених визначенню концентрації загальних фосфоліпідів [32, 12].

Стан фосфоліпідного спектру сироватки крові та мембран еритроцитів у хворих на різні форми псоріазу свідчить про розвиток метаболічних розладів. Констатується, що у таких пацієнтів у сироватці крові підвищується вміст лізофосфатитилхоліну, фосфатидилхоліну, фосфатидилінозитолу та фосфатидних кислот. Цей процес супроводжується зменшенням рівнів сфінгомієлину, фосфатидилсерину та фосфатидилетаноламіну. Підкреслюється, що в прогресуючий стадії дерматозу означена тенденція має більшу виразність, ніж у регресуючій. Ця обставина викликана, вірогідно, частковим поверненням фосфоліпідів з мембран еритроцитів, тобто їх десорбцією та посиленням синтезу основних пластичних сполук у зв’язку з проліферативними процесами в епідермісі. Звертається увага, що в прогресуючій стадії захворювання спостерігається перевага кислих фракцій над нейтральними, в той час як регрес псоріатичних елементів висипки супроводжується якісними змінами в фракціонному складі фосфоліпідів сироватки крові, що є одним із захисно-пристосувальних механізмів. Таким чином, клінічний перебіг дерматозу суттєво впливає на фосфоліпідний метаболізм як у абсолютному вмісті його інгредієнтів, так і в співвідношенні окремих складових. Рекомендується це враховувати при розробці корегуючого терапевтичного втручання [32, 33].

Встановлене у хворих на псоріаз зростання рівнів вільного холестерину та його ефірів у сироватці крові, вірогідно, обумовлене недостатньою утилізацією ліпідів тканинами та посиленням процесу гідролізу. Підвищення вмісту тригліцеридів пояснюється активацією їх синтезу та прискореною мобілізацією неетерифікованих жирних кислот [12].

Зростання концентрації фосфатидилхоліну та пригнічення рівня фосфатидилетаноламіну у сироватці крові осіб, страждаючих на псоріаз пов’язують з пригніченням активності АОС, яка реагує на пошкодження клітинних мембран. Підкреслюється, що означені зміни цих показників слугують діагностичною ознакою порушення проникності мембран [12].

Викликає деяке занепокоєння розбіжність у результатах визначення сфінгомієлину в сироватці крові хворих на псоріаз. Дані про зменшення його вмісту [32] чергуються з твердженням про зростання при ускладнених формах захворювання (еритродермії та артропатії) [12]. Це, безумовно, ускладнює вибір засобу адекватної корекції.

Фракційне дослідження фосфоліпідів мембран еритроцитів у хворих на псоріаз дозволило встановити підвищення рівнів фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну, котре асоціюється зі зменшенням концентрації лізофосфатидилхоліну та сфінгомієлину. Високий вміст першого пов’язують з ресинтезом лізофосфатидилхоліну та активацією компенсаторних механізмів у відповідь на дисліпідемію [12]. Підкреслюється, що порушення спектру фосфо ліпідів у хворих на псоріаз створюють сприятливі умови для зростання кількості ДНК і виникнення гіперпроліферації клітин епідермісу [34].

Звертається увага, що наведені метаболічні зміни в ліпідному складі сироватки крові та мембран еритроцитів вказують на взаємозв’язок численних ланок патологічного процесу та відображають стан компенсаторних реакцій організму. Ступінь виразності дисліпідемії та фосфоліпідемії залежить від тяжкості перебігу псоріазу, що може слугувати додатковим діагностично-прогностичним критерієм активності захворювання та ефективності терапевтичних заходів, спрямованих на корекцію встановлених порушень [12].

Чільне місце в патогенезі псоріазу посідають ПНЖК. Зміни жирнокислотного спектру ліпідів можуть вважатися інформативним діагностичним критерієм оцінки розладів ліпідного метаболізму [6, 11]. ПНЖК, до яких відносять кислоти з 20 атомами вуглецю, називають незамінними. Вони особливо важливі для життєдіяльності, оскільки є попередниками сполук, об’єднаних загальним терміном "ейкозаноїди": простагландини, тромбоксани, простацикліни, лейкотрієни та ліпоксини. Ейкозаноїди часто утворюються в тих клітинах, де й реалізується їх дія, вони синтезуються та розкладаються зі значною швидкістю. Розрізняють три сімейства цих сполук, котрі формуються з С24:4, С20:5 і С18:3. Біосинтез ейкозаноїдів відбувається завдяки двом ферментним системам: циклооксигеназній і ліпоксигеназній. Оскільки есенціальні ЖК входять до складу фосфоліпідів клітинних мембран, то перша стадія в каскаді реакцій – дія інтрацелюлярної фосфоліпази А2 на фосфоліпіди оболонок. Визволені ПНЖК можуть окислюватись циклооксигеназною ензимною ланкою з утворенням простагландинів, тромбоксанів і простациклінів. Інший шлях окислювального метаболізму ПНЖК – ліпоксигеназний, з формуванням лейкотрієнів і ліпоксинів. Різні типи клітин утворюють ейкозаноїди з багатьма біологічними функціями. Але, слід враховувати, що похідні С24:4, як правило, володіють більш значним потенціалом і знаходяться у конкурентних стосунках з ейкозаноїдами, утвореними С20:5 [35-28].

Активними регуляторами запалення при псоріазі визнаються простагландини, лейкотрієни та інші похідні С24:4. Сульфідопептидні лейкотрієни, котрі відносяться до вазотропних сполук, у дермі підвищують судинну проникливість, викликають посилення кровотоку. При аплікації на інтактну шкіру вони ініціюють запалення, схоже зі спостерігаємим при псоріазі. Активація клінічних проявів дерматозу супроводжується зрослою концентрацією С24:4 і підвищенням потенціалу ферментів її метаболізму – фосфоліпаз А2 та С, що створює адекватні умови для синтезу ейкозаноїдів. Але, недостатньо вивченими залишаються наявні в шкірі хворих на псоріаз внутрішньо – та позаклітинні регуляторні механізми, здатні змінювати напрямок обміну С24:4 по циклооксигеназному та ліпоксигеназному шляхам [39, 40].

До синтезу сульфідопептидних лейкотрієнів при псоріазі можуть бути причетні кілька типів клітин. Оскільки найбільша концентрація цих сполук реєструється в поверхневих шарах елементів висипки, то епідермальні кератиноцити та нейтрофіли вважаються основним джерелом їх синтезу. Однак, не встановлено, чи є утворення сульфідопептидних лейкотрієнів у епідермісі раннім наслідком міграції полінуклеарів, чи це причина хемотаксису лейкоцитів. Припускається, що при псоріазі епідермальні активовані нейтрофіли спочатку синтезують лейкотрієн В4, а потім – сульфідопептидні лейкотрієни, завдяки чому й підсилюється запальна відповідь [41]. Підкреслюється, що продукція останніх у шкірі хворих може розглядатись як патогенетичний фактор, індукуючий порушення стану мікроциркуляторного русла дерми, а їх вміст – як маркер запальної реакції [42].

Одним з основних чинників, зумовлюючих вазоділятацію у вогнищі запалення виступають простацикліни. Вони утворюються циклооксигеназним шляхом при стимуляції ендотеліальних клітин так званими агоністами (тромбіном, гістаміном, лейкотрієном С), котрі через інозитолтрифосфатозалежний механізм спричиняють підвищення вмісту іонів кальцію. Останні активують фосфоліпазу А2, що й призводить до відщеплення С24:4 від фосфоліпідів плазматичної мембрани. Однак, синтез простациклінів залежить не лише від рівнів агоністів і фосфоліпази А2, а й від потенціалу ензимів, які забезпечують трансформацію С24:4 [43].

Доведено, що значна активація ейкозаноїдної системи при хронічних дерматозах, зокрема, при псоріазі супроводжується появою елементів висипки запального характеру. Оскільки найбільших змін зазнають рівні простагландину Е2 і лейкотриєну В4, то саме ці складові ейкозаноїдного спектру рекомендується вважати маркерами дермального запального процесу. Вони є важливими чинниками регуляції системи мікроциркуляції та могутніми хематрактантами для імунокомпетентних клітин і можуть значною мірою зумовлювати ступінь клінічних проявів ушкодженої шкіри. Враховуючи, що означені ейкозаноїди є, власне, кінцевими продуктами двох різних шляхів перетворення С24:4, то сполучний приріст їх концентрації вказує на суттєву активацію обох механізмів. Це, в свою чергу, може свідчити про активацію клітин, насамперед – макрофагально-мононуклеарної ланки. Вагоме підвищення рівнів ейкозаноїдів у крові хворих на псоріаз може бути спричинене й генералізованою стрес-реакцією на хронічне пошкодження шкіри, тобто залучення у патологічний процес інших органів і систем [42].

Однак, досить сумнівним виглядає твердження, що рівень продукції сульфідопептидних лейкотрієнів активованими моноцитами периферичної крові in vitro служить веріфікованим критерієм оцінки тяжкості та активності перебігу псоріазу, ефективності лікування та прогнозу захворювання, що дозволяє уникнути біопсії шкіри. Крім того, висловлюється припущення, що чим вищий рівень цих ейкозаноїдів після терапії хворих, страждаючих на ту чи іншу форму дерматозу, тим більша вірогідність розвитку рецидиву та відповідно, коротше тривалість ремісії [44]. Але, навряд чи сульфідопептидні лейкотрієни слід визнавати базовим патогенетичним чинником, зміни потенціалу якого є патогномонічними для псоріазу.

Чільне місце у розвитку дерматозу посідає ПОЛ [45-48]. Це пов’язано з визнанням вирішальної ролі біомембран в життєдіяльності. ПОЛ є відображенням захисно-пристосувальних реакцій організму на клітинному рівні. У процесі його реалізації відбувається руйнування лише тих целюлярних елементів, які зазнали некробіотичних змін та не здатні до виконання своїх функцій. Чим більше виразність ушкодження клітин і їх загибелі на початкових етапах захворювання, тим інтенсивніша подальша репарація [49]. Низький рівень ПОЛ, що властивий інтактним клітинам, свідчить про збалансованість реакцій утворення та втрати перекисів, тобто про фізіологічний стан [50, 51].

ПОЛ представляє собою ланцюгову автоокисну радикальну систему, що включає процеси ініціювання, продовження, розгалуження та обриву ланцюгів. Реалізується воно за двома механізмами. Один з них притаманний субклітинним органелам (лізосомам, мітохондріям) за рахунок отримання електронів від аскорбінової кислоти та іонів заліза. Другий – специфічний для мікросом. Донором електронів у ньому є НАДФ·Н. У біосистемах вільні радикали утворюються при одноелектронному окисленні органічних молекул або при відновленні кисню. В останньому випадку формуються синглетний кисень, супероксиданіонний, гідроперекисний і гідроксильний радикали, що є активними формами кисню [52, 53]. Малі концентрації останніх та інших продуктів ПОЛ у фізіологічних умовах викликають обернені зміни у проникності біомембран, інактивацію – модифікацію ферментів, гідрофільно-гідрофобні перетворення жирнокислотного компоненту ліпідної складової мембран, активацію целюлярного метаболізму, сприяють клітинній проліферації. При патологічних станах процеси ПОЛ розвиваються надалі. На другому етапі кінцеві продукти – кислі залишки гліцерофосфатів, що мають карбоксильні, альдегідні, кетонні, епоксидні групи спричиняють токсичну дію за рахунок зшивів полімерів, необерненої активації ензимів, порушення мітозів і деструкції мембран. Доведено, що молекула кисню не є агресивною відносно клітин. Проте, утворені ферментативним і неензимним шляхами активні похідні та ініційовані ними продукти ліпопероксидації є токсичними [18].

У певних межах інтенсивності ПОЛ виступає фізіологічним метаболічним процесом, особливо в структурних елементах клітин, основу яких складають фосфоліпіди. Відомо [54], що в молекулах останніх, поряд з насиченими ЖК містяться ПНЖК, які є об’єктом впливу вільних радикалів [54].

У фізіологічних умовах процеси ПОЛ регулюються за допомогою систем анти – та прооксидантів. АОС включає в себе сукупність ферментативних і неензимних факторів, що захищають клітини від руйнівної дії вільних радикалів. До перших відносять супероксиддисмутазу, котра каталізує дисмутацію кисню в перекис водню, глютатіонпероксидазу та каталазу, розкладаючих перекис водню до води, та церулоплазмін. До других належать жиророзчинні (α-токоферол, ретинол, стероїдні гормони та інш.) та водорозчинні (аскорбінова, лимонна, ліпоєва, нікотинова кислоти, глютатіон, гістамін, серотонін та інш.) сполуки [55-59].

Взаємодія активних форм кисню і ПНЖК ініціює ПОЛ. У процесі ланцюгових реакцій утворюються молекулярні сполуки: первинні – гідроперикиси ПНЖК, у яких має місце особливе сполучення подвійних зв’язків (дієнові кон’югати); вторинні – альдегіди, в тому числі малоновий діальдегід, кетони; кінцеві – полімерні флуоресціюючі речовини [20, 60, 61].

Але, повідомлення про стан ПОЛ у хворих на псоріаз мають суперечливий характер. Так, існує думка [62] про вікову залежність означених процесів. Найвищі рівні малонового діальдегіду та гідропероксидів зафіксовано у пацієнтів у віці 40 і більше років, що пов’язується передусім з гормональною перебудовою організму, зниженням функції фізіологічних компенсаторних систем, які можуть протистояти та видаляти сполуки надлишково утворених продуктів ПОЛ. Інтенсифікація цих процесів у дітей віком до 10 років зумовлена незрілістю систем, відповідаючих за детоксикацію [62]. Наявні дані [63, 64], що посилення ПОЛ у хворих на псоріаз виступає важливою патогенетичною ланкою захворювання. Підкреслюється, що вміст дієнових кон’югатів і малонового діальдегіду може використовуватись як критерій ризику розвитку запального процесу в шкірі, швидкості прогресування та тяжкості перебігу дерматозу. Доведено, що одним з патогенетичних факторів, що визначають клінічні особливості псоріазу, виступають зміни процесів ПОЛ, котрі полягають у їх інтенсифікації на початкових, проміжних і кінцевих етапах. Найбільш суттєво ця тенденція маніфестується на проміжній стадії, що підтверджується підвищенням в 2,5-4 рази спалаху та суми світіння хемілюмінісценції, індукованої двовалентним залізом. Звертається увага, що в патогенезі псоріазу вагому роль відіграють системні мембранопатії, обумовлені нагромадженням продуктів ПОЛ, про що опосередковано свідчить достовірне посилення проникності мембран еритроцитів і їх перекисного гемолізу. Протягом перших двох років від початку захворювання дерматоз супроводжується адаптованою функціональною інтенсифікацією АОС, спрямованої, ймовірно, на компенсацію активності ПОЛ і підтримку гомеостазу. Надалі спостерігається її виснаження, переважно за рахунок пригнічення агентів антирадикального захисту. Зазначається, що у хворих на псоріаз має місце пропорційне зростання дисбалансу у співвідношенні ПОЛ/АОС в залежності від клінічного перебігу захворювання (кількості загострень протягом року): при відносно легкій формі дерматозу (однократний рецидив) стан АОС не виходить за фізіологічні межі, а інтенсифікація ПОЛ незначна, що віддзеркалює наявність компенсаторних резервів і є сприятливою прогностичною ознакою; при виникненні 3-4 загострень впродовж року мають місце значне посилення ПОЛ і антиоксидантна недостатність [65].

З’ясовано, що стан окисно-відновних процесів і їх біоенергетичного забезпечення залежить від тривалості захворювання, яке прямо корелює з ушкодженням окремих ланок енергетичного метаболізму за рахунок гальмування аеробних механізмів гліколізу та зростання рівня окисної модифікації та ступеня окисної деструкції білків на тлі функціонально-метаболічної нестабільності механізмів ПОЛ і АОС. Доведено, що стадійність і тяжкість перебігу псоріазу відображаються достовірними ефектами окисно-відновних процесів [66]. Зокрема, при прогресуючому перебігу дерматозу реєструється метаболічно зумовлений перерозподіл ресурсів вільнорадикального окислення з переключенням енергообміну на гліколітичний шлях. При зростанні PASI має місце пригнічення біоенергетики клітин на тлі декомпенсації ферментативного ланцюга ПОЛ/АОС [66]. Але, в той же час викликає подив твердження, що тривалість і стадійність дерматозу доречно застосовувати у якості клінічних індикаторів метаболічних порушень окисно-відновних процесів при псоріазі [66].

Таким чином, дослідження ліпідного обміну у хворих на псоріаз носять вельми розгалужений, але хаотичний характер. Неструктуровані дані щодо інформативності окремих показників, визначаємих у різних біосубстратах. Відсутні чіткі критерії адекватного вибору чинників, відображаючих стан ліпідного обміну в залежності від клінічного перебігу псоріазу. Деякі результати наявних досліджень носять суперечливий характер. Це створює певні труднощі при виборі доцільних напрямків і засобів лікувального втручання.

1.2. Лікування хворих на псоріаз

Розгалуженість патогенетичних чинників, системність ураження, призводяча нерідко, до інвалідизації хворих, варіабільність клінічних проявів, незважаючи на багаточисельність запропонованих методів і засобів корекції, перешкоджають розробці стандартизованих підходів до терапії таких пацієнтів. Загальновизнано, що лікування осіб, страждаючих на псоріаз, повинно бути комплексним та індивідуалізованим, базуючись на виявленні та усуненні факторів розвитку дерматозу, урахуванні клінічного перебігу патологічного процесу [67-71].

Враховуючи добові зміни інтенсивності ПОЛ у хворих на псоріаз, пропонується до застосування хронодетермінована антиоксидантна терапія (віта-мелатонін по 1 табл. двічі на добу о 14.00 та перед сном упродовж 3-4 тижнів) у поєднанні з диференційованим, в залежності від стадії захворювання, призначенням лазерного фотофорезу. При прогресуючому перебігу дерматозу для проведення останнього використовуються мазі, до складу яких входять кортикостероїдні та кератолітичні компоненти (бетасалик, дипросалик), які наносяться на елементи висипки за 30 хв. до початку процедури лазерного опромінення шкіри. Сеанси проводяться щоденно в другій половині дня з 14.00 до 18.00 по 6-7 хв. на 1 поле за сумарної експозиції до 30 хв. Курс лікування складається з 8-10 процедур. При стаціонарній стадії псоріазу лазерний фотофорез застосовується з кератолітичною маззю – карбодерм (5 % – на ділянки обличчя, тулуба, кінцівок, 10 % – долоней і підошв). Сеанси також проводяться щоденно в другій половині дня з 14.00 до 18.00 по 3-4 хв. на 1 поле (сумарна експозиція до 30 хв.). На протязі курсу лікування проводиться 10-15 процедур [72]. Однак, викликає подив порада застосовувати кератолітичні засоби при прогресуючій стадії дерматозу, оскільки в такому випадку виникає загроза появи ускладнення у вигляді розвитку ізоморфної реакції Кебнера. Крім того, незрозуміла менша тривалість процедури опромінення при стаціонарному перебігу захворювання.

Наявна думка [73] про доцільність використання удосконаленої тактики комплексного лікування хворих на псоріаз, яка передбачає застосування лікарських засобів, спрямованих на стабілізацію ліпідного обміну, функціональної активності гепатоцитів, нормалізацію функціонування серцево-судинної системи та мікроциркуляції в судинах шкіри. В якості ліпідокорегуючих препаратів рекомендується призначати лецитин, вміщуючий комплекс фосфоліпідів, і гептрал, який виступає джерелом для синтезу ендогенного фосфатидилхоліну. Але, не вказуються сфери дії цих засобів і їх сумісність.

Існують дані [65] про ефективність поєднаного застосування у хворих на псоріаз "Ліпіну" та озонотерапії. Перший призначається по 500 мг на день внутрішньовенно протягом двох тижнів – пацієнтам з мінімальною інтенсивністю перебігу захворювання (1-2 загострення на рік) та тривалістю патологічного процесу до трьох років. При наявності 3-4 рецидивів дерматозу на рік і тривалості псоріазу понад 3 років добову дозу препарату подвоюють. Озонотерапія здійснюється шляхом внутрішньовенного краплинного введення 200 мл озонованого фізіологічного розчину. Процедури призначаються через день, а курс лікування складається з 7 інфузій. Підкреслюється, що у більшості пацієнтів після означеної терапії мали місце певна корекція ліпідного дисбалансу, стабілізація патологічного процесу, зменшення щільності елементів висипки, пригнічення інтенсивності десквамації та свербіжу. Однак, слід враховувати інвазивність запропонованого методу лікування, можливість виникнення флебіту кубітальних вен.

Пропонується, у якості засобу клініко-метаболічної корекції, у хворих на псоріаз тіотриазолін [74-76]. Ефективність застосування препарату проявляється формуванням реакцій функціональної компенсації, передусім, у підсистемі біоенергетичного обміну. Оскільки, більшість представників відомих п’яти груп антиоксидантних засобів (дибунол, α-токоферол ацетат, аскорутин та інш.), різних за походженням і механізмом дії, мають низьку ефективність і володіють певними побічними ефектами, то привернута увага до тіотриазоліну вельми зрозуміла [57, 77, 78]. Пропонується комбіноване застосування препарату при стаціонарній стадії дерматозу: 2,5 % розчин внутрішньом’язово по 2 мл 1 раз на добу та місцево – у вигляді 2 % мазі (після попередеього відшарування лусочок 2 % саліциловою маззю) [66]. Однак, відомо, що остання володіє кератопластичною дією. Крім того, відкритим залишається питання можливості призначення тіотриазоліну при прогресуючому перебігу захворювання.

Оскільки попередником медіаторів запального процесу є С24:4, то сполуки, інгібуючі синтез її метаболітів розглядаються в якості протизапальних агентів. До їх спектру відносять і ω-3 ПНЖК. У макроорганізмі вони виступають природніми конкурентними інгібіторами С24:4 у її окислювальному метаболізмі. В результаті утворюються простагландини та лейкотрієни, біодія яких протилежна впливу похідних С24:4. Враховуючи, що при псоріазі різко збільшується вміст як вільної С24:4, так і її метаболітів, то вважається обґрунтованим застосування для лікування таких пацієнтів препаратів класу ω-3 ПНЖК [79]. Однак, використання корегуючої дієти не принесло бажаного успіху. По-перше, у здорових осіб і у хворих на псоріаз, котрим уводяться в раціон ω-3 ПНЖК реєструються вельми суперечливі результати, котрі стосуються змін біохімічних показників у окремих досліджуємих. До них відносяться коливання рівнів тригліцеридів крові, холестерину та ейкозаноїдів. Другим чинником, перешкоджаючим широкому застосуванню дієтотерапії при псоріазі виступає рівномірний розподіл, викликаючий загальну системну дію. При цьому, у таких специфічних тканинах як шкіра, навіть при ударних дозах ω-3 ПНЖК їх концентрація підвищується незначно [80].

Викликають зацікавленість дослідження, пов’язані з дією ω-3 ПНЖК при зовнішньому застосуванні у хворих на псоріаз. Слід зазначити, що ефективність місцевого використання засобів залежить від двох основних чинників, котрі визначають фармакологічну відповідь. По-перше, відмінності в проникливості для препаратів. Вона в різних топографічних зонах суттєво розрізняється. Наприклад, шкіра обличчя більш прониклива, ніж ділянки ліктьових суглобів чи передпліч. Відповідно, для останніх необхідна або більша кількість препаратів, або попередня підготовка шкіри для підвищення проникливості, наприклад, за допомогою ультрафонофореза. По-друге, концентраційний градієнт і форма лікарського засобу. Підвищення концентраційного градієнту збільшує масу переносимого за одиницю часу препарату як і у випадку дифузії через інші бар’єри. Однак, при цьому треба враховувати розмір молекул і їх гідрофобність. Наприклад, риб’ячий жир складається з 99 % тригліцеридів, котрі в силу своїх розмірів не можуть пройти через пори шкіри. З іншого боку, ПНЖК, котрі в них містяться, не окислюються простагландин – синтетазами та ліпоксигеназами і, оскільки, в шкірі немає специфічних ліпаз, гідролізуючих тригліцериди, лікувальний ефект не буде проявлятись. Таким чином, для успішного зовнішнього застосування необхідна лікарська форма, відповідаюча цим двом умовам, тобто мати високу транскутанну проникливість і взаємодіяти з ферментами окислювального метаболізму ЖК. Підкреслюється [6] досить висока ефективність аплікаційного використання ω-3 ПНЖК у хворих на різні форми псоріазу. Однак, у деяких з них після нанесення препарату виникала активна еритема, котра супроводжувалась посиленням свербіжу. Крім того, відсутні віддалені результати спостережень.

Наявні повідомлення [81, 82] про доцільність використання у хворих на псоріаз препаратів, містячих есенціальні фосфоліпіди , як "Есенціале форте Н" і "Лівенціале форте". Акцентується увага, що вони не лише відновлюють цілісність мембран гепатоцитів, заповнюють щілини в клітинних оболонках, нормалізують їх метаболічний, енергетичний і детоксикаційний потенціал, а й приймають участь в активації ензимів. Серед інших ліпідокорегуючих засобів рекомендуються до застосування імунофан, кардонат, дарсил [83, 84].

Перспективним напрямком в лікуванні хворих на псоріаз визнається призначення антилейкотрієнових препаратів. Це обґрунтовано визнанням сульфідопептидних лейкотрієнів як патогенетичного чинника, індукуючого порушення мікроциркуляції дерми, а їх вмісту – як маркера запальної реакції. Застосовуються дві групи означених засобів: інгібітори біосинтезу лейкотрієнів, подавляючі активність ферменту 5-ліпоксигенази (зилеутон) і блокатори лейкотрієнових рецепторів – зафірлукаст (аколат) і монтелукаст (сингулар) [85-88].

Існують дані [89-91] про можливість використання в терапії хворих на псоріаз ентеросорбентів. Зокрема, пропонуються силлард П і силікс, котрі володіють гіполіпідемічною дією, яка суттєво переважає дію вугільних сорбентів.

Оскількі хворі на псоріаз важко піддаються медикаментозному втручанню, а в деяких випадках останнє призводить до алерго-токсичного впливу на макроорганізм, то виразними терапевтичними та профілактичними ефектами природніх лікувальних чинників все частіше користуються в повсякденній клінічній практиці. На відміну від медикаментів, вони фізіологічно впливають на пацієнтів. Особливе значення надається використанню місцевих факторів, оскільки вони дозволяють забезпечити лікувальним впливом усіх його потребуючих і охопити ним тих осіб, котрі неадекватно переносять дальні переїзди та адаптацію до інших кліматичних умов [92-97].

Розроблений і обґрунтований ефективний метод терапії хворих на псоріаз з використанням приазовських морських цілющих факторів [98]. Запропонована геліоталасотерапія за "зимовим" і "літнім" варіантами. Бальнеолікування рекомендується проводити з урахуванням холодових навантажень, температури води, в залежності від стадії та клінічної форми дерматозу. Доцільно широко призначати морську глину та приморські грязі. Гелітерапія проводиться з урахуванням перебігу псоріазу, його типу, а також чутливості шкіри до УФО індивідуально у кожного пацієнта. В прогресивній стадії захворювання рекомендується призначення УФО, нетривалих купань чи обливань морською водою, душу, відпочинку на березі моря, теренкуру. Забороняється використання глини та грязі. Це сприяє переходу прогресивної стадії в стаціонарну, а потім – у регресивну. Аналогічна методика запропонована для лікування хворих на ексудативний псоріаз і еритродермію [99, 100].

Розробляються оберігаючи методи терапії з зовнішнім застосуванням фотосенсибілізаторів, спрямовані на зменшення сумарних доз опромінення [101, 102]. В цьому аспекті перспективним визнається застосування галобактерій [103]. Запропонований комплексний метод їх використання у поєднанні з традиційними засобами та метотрексатом [104, 105]. Однак, незважаючи на його значну ефективність залишається відносно високою частка залишкових дистрофічних змін колагенових і нервових волокон, явищ проліферативного васкуліту (24,3 %) та клітинної інфільтрації (25,6 %), які виявляють найбільшу резистентність до терапії. Цим може бути обумовлене виникнення рецидивів [106].

Рекомендується до широкого застосування комплекс лікувальних засобів для хворих на псоріаз озера Кунігунди (Солотвино). Він включає в себе процедури з використанням природних чинників (кліматолікування, сонячне опромінення, приймання ропних ванн, мулогрязеві аплікації), лікувальне харчування, стаціонарне лікування, медикаментозна терапія з урахуванням клінічних проявів і наявності супутньої патології. Доведено, що в умовах солотвинського курорту пацієнти знаходяться під впливом принаймні 7 лікувальних факторів: ропи, мулової грязі, галобактерій, температури, сонячного чи УФО, аерозолей солотвинських копалень. Але, підкреслюється, що корекція ліпідного спектру у більшості хворих не є повною, тому, при несприятливих умовах, можливі рецидиви захворювання, що потребує проведення реабілітаційних заходів, спрямованих на їх попередження [107-109].

Серед зовнішніх природних засобів терапевтичного втручання нерідко використовують дьоготь і нафталан. В Україні традиційно призначають суміші з деревного (березового, соснового) дьогтю. Його використовують як монозасіб, так і в комбінації з саліциловою кислотою, топічними кортикостероїдами. Крім того, дьоготь володіє фотосенсибілізаційними властивостями. Однак, серед негативних його рис виділяють різкий специфічний запах, забарвлення шкіри та забруднення білизни, що створює певні незручності для пацієнтів і людей, що їх оточують. Нафталан володіє розсмоктувальною, протизапальною, дезінфекційною, пом’якшувальною та деякою болезаспокійливою дією. Перешкодою для широкого його застосування є косметична непривабливість. Слід також зауважити, що будь-яка місцева терапія хворих на псоріаз не корегує рівень ПНЖК як в поті так і в сироватці крові [110-112].

Таким чином проведений аналіз наявних досліджень свідчить про нез’ясованість ролі цілої низки чинників ліпідного обміну різних біосубстратів у хворих на псоріаз. Відсутні дані про індикаторні показники, віддзеркаючі клінічний перебіг захворювання. Невизначений взаємозв’язок між окремими параметрами, відображаючими ступінь виразності патологічного процесу. Це перешкоджає розробці терапевтичних заходів, володіючих адекватним співвідношенням ефективності та безпечності.

висновки

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі – підвищення ефективності лікування хворих на псоріаз з урахуванням порушень жирнокислотного складу ліпідів різних біооб’єктів шляхом розробки та застосування копмлексу лікувальних факторів озера Кунігунда.

1. Встановлено, що у хворих на псоріаз дисбаланс жирнокислотного складу ліпідів поту носить частково різновекторний характер. Зокрема, у пацієнтів з неускладненим перебігом захворювання спостерігається зростання вмісту С16:0 – до 54,1±1,3 % (у здорових осіб – 49,5±1,9 %; р<0,05) і падіння рівню С18:2 – до 7,8±0,9 % (у здорових осіб – 12,2±0,5 %; р<0,05), а у осіб з наявністю еритродермії та артропатії реєструється зворотній напрямок змін, відповідно, 42,2±0,9 % (р<0,05) і 15,9±0,9 % (р<0,05). Інші прояви жирнокислотного дисбалансу не залежать від клінічного перебігу дерматозу та носять конкордантний характер.

2. Доведено, що порушення співвідношення ЖК ліпідів у змивах з поверхні ПБ мають односпрямований характер (як при наявності, так і відсутності ускладнених форм).

3. Констатовано, що тісна асоціація між вмістом С16:0 і С18:0 ліпідів поту та змивів з поверхні ПБ, зокрема у хворих з неускладненим псоріазом, r = +0,93 і +0,91, а у пацієнтів з наявністю артропатії та еритродермії, відповідно, r = -0,78 і +0,72 дозволяє розглядати ці показники у якості індикаторних параметрів розладів жирнокислотного спектру ліпідів у біооб’єктах, отриманих неінвазивним шляхом.

4. Встановлено, що характер порушень жирнокислотного складу ліпідів у біооб’єктах, отриманих неінвазивним шляхом, свідчить про активацію енергозабезпечення кератинізації, виснаження резервних можливостей організму та підвищення в’язкості клітинних мембран.

5. Доведено, що порушення жирнокислотного складу ліпідів сироватки крові хворих на псоріаз носять односпрямований характер як при неускладненому перебігу дерматозу, так і при наявності еритродермії та артропатії. Зростання питомої ваги НЖК, відповідно, до 53,5±1,9 % (у здорових осіб – 45,4±3,3 %; р<0,05) і 52,5±2,8 % (р<0,05) за рахунок збільшення рівня С16:0 відображає деструкцію лецитинового компонента фосфоліпідів, а зменшення вмісту С18:0 ілюструє розвиток дефіциту енергетичного потенціалу клітин і порушення мембранної провідності. Пригнічення питомої ваги ПНЖК, відповідно, до 26,9±1,5 % (у здорових осіб – 36,8±2,2 %; р<0,05) і 28,8±1,4 % (р<0,05) завдяки зменшеному вмісту С18:2 і С20:4 характеризує функціональну недостатність ліпідоасоційованих ферментних систем. Констатована також відсутність вірогідної залежності дисбалансу жирнокислотного складу ЛПВЩ і ЛПНЩ сироватки крові хворих від клінічного перебігу псоріазу.

6. Доведено, що традиційні лікувальні засоби (вітаміни, біостимулятори, УФО) не мають корегуючого впливу на порушений стан жирнокислотного складу ліпідів поту, сироватки крові та змивів з поверхні ПБ. Лише у хворих на ускладнені форми псоріазу у змивах з поверхні ПБ веріфікується С14:0 – 0,9±0,2 % (до лікування сполука не ідентифікувалась).

7. Доведено, що лікувальні фактори озера Кунігунда мають суттєвий модулюючий вплив на жирнокислотний склад ліпідів біооб’єктів, отриманих як не-, так й інвазивним шляхом (піт, змиви з поверхні ПБ, сироватка крові).

8. Встановлено, що застосування лікувальних факторів озера Кунігунда дозволяє лімітувати клінічні прояви псоріазу у вигляді досягнення ремісії, значного покращення та покращення стану хворих при відсутності негативних динамічних змін.

практичні рекомендації

1. Хворим на псоріаз доцільно проводити визначення вмісту С16:0 і С18:0 у поті та змивах з поверхні ПБ, котрі відображають системний характер порушень ліпідного обміну.
2. Комплекс лікувальних факторів озера Кунігунда слід призначати в певному режимі інтенсивності (оберігаючому, оберігаюче-тренуючому та тренуючому), вибір якого залежить від клінічного перебігу псоріазу.
3. Застосування лікувальних факторів озера Кунігунда дозволяє суттєво підвищити ефективність лікування хворих на псоріаз.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Gordon K., Papp K., Walicke P. et al. Efalizumab for patients with moderate to severe plaque psoriasis // IAMA.- 2003.- Vol.290, №23.- P.3073-3080.
2. Дюдюн А.Д., Полион Н.Н., Ющишин Н.И. Оценка эффективности применения "денебола" в комплексном лечении псориатической остеоартропатии // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2005.- №4(19).- С.44-46.
3. Чернишов П.В. Вплив псоріазу на окремі складові показників якості життя пацієнтів // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2005.- №4(19).- С.11-13.
4. Аль Рамлаві Хішам Джаміль. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи у хворих із поширеним псоріазом // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2006.- №4(23).- С.20-22.
5. Свирид С.Г., Руденко І.Б. Суперантигени при псоріазі: встановлені та можливі // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.- 2005.- №3-4(8).- С.144-148.
6. Латышев Н.А., Юцковский А.Д., Касьянов С.П. и др. Жирные кислоты в патологии и терапии дерматозов // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.- 2000.- №2(3).- С.92-98.
7. Das U.N. Essential fatty acids in heath and disease // J. Assoc. Physicians India.- 1999.- Vol.49, №9.- P.906-911.
8. Буянова О.В., Аль-Рамлаві Х.Д. Стан проблем етіопатогенезу, лікування хворих на псоріаз в Україні, розробки сучасних теорій (Огляд сучасних літературних даних та обґрунтування перспективних напрямків подальших досліджень) // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2005.- №4(19).- С.36-39.
9. Shaheedi Dadras M., Apeir Gavanbakhtart A., Darnish A. Relationship betwenn psoriasis and hyperlipidemia // YEADV.- 2002.- Vol.16, №1.- Р.293.
10. Прохоренков В.И., Вандышева Т.М., Терещенко С.Ю. Структурно-функциональное состояние мембран лимфоцитов у больных псориазом // Вестник дерматол. и венерол.- 2003.- №2.- С.21-23.
11. Ніколаєва З.А., Степаненко В.І., Брюзгіна Т.С. та інш. Оцінка ліпідних показників крові у хворих на псоріаз // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2004.- №4(15).- С.13-15.
12. Ніколаєва З.А., Степаненко В.І., Брюзгіна Т.С. Удосконалена комплексна, індивідуалізована терапія псоріазу з урахуванням системних порушень в організмі хворих // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2006.- №3(22).- С.41-55.
13. Харитончук О.Л. Склад жирних кислот лейкоцитів та сироватки крові хворих на псоріаз // Акт. пробл. мед. и биол.- 2002.- №1.- С.266-272.
14. Хышиктуев Б.С., Тарасенко Г.Н., Корнилов А.Б. и др. Процессы липидопероксидации в эпидермисе больных псориазом // Военно-мед. журнал.- 2000.- Т.321, №7.- С.40-43.
15. Суліма Г.Г. Дослідження ліпідного спектру поверхні шкіри у хворих на псоріаз // Акт. пробл. мед. и биол.- 2001.- №2.- С.125-129.
16. Андрашко Ю.В., Коляденко В.Г., Брюзгіна Т.С. та інш. Газохроматографічний аналіз жирних кислот крові (плазми і сироватки) та поту у хворих на псоріаз // Медична хімія.- 2001.- Т.3, №2.- С.49-51.
17. Андрашко Ю.В., Коляденко В.Г., Брюзгина Т.С. и др. Оценка жирно-кислотного состава липидов пота у детей и взрослых при кожных заболеваниях // Клин. лаб. диагностика.- 2002.- №1.- С.19-20.
18. Шилов В.Н. Псориаз – решение проблемы (этиология, патогенез, лечение).- М.: Издатель В.Н. Шилов, 2001.- 304 с.
19. Рахматов А.Б. Рахматов Б.Р. Псориаз – системное заболевание – Ташкент: Медицина, 2001.- 228 с.
20. Кутасевич Я.Ф., Олейник І.О., Медведєва О.П. та інш. Стан перекисного окислення ліпідів у хворих на псоріаз та методи його корекції // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.- 2002.- №1-2(5).- С.61-65.
21. Калюжна Л.Д., Ягоцька Л.П. Порушення ліпідного обміну у дітей хворих на псоріаз як результат реалізації спадкової схильності // Матеріали наук.-практ. школи "Розробки молодих вчених дерматовенерологів".- Київ, 2005.- С.40-41.
22. Ягоцька Л.П. Роль спадкового фактору у порушенні ліпідного обміну у дітей хворих на псоріаз // Матеріали наук.-практ. конф. "Шкіра та внутрішні хвороби, дерматологічні синдроми".- Київ, 2005.- С.82.
23. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. Свободные радикалы в биологических системах // Итоги науки и техники.- М., 1991.- Т.29.- 250 с.
24. Бутов Ю.С., Хрусталева Е.А., Федорова Е.Г. Влияние липидстабилизирующей терапии на показатели иммунной реактивности и липидного обмена у больных псориазом // Росс. журнал кож. и вен. болезней.- 2000.- №2.- С.24-26.
25. Aron Z., Jones S., Fielding C.Y. Human plasma licithin-cholesterol acyltransferase // Y. Biol. Chem.- 1998.- Vol.253, №20.- Р.7220-7226.
26. Babcock D.F., Chen J.J., Jip B.P. Evidens for mitochondrial localization of the hormoneresponsive pool of Ca 2+ in isolated hepatocytes // J. Biol. Chem.- 1999.- Vol. 254, №17.- Р.8117-8120.
27. Ficher Y., Yatzkewitz H. The activator of cerebroside-sulfatase // Biochem. Biophys. Acta.- 2003.- Vol.481, №2.- Р.561-572.
28. Elias P.M. Epidermal lipids, membranes and keratinization // Int. J. Dermatol.- 2001.- Vol.20.- P.1-19.
29. Croos A.R., Jones O.T.I. Enzymic mechanisms of superoxide production // Biochem. Biophys. Acta.- 2001.- Vol.479, №3.- Р.281-298.
30. Зубачик В.М. Маркерный и прогностический тест на фосфолипазу А2 при воспалительных заболеваниях пародонта // Стоматология.- 2000.- №3.- С.9-11.
31. Лыкова С.Г., Казека Г.Р., Петренко О.С. Особенности течения псориаза на фоне метаболического синдрома // І Росс. конгресс дерматовенерол.- СПб, 2003.- Т.1.- С.67-68.
32. Рахматов А.Б., Муратова У.З., Файзиев К.И. и др. Псориаз: патогенетическая значимость фосфолипазы А2 у больных псориазом // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2004.- №2(13).- С.16-19.
33. Фалько Е.В. Метаболические нарушения в различных биологических объектах при псориатической болезни // І Росс. конгресс дерматовенерол.- СПб, 2003.- Т.1.- С.132-133.
34. Бутов Ю.С., Хрусталева Е.А., Федорова Е.Г. Уровень липидов и показатели клеточного иммунитета у больных псориазом // Росс. журнал кожн. и вен. болезней.- 1999.- №2.- С.11-14.
35. Frei B. Ascorbic acid protests lipids in human plasma and low-density lipoprotein against oxidative damage // Amer. J. Clin. Nutr.- 1999.- Vol.54, №3.- P.1113-1118.
36. Chichton R.R., Ward R.J. Iron metabolism – a new perspective in view // Boichemistry.- 2002.- Vol. 31, №2.- P.1255-1264.
37. Brody I. Mast cell degranulation in the evolution of acute guttate psoriasis vulgaris // J. Invest. Dermatol.- 2004.- Vol.102, №4.- P.460-464.
38. Bulkley G.B. Free radicals and other reactive oxygen metabolites: Clinical relevance and the therapeutic efficacy of antioxidant therapy // Surgery.- 2003.- Vol.123, №1.- P.479-483.
39. Izaki S., Yamamoto T., Golo Y et al. Platelet-activating factor and arachidonic ncid metabolites in psoriatic inflammation see comments // Brit. J. Dermatol.- 1996.- Vol.134, №6.- P.1060-1064.
40. Iversen L., Kragballe K., Ziboh V.A. Significance of leukotriene-A4 hydrolase in the pathogenesis of psoriasis // Skin Pharmacol.- 1997.- Vol.10, №4.- P.169-177.
41. Michel L., Dubertret L. Leukotriene B4 and platelet-activating factor in human skin // Arch. Dermatol. Res.- 1992.- Vol.284, №1.- Р.12-27.
42. Бочаров В.А., Алавніх Муат, Тарнопольська С.М. та інш. Регуляторні фактори запально-репаративного процесу при хронічних рецидивних дерматозах // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2003.- №1(8).- С.18-21.
43. Steinhilber D. 5-Lipoxygenase: a target for antiinflammatory drags sevisited // Curr. Med. Chem.- 1999.- Vol.6, №1.- P.71-85.
44. Романенко В.Н., Свистунов И.В., Баринова М.Э. и др. Сульфидопептидные лейкотриены при псориазе: роль в регуляции воспалительной реакции кожи, значение для оценки лечения и прогноза // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2001.- №1.- С.59-63.
45. Романенко В.Н., Свистунов И.В., Баринова М.Э. и др. Особенности экспрессии свободнорадикального окисления при псориазе на фоне действия нестероидных противовоспалительных препаратов // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.- 2000.- №1(3).- С.41-46.
46. Дащук А.М., Яковлева Е.В. Состояние про- и антиоксидантных систем у больных псориазом // Эксперим. и клин. медицина.- 2000.- №2.- С.62-65.
47. Дащук А.М., Яковлева О.В. Сучасні аспекти етіопатогенезу псоріатичної хвороби // Врачебная практика.- 2003.- №6.- С.69-75.
48. Черкашина Л.В. Клінічна ефективність патогенетичної корекції метаболічних порушень у хворих на псоріаз: антиоксидантні засоби у комплексному лікуванні // Медицина и ...- 2006.- №4(15).- С.61-70.
49. Ухина Т.В., Кубанова А.А., Камачамбетова Т.Ж. и др. Перекисное окисление липидов в нормальной и патологически измененной коже // Вестник дерматол и венерол.- 1994.- №3.- С.9-11.
50. Marchal K.A., Reiter R.J., Poeggeler B. et al. Evaluation of the antioxidant activity in vitro // Free Rad. Biol. Med.- 1996.- Vol.21, №4.- Р.307-315.
51. Damiam E. The role of pineal gland in the lipid metabolism // Rev. Roum. Med. Ser. Endocrinol.- 1998.- Vol.116, №3.- Р.179-189.
52. Афонина Г.Б., Куюн Л.А. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ.- К.: Изд-во НАН Украины, 2000.- 286 с.
53. Бей Л.И. Состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у больных с первичным и вторичным сифилисом // Дерматологія та венерологія.- 2001.- №1(11).- С.30-32.
54. Кошелева И.В., Иванов О.Л., Куликов А.Г. и др. Показатели перекисного окисления липидов у больных экземой и влияние на них озонотерапии // Росс. журнал кож. и вен. болезней.- 2001.- №6.- С.34-38.
55. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии.- К.: Наукова думка, 1997.- 420 с.
56. Волчегорский И.А., Шапошник И.И., Алексеев Е.Н Содержание продуктов перекисного окисления липидов и церулоплазмина в крови как показателя толерантности к физической нагрузке при гипертрофической кардиомиопатии // Клин. лабор. диагностика.- 2002.- №2.- С.11-13.
57. Бєленічев І.Ф., Коваленко С.І., Дунаєв В.В. Антиоксиданти: сучасне уявлення, перспективи створення // Ліки.- 2002.- №1.- С.25-30.
58. Смульский В.Л., Коваль И.В., Курищук Л.С. Тканевые медьсодержащие белки и их влияние на физическую работоспособность // Лікар. справа.- 2001.- №4.- С.18-26.
59. Мжельская Т.И. Биологические функции церулоплазмина и их дефицит при мутациях генов, регулирующих обмен меди и железа // Бюллетень эксперим. биол. и мед.- 2000.- Т.130, №8,- С.125-133.
60. Nishikimi N., Rao N.A., Yagi R. The occurrence of superoxide anion in the reactio of reduced phenazine methosulphate and molecular oxigen // Bioch. Biophys. Res. Comm.- 2002.- Vol. 146, №2.- Р.849-854.
61. Stohs S.J., Bagchi D. Oxidative mechanism in the toxicity of metal ions // Free Rad. Biol. Med.- 2006.- Vol.31, №2.- Р.293-298.
62. Анфілова М.Р. Дослідження залежності показників систем анти- та прооксидантів при псоріазі від вікового чинника та корекція їх комплексним лікуванням // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2007.- №1(24).- С.48-51.
63. Паращук Б.М. Роль стану антиоксидантної функції організму в патогенезі розвитку екземи та псоріазу // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.- 2001.- №1(4).- С.98-100.
64. Барінова М.Е. Патогенетичне обгрунтування і клінічна ефективність застосування нестероїдних протизапальних препаратів у комплексній терапії хворих на псоріаз: Автореф. дис. … канд. мед. наук: (14.01.20) / Ін-т дерматол. та венерол. АМН України.- Харків, 2002.- 20 с.
65. Яковлева О.В. Комплексна корегуюча терапія хворих на псоріаз з урахуванням змін в стані про- та антиоксидантних систем: Автореф. дис. … канд. мед. наук: (14.01.20) / НМУ ім. О.О. Богомольця.- Київ, 2005.- 19 с.
66. Черкашина Л.В. Комплексне лікування хворих на псоріаз з урахуванням стану перекисного окислення ліпідів, білків, нуклеїнових кислот та антиоксидантної системи: Автореф. дис. … канд. мед. наук: (14.01.20) / НМУ ім. О.О. Богомольця.- Київ, 2007.- 20 с.
67. Вакіряк Н.П. Діагностика змін стану кісткової тканини у хворих на псоріатичну артропатію // Журнал дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва.- 2007.- №1-2(14).- С.60-68.
68. Пустова Н.О. Особливості розподілу колагену в шкірі хворих на псоріаз (імуноморфологічне дослідження) // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.- 2006.- №1-2(9).- С.43-45.
69. Griffiths C.E. M. The immunological basis of psoriasis // YEADV.- 2003.- Vol.17, №2.- Р.1-5.
70. Ткач В.Є., Олінійчук М.Д., Микулянич А.І. та інш. Інвалідність серед хворих на псоріаз // Журнал дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва.- 2007.- №1-2(14).- С.162-163.
71. Laporte M., Galand P., Forkan D. et al. Apoptosis in established and healing psoriasis // Dermatology.- 2000.- Vol.200, №4.- Р.314-316.
72. Приймак А.В., Денисенко О.І. Оптимізація лікування псоріазу з використанням хронодетермінованої антиоксидантної терапії та диференційованого лазерного фотофорезу // Журнал дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва.- 2007.- №1-2(14).- С.155-156.
73. Ніколаєва З.А. Комплексна терапія псоріазу з урахуванням патогенетичних механізмів порушень мікроциркуляції в шкірі: Автореф. дис. … канд. мед. наук: (14.01.20) / НМУ ім. О.О. Богомольця.- Київ, 2007.- 20 с.
74. Черкашина Л.В. Регуляція порушень вуглеводно-енергетичного обміну у хворих на псоріаз за допомогою антиоксидантів // Дерматол та венерол – 2005.- №1(27).- С.52-55.
75. Дащук А.М., Черкашина Л.В. Вплив тіотриазоліну на процеси окисної модифікації білків плазми крові хворих на псоріаз // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2004.- №3(14).- С.21-24.
76. Олейник И.А., Иващенко Л.В., Гунькова В.В. Гепатотропное действие тиотриазолина в лечении хронических дерматозов // Журнал дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва.- 2004.- №1-2(8).- С.133-134.
77. Визир А.Д., Мазур И.А., Стец В.Р. Тиотриазолин.- Запорожье: ЗГМУ, 1996.- 28 с.
78. Черкашина Л.В. Патогенетична роль стану оксидативного стресу у хворих на псоріаз // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.- 2004.- №3-4(7).- С.114-116.
79. Rimezsma R.A., Armstrong R., Kelly R.W. et al. Essential fatty acids and eicosanoids // AOCS Press.- 1999.- Vol.448, №1.- Р.13-15.
80. Drevon A., Baksaas L., Krohan H.E. Omega-3 fatty acids. Metabolism and biological effects // Adv. Lipid. Res. -1999.- Vol. 33, №1.- Р.169-197.
81. Прибуло О.А., Винцерская Г.А., Ткачева Н.Ю. и др. Клинический эффект эссенциальных фосфолипидов (препарат "Ливенциале форте") в комплексном лечении некоторых форм псориаза // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2007.- №2(25).- С.39-40.
82. Лифниз Е.Г. Патоморфологические особенности кожи при различных формах псориаза // Росс. журнал кож. и вен. болезней.- 2006.- №5,- С.35-36.
83. Перепічка М.П., Денисенко О.І., Приймак А.В. Застосування пептидного препарату імунофан у комплексному лікуванні псоріазу // Матеріали наук.-практ. конф. "Сучасний менеджмент в дерматовенерології і діагностичні, лікувальні та організаційно-правові аспекти".- Київ, 2007.- С.87-88.
84. Буянова О.В., Аль Рамлаві Хішам Джаміль. "Кардокат" та "Дарсил" в комплексному лікуванні псоріазу // Матеріали наук.-практ. конф. "Вік та шкіра".- Київ, 2004.- С.26-27.
85. Владимиров В.В., Меньшикова Л.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения // Рус. мед. журнал.- 2001.- Т.6, №20.- С.1318-1323.
86. Иванов О.Л., Потекаев Н.С., Кочергин Н.Г. и др. Опыт лечения тяжелых форм псориаза современными методами // Совр. вопросы патогенеза и терапии псориаза и распространенных аллергодерматозов.- М., 1998.- С.39.
87. Кочергин Н.Г., Кондрашов В.Г., Румянцева Е.Е. Опыт применения инфликсимаба при псориазе // І Росс. конгресс дерматовенерол.- СПб, 2003.- Т.1.- С.54-55.
88. Куценко И.В. Системная терапия тяжелых форм псориаза // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.- 2005.- №1-2(8).- С.218-222.
89. Ляшенко І.Н., Бондар С.А., Труніна Т.І. та інш. Лікування хворих на екзему та псоріаз з приєднанням в комплекс терапевтичних засобів ентеросорбенту силларду П // Вісник ВДМУ.- 1999.- №3-4(2).- С.377-379.
90. Чуйко А.А. Медицинская химия и клиническое применение диоксида кремния.- Киев: Наук. думка, 2003.- 416 с.
91. Анфілова М.Р., Ляшенко І.Н., Бондар С.А. та інш. Вікові особливості ендогенної інтоксикації у хворих на псоріаз за показниками сигма-ШОЕ і гідролиз клітин крові та комплексна дезинтоксикаційна корегуюча терапія // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.- 2004.- №3-4(7).- С.91-98.
92. Алпатова И.А., Башмаков Д.Г. Взаимосвязь некоторых эколого-климатических факторов и заболеваемости псориазом // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.- 2000.- №2(3).- С.116-120.
93. Ющишин М.І., Семенуха К.В., Біла І.М. Образ життя як метод лікування і профілактики рецидивів псоріазу // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.- 2000.- №2(3).- С.208-211.
94. Нгема М.В. Эффективность применения лечебных факторов местного бальнеологического курорта "Черные воды" (Крым) в этапном лечении больных псориазом, экземой и нейродермитом // Вестник физиотер. и курортол.- 2003.- №4.- С.116.
95. Хохлов В.А. Вулканические грязи в Украине. Перспективы их бальнеологического и косметологического применения // Вестник физиотер. и курортол.- 2004.- №4.- С.30-34.
96. Монахов С.А. Термальные источники и их использование в дерматологии и венерологии // Росс. журнал кож и вен. болезней.- 2004.- №1.- С.69-70.
97. Белый Л.И. Природные факторы в терапии аллергодерматозов // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.- 2005.- №1-2(8).- С.133-147.
98. Рожков Г.С. Обгрунтування комплексної терапії хворих на псоріаз з використанням морських цілющих фаторів: Автореф. дис. … канд. мед. наук: (14.01.20) / НМУ ім. О.О. Богомольця.- Київ, 2001.- 16 с.
99. Рожков Г.С., Федотов В.П. Динамика показателей иммунного статуса у больных псориазом, леченных природными факторами Приазовья // Акт. проблемы мед и биол.- 2000.- №1.- С.281-288.
100. Рожков Г.С., Федотов В.П. Динаміка показників функціонального стану печінки та шлунково-кишкового тракту у хворих на псоріаз під впливом лікування цілющими факторами Азовського моря // Медичні перспективи.- 2000.- Т. V, №2.- С.52-57.
101. Kimball A.B., Kawamura T., Tejura K et al. Clinical and immunologic assessment of patients with psoriasis in a randomized, double-blind placebo-controlled trial using recombinant human interleukin 10 // Arch. Derm.- 2002.- Vol.138, №4.- Р.1341-1346.
102. Markham T., Rogers S., Collins P. Narrowband UV-B(TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis // Arch. Derm.- 2003.- Vol.139, №1.- Р.325-328.
103. Андрашко Ю.В. Галофільні мікроорганізми: загальні відомості, класифікація, методика культивування, перспектива застосування в комплексі бальнеогеліотерапії псоріазу // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2002.- №3(6).- С.28-32.
104. Романенко К.В. Комплексное гелиомедикаментозное лечение больных крупно-бляшечным псориазом с использованием отечественного наружного фотосенсибилизатора // Архив клин и экспер. медицины.- 2003.- Т.12, №1.- С.54-56.
105. Свистунов И.В., Романенко К.В. Патоморфоз кожи больных распространенным крупно-бляшечным псориазом в процессе терапии метотрексатом и УФО с наружным фотосенсибилизатором // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2003.- №1(8).- С.5-7.
106. Романенко К.В. Комплексне імуномодулююче та геліомедикаментозне лікування хворих на поширений великобляшковий псоріаз // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.- 2006.- №1-2(9).- С.54-58.
107. Андрашко Ю.В. Використання природних факторів озер Кунігунда селища Солотвино Закарпатської областіУкраїни при лікуванні хворих на псоріаз // Укр. бальнеол. журнал.- 2001.- №1.- С.16-18.
108. Андрашко Ю.В. Періоди та режими застосування лікувальних факторів озера Кунігунда при псоріазі // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2001.- №2-3.- С.53-55.
109. Андрашко Ю.В. Вплив цілющих факторів озера Кунігунда на ліпіди крові при псоріазі // Війск. медицина України.- 2001.- Т.1,. №2.- С.62-65.
110. Коржова Т.П., Степаненко В.І. Сучасні аспекти зовнішньої терапії псоріазу // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2001.- №1.- С.64-66.
111. Андрашко Ю.В. Терапевтична та ліпідонормалізуюча дія курортних факторів Солотвино при псоріазі: Автореф. дис. … докт. мед. наук: (14.01.20) / НМУ ім. О.О. Богомольця.- Київ, 2003.- 39 с.
112. Шмигло М.П. Кязимов Г.А. Нафталан в дерматологии и косметологии // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2004.- №2(13).- С.45-48.
113. Брюзгина Т.С., Кравченко Э.Я., Доншина А.В. Газохроматографическое определение жирнокислотного состава фосфолипидов и уровня свободного холестерина из одной биологической пробы // Лаб дело.- 1991.- №9.- С.18-19.
114. Брюзгіна Т.С., Коляденко В.Г., Усенко Г.Д. та інш. Спосіб визначення та оцінки жирно-кислотного складу ліпідів шкіри. Інформ. лист №27-2000 про нововведення в системі охорони здоров’я.- К., 2000.- 2 с.
115. Гичка С.Г., Брюзгина Т.С., Вретик Г.М. и др. Газо­хро­ма­то­графический метод определения липидных показателей крови при ишемической болезни сердца // Укр кардиол. журнал.- 1998.- №7-8.- С.50-52.
116. Коляденко В.Г., Степаненко В.И., Брюзгина Т.С. и др. Газохроматографическое определение спектра жирных кислот липидов пота // Клин. лаб. диагностика.- 1993.- №6.- С.9-14.
117. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабач П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel.- К.: Морион, 2000.- 320 с.
118. Reilly D.M., Parslew R., Sharpe G.R. et al. Inflammatory mediators in normal, sensitive and diseased skin types // Acta Dermatol. Venerol.- 2000.- Vol.80,№3.- P.171-174.
119. Zzbaker H. Psoriasis – clinical features // Brit. Med. Journal.- 1994.- Vol.13, №11.- Р.231-233.
120. Вайс В., Андрашко Ю., Брюзгіна Т. Вивчення змін ліпідного метаболізму у хворих на псоріаз // Матеріали Х Міжн. конгр. студ. та мол. уч.- Тернопіль, 2006.- С.72.
121. Вайс В.В., Брюзгіна Т.С., Андрашко Ю.В. Вивчення змін жирнокислотного складу ліпідів сироватки крові та об’єктів неінвазивного характеру у хворих на псоріаз // Укр. журнал дерматол., венерол., косметол.- 2006.- №4(23).- С.13-15.
122. Вайс В.В., Андрашко Ю.В., Брюзгіна Т.С. Вивчення змін ліпідних показників біологічних матеріалів у хворих на псоріаз // Буковинський мед. вісник.- 2006.- №3.- С.16-18.
123. Вайс В.В., Андрашко Ю.В., Брюзгіна Т.С. Вивчення порушень ліпідного метаболізму у хворих на псоріаз методом газорідинної хроматографії // Тези доповід. ХІ конгресу світ. федер. укр. лікар. Товариств.- Полтава.- Київ.- Чікаго, 2006.- С.470.
124. Патент 16863 України. Спосіб визначення порушень ліпідного метаболізму у хворих на псоріаз / Коляденко В.Г., Вайс В.В., Брюзгіна Т.С., Андрашко Ю.В. Опубл. 15.08.2006, Бюл. №8.
125. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения.- СПб.: Питер Ком, 1999.- 512 с.
126. Калюжна Л.Д, Бардова К.О., Брюзгіна Т.С. Ввивчення ліпідних показників сироватки крові та поверхні шкіри у хворих на себорейний дерматит // Укр. журнал дерматол., венерол, косметол.- 2004.- №4(15).- С.22-24.
127. Вайс В.В. Вивчення порушень ліпідного метаболізму у хворих на псоріаз // Інфекційні хвороби.- 2006.- №4.- С.60-61.
128. Вайс В.В. Оцінка ліпідних показників сироватки крові у хворих на псоріаз // Наук. вісник Ужгород. ун-ту.-2006.- Серія Медицина, вип. 28.- С.31-32.
129. Суліма Г.Г. Врахування показників жирнокислотного спектру ліпідів крові та водно-ліпідної мантії шкіри в лікуванні псоріазу: Автореф. дис. …канд. мед. наук : (14.01.20) /НМУ ім. О.О. Богомольця.- Київ, 2002.- 23 с.
130. Андрашко Ю.В., Миронюк І.С., Бабюк А.В. Індекс PASI як показник реабілітаційного лікування хворих на псоріаз // Укр. бальнеолог. журнал.- 2001.- №4.- С.15-18.
131. Миронюк І.С., Андрашко Ю.В. Перспективи реабілітаційного лікування дерматологічних хворих на Закарпатті // Наук. вісник Ужгородського ун-ту. Серія "Медицина".- 2001.- Вип.16.- С.54-57.
132. Рогач І.М., Андрашко Ю.В., Миронюк І.С. Організація реабілітаційного лікування хворих на псоріаз, що постраждали від стихійного лиха (повінь – 2001), на озері Кунігунда та НПО "Реабілітація" // Мед. перспективи.- 2002.- Т.VII, №1.- С.148-151.
133. Андрашко Ю.В., Миронюк І.С., Парлаг О.О. Результати вивчення окремих показників екологічної чистоти лікувальних факторів озера Кунігунда селища Солотвино Закарпатської області // Укр. бальнеолог. Журнал.- 2002.- №1.- С.24-27.
134. Саларев В.В. Комбинированная миллиметроволновая терапия больных торпидним течением псориаза с учетом иммунологических и морфологических показателей: Автореф. дис. … канд. мед. наук : (14.00.11) / Минский государственный медицинский институт.- Минск, 1999.- 23 с.
135. Добржанська Е.І. Вивчення регуляторних механізмів нейроендокринної системи у хворих на псоріаз // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.- 2006.- №3-4(9).- С.48-50.
136. Gottlied A.B. Immunopathogenesis of psoriasis // Brit. J. Dermatol.- 1997.- Vol.133, №2.- P.781-782.
137. Backer B.S. The immunology of psoriasis // Brit. J. Dermatol.- 1999.- Vol.135, №1.- P.1-9.
138. Batinac T., Zamolo G., Jonjic N. et all. p53 protein expression and cell proliperation in non-neoplastic and neoplastic proliferative skin diseases // Tuniori.- 2004.- Vol.90, №1.- Р.120-127.
139. Олійник І.О. Типові ознаки псоріатичного артриту // Дерматовенерол., косметол., сексопатол.- 2006.- №3-4(9).- С.51-54.
140. Дмитренко С.В. Особливості перебігу псоріазу на Вінничині // Укр. журнал дерматол., венерол, косметол.- 2007.- №2(25).- С.15-18.

 Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>