

**ცისკარიშვილი ნ.ი., კაციტაძე ა., ცისკარიშვილი ნ.ვ., ცისკარიშვილი ც., ჭითანავა ლ.  
ოქსიდაციური სტრესი ვიტლიგოს პათოგენეზში**

ოსსუ, კანისა და ვენერიულ სნეულებათა დეპარტამენტი, “საქართველოს ვიტლიგოს ასოციაცია”

ვიტლიგო მსოფლიოს მასშტაბით გავრცელებული ქრონიკული, შექმნილი, იდიოპათიური დაავადებაა, გვხვდება მოსახლეობის დაახლოებით 1% -ში, ხშირია შავკანიანებში. ვიტლიგო დისქრომიების ჯგუფს მიეკუთვნება. დაავადება ქმნის ფსიქოლოგიურ პრობლემას, რომლის გამოც პაციენტებს აქვთ სოციალური ადაპტაციის პრობლემები. ვიტლიგოს გააჩნია მულტიფაქტორული წინასწარგანწყობა და ტრიგერული ფაქტორები (მაგ.: ტრავმა, ნამზეური, სტრესი და სისტემური დაავადება). კლინიკურად, კანზე აღინიშნება შემოსაზღვრული, სრულიად თეთრი (“ცარცივით თეთრი”) ლაქები, რომელიც ზომამი იზრდება; შეიძლება დაზიანდეს მთელი კანი. ყველაზე მოწყვლადია პერიორთოფაციალური მიდამო, სახე, გენიტალიები, ლორწოვანი გარსები, გამშლელი ზედაპირები, მტევნები და ტერფები. მიკროსკოპულად აღინიშნება მელანოციტების სრული არარსებობა; ადრეულ ეტაპზე შესაძლებელია გარკვეული რაოდენობით მელანოციტებისა და ანთებითიკერების აღმოჩენა. მოფუნქციო მელანოციტები, ჯერ კიდევ გაურკვეველი მექანიზმებით, ქრებიან დაზიანებულ კანში(3,8).

არსებობს ვიტლიგოს განვითარების რამდენიმე თეორია.

მათ შორის ყველაზე პოპულარული და დასაბუთებულია: აუტოიმუნური (მელანოციტებს ანადგურებენ გააქტივებული ლიმფოციტები), ნეიროგენული (ეფუძნება მელანოციტებისა და ნეირონების ურთიერთობას), თვითგანადგურების ჰიპოთეზა(მელანოციტები ილუპებიან მელანინის ნორმალური ბიოსინთეზის დროს წარმოქმნილი ტოქსიკური ნივთიერებების გამო), გენეტიკური და ბიოქიმიური დარღვევების (ოქსიდაციური სტრესის) თეორია.

ოქსიდაციურ სტრესს შეიძლება ჰქონდეს მნიშვნელოვანი როლი ვიტლიგოს პათოგენეზში. ამ თეორიის მიხედვით, ტოქსიკური თავისუფალი რადიკალების დაგროვება მელანოციტებში იწვევს მათ დესტრუქციას. ოქსიდაციური სტრესი იწვევს დნმის დაზიანებას, ლიპიდებისა და ცილების დაჟანგვას. წყალბადის ზეჟანგით დაჟანგვის შედეგად მრავალი ცილა იცვლება და ნაწილობრივ ან სრულად კარგავს ფუნქციას.  $H_2O_2$  ასევე, შეიძლება წარმოადგენდეს თიროზინაზას ინჰიბიტორს O (2,4,5,11). ვიტლიგოთი დაავადებული პაციენტის მელანოციტებსა და შრატში დადგენილი აზოტის ოქსიდის მაღალი კონცენტრაცია მეტყველებს ამ ოქსიდანტის შესაძლო როლზე მელანოციტების თვითგანადგურებაში (1,6).

ვუდის ნათურის განათებაზე ვიტლიგოს კერას აქვს დამახასიათებელი მოყვითალო-მომწვანო ან მოცისფრო ფლოორესცენცია. ამ ფენომენის საფუძველზე დაადგინეს, რომ ფლოორესცენციის მიზეზი 6-ბიოპტერინისა (მოცისფრო ფლოორესცენცია) და მისი იზომერის, 7 - ბიოპტერინის (მოყვითალო - მომწვანო ფლოორესცენცია) დაგროვებაა. ვიტლიგოთი დაავადებულ პირებში 6- და 7-ტეტრაჰიდრობიოპტერინების ჭარბი წარმოქმნა იწვევს მეტაბოლურ დეფექტს ტეტრაჰიდრობიოპტერინის ჰომეოსტაზში. აღნიშნული დეფექტის შედეგად ჭარბად წარმოიქმნება წყალბადის ზეჟანგი ( $H_2O_2$ . ეპიდერმული  $H_2O_2$ ) -ის სიჭარბე დადასტურდა ვიტლიგოს კანის in vivo, არაინვაზიური, ფურიეს გარდაქმნის ლაზერული სპექტროსკოპიით. წყალბადის ზეჟანგის დაგროვების ერთ-ერთი შედეგია პორფირინის ოქსიდაციური დეგრადაცია, რაც იწვევსეპიდერმისის კატალაზას დაბალ აქტივობას ვიტლიგოს დროს (3,7,8).

ვიტლიგოს მქონე პაციენტებში, ბიოპტერინის მეტაბოლიზმის დარღვევის გარდა, ეპიდერმული წყალბადის ზეჟანგის წარმოქმნის წყარო არის კატექოლამინების გაზრდილი ბიოსინთეზი, რაც ასოცირებულია მონოამინოოქსიდაზა A-ს მომატებულ აქტივობასთან და კალციუმით თიორედოქსინ/თიორედოქსინ (TR/TR) რედუქტაზას ინჰიბირებასთან. მართლაც, ვიტლიგონოზურ კერატინოციტებსა და მელანოციტებში დარღვეულია კალციუმის ტრანსპორტი, რაც იწვევს კალციუმის ჰომეოსტაზის დარღვევას პათოლოგიურ პროცესში ჩართულ მთელ ეპიდერმულ ერთეულში. თავისუფალი რადიკალებისგან თავდაცვის სისტემის დარღვევაში კალციუმის ტრანსპორტირების დეფექტის მნიშვნელობა შეიძლება აიხსნას კალციუმის მიერ მემბრანასთან ასოცირებული თიორედოქსინრედუქტაზას ინჰიბირებით. ზემოთ მოყვანილი ბიოქიმიური ანომალიები, რომლებიც იწვევენ ოქსიდაციურ სტრესს დაგანაპირობებენ მელანოციტოტოქსიკური

ნივთიერებების დაგროვებასა და დეტოქსიკაციის ბუნებრივი პროცესის ინჰიბირებას, შეიძლება მონაწილეობდნენ ვიტლიგოს კერის მელანოციტების დესტრუქციაში (9,10).

ზოგიერთი კვლევით დადგენილია ვიტლიგოს მქონე პაციენტებში სისტემური ოქსიდაციური სტრესის განვითარება ენზიმური და არაენზიმური ანტიოქსიდანტური სისტემის დისბალანსის გამო. ამავე დროს, აღმოჩენილია აცეტილქოლინესტერაზას აქტივობის მკვეთრი დაქვეითება, რაც შეიძლება დაკავშირებული იყოს აღნიშნული ენზიმის წყალბადის ზეჟანგით დაჟანგვასთან(1,6).

მეტიც, ოქსიდაციური სტრესი შეიძლება იყოს საწყისი ტრიგერული ფაქტორი ვიტლიგოს განვითარებაში. ვიტლიგოს განვითარების ადრეულ ეტაპზე (3 თვემდე) ანტიმელანოციტური ანტისხეულების კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად მცირეა ( $P = 0,005$ ) დაავადების შემდგომ ეტაპთან (3 თვეზე მეტი) შედარებით; ამას გარდა, ერთროციტული ლიპიდების პეროქსიდაციის ხარისხი მნიშვნელოვნადაა გაზრდილი ვიტლიგოს განვითარების სწორედ ადრეულ ეტაპზე ( $P = 0,0085$ ) (4,5). თავისუფალი რადიკალების მომატებულმა კონცენტრაციამ მელანოციტებში შესაძლოა გამოიწვიოს დეფექტური აპოპტოზი აბერანტული ცილების შემდგომი გამოყოფით; აღნიშნული ცილები ასრულებენ აუტანტიგენების როლს, რაც განაპირობებს აუტოიმუნურ რეაქციებს.  $H_2O_2$ -ის და სხვა რადიკალების უჯრედშიდა კონცენტრაცია, ასევე, იმატებს ზოგიერთი ციტოკინის პასუხად, მაგ.: TNF $\alpha$  (სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი) და TNF $\beta$  (ტრანსფორმაციული ზრდის  $\beta$  ფაქტორი), რომლებიც მელანოგენეზის პოტენციური ინჰიბიტორები არიან. თავისუფალი რადიკალების მაღალი კონცენტრაცია იწვევს ციტოკინების კონცენტრაციის მომატებასაც, მათ შორისაა IL-2 (ინტერლეიკინ-2), რომელიც ახდენს ანტი-აპოპტოზური ცილის, Bcl-2 (ბუჯრედული ლიმფომა 2) ექსპრესიის მომატებას, რის გამოც T-უჯრედები იძენენ რეზისტენტობას აპოპტოზისადმი. მეტიც, სტრესულ პირობებში (ადრენალინი და  $H_2O_2$ ) მელანოციტების ტრანსეპიდერმული კარგვა ამყარებს ჰიპოთეზას, რომ არასეგმენტური ვიტლიგოს დროს მელანოციტებს გააჩნიათ შინაგანი დეფექტი, რომელიც აბრკოლებს მათ ადჰეზიას რეკონსტრუირებულ ეპიდერმისში და იწვევს მელანოციტორაგიას (2,3).

ჯანმრთელ ორგანიზმში ჟანგბადის აქტიური ფორმების (ჟაფ) წარმოქმნა და დაშლა დაბალანსებულია, რაც იცავს უჯრედულ სტრუქტურებს დაზიანებისგან და უზრუნველყოფს უჯრედისმიერი მნიშვნელოვანი სასიგნალო ფუნქციების შესრულებას. სპეციალური ანტიოქსიდატური სისტემა (აოს) იცავს ქსოვილებს თავისუფალი რადიკალების მოლეკულების ჭარბი წარმოქმნისგან და, შესაბამისად, ოქსიდაციური სტრესისგან. აოს მრავალ კომპონენტს შეიცავს (უჯრედგარეში და უჯრედშიდა დაცვა) და წარმოდგენილია არაფერმენტული სუბსტანციებით, ანუ ბუნებრივი ანტიოქსიდანტებით (ტოკოფეროლები, კაროტინოიდები, ასკორბინის მჟავა, შარდმჟავა, გლუტათიონი) და ჭეშმარიტი ფერმენტებით (სუპეროქსიდდისმუტაზა, კატალაზა, გლუტათიონპეროქსიდაზა, თიორედოქსინრედუქტაზა, გლუტათიონრედუქტაზა, გლუტათიონ-S-ტრანსფერაზა). თავისუფალი რადიკალების ჟანგვის ფიზიოლოგიური მდგომარეობის დარღვევა იწვევს პლაზმური მემბრანის სტრუქტურების დაზიანებას და ანთების მედიატორების ჭარბ პროდუცირებას (თრომბოციტების აქტივირების ფაქტორი, თრომბოქსანები, ლეიკოტრინები). მელანინი და მისი წინამორბედები გამოირჩევიან ანტირადიკალური თვისებებით: ისინი აინჰიბირებენ რადიკალწარმომქმნელ ფერმენტებს (ლიპოოქსიგენაზა, ციკლოოქსიგენაზა), რაც იცავს უჯრედს ოქსიდაციური სტრესისგან. რადიკალების ჭარბი წარმოქმნის შემთხვევაში მელანინის ანტიოქსიდანტური ეფექტი პროოქსიდანტური ხდება. კანში ჟანგბადის აქტიური რადიკალების წარმოქმნას იწვევს ულტრაიისფერი (უი) დასხივება, რომელიც ამავდროულად ვიტლიგოს განვითარების ერთ-ერთი გარეგანი ფაქტორია. უი სხივის ზომიერი დოზით გამოყენება აძლიერებს მელანოგენეზს (რუჯი), ხოლო ჭარბი დასხივების შემთხვევაში ადგილი აქვს უჯრედების დაზიანებას, მათ შორის, მელანოციტების დაზიანებას. მელანოციტები ამ დაავადების დროს გამოირჩევიან უი სხივებით გამოწვეული ოქსიდაციური სტრესის მიმართ მაღალი მგრძობილობით. გარდა ამისა, იზრდება ვეგეტატიური ნერვული სისტემის სიმპათიკური ნაწილის აქტივობა და კატექოლამინების სინთეზი, რაც ასევე იწვევს მელანინის სინთეზის შემცირებას. ვიტლიგოთი დაავადებულ პაციენტებში წყალბადის ზეჟანგის კონცენტრაცია მნიშვნელოვნად მაღალია ჯანმრთელ პირებთან შედარებით, ხოლო კატალაზას აქტივობა შემცირებულია (1,6,10).

უჯრედშიდა ანტიოქსიდანტური გარემოს სარწმუნო დისბალანსი, ეპიდერმული უჯრედების დაზიანებასთან ერთად, მიუთითებს ოქსიდაციური სტრესის მნიშვნელოვან როლზე ვიტლიგოს პათოგენეზში; ხოლო მონაცემები, ვიტლიგოს მკურნალობისას ანტიოქსიდანტების გამოყენების

დადებითი ეფექტის შესახებ, ადასტურებენ ოქსიდაციური სტრესის მონაწილეობას ვიტლიგოს რთულ პათოგენეზში.

### ლიტერატურა:

1. ცისკარიშვილი ნ. ვიტლიგოს ეტიოლოგიისა და პათოგენეზის თანამედროვე კონცეფციები, თსსუ-ის სამეცნიერო შრომათა კრებული, 2012, გვ. 101 -194
2. Ломоносов К.М. и соавт., Окислительный стресс в патогенезе витилиго, Росс. журн. кож. и вен.бол., 2011 . №1, ст. 68 -70
3. Лоуэлл А и соавт., Дерматология Фицпатрика в клинической практике. Москва, 2015, том 1. ст. 878 -891
4. Briganti S, Caron -Schreinemachers A -LDB, Picardo M Westerhof M Anti -oxidant defence
5. Barygina V. et all. Melanocyte NADPH OXIDASE activation induced by keratinocyte -derived ROS Vitiligo International Symposium Rome , 2-3 December, 2016, Abstracts
6. Piguero -Casals J., Martinez -Martinez L. et all, The innate immune receptor CD91 and levels of erythrocyte malonyldialdehyde (MDA) as activity markers of vitiligo, Vitiligo International Symposium Rome, 2-3 December, 2016, Abstracts
7. Picardo M. Non immunological mechanisms in the pathogenesis of vitiligo, An overview. JEADV 2009: 42; 23-31
8. Picardo M, Taib A, eds. Vitiligo. Berlin, Heidelberg; Springer, 2010
9. Taieb A, Picardo M. Clinical practice. Vitiligo. Engl. J. Med., 2009; 360;160 -169
10. Pistone G., Bongiorno M. May the plasmatic antioxidant capacity associated with dermoscopic observation be a useful parameter to value the repigmentation in patients with vitiligo. Vitiligo International Symposium Rome, 2-3 December, 2016, Abstracts
11. Tsiskarishvili N.I. The mysteries of vitiligo, Tbilisi, 2016

**Tsiskarishvili N.I., Katsitadze A., Tsiskarishvili N.V., Tsiskarishvili Ts., Chitanava L.**

### **OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF VITILIGO**

**TSMU, DERMATOLOGY AND VENEREOLGY, GEORGIAN ASSOCIATION “ VITILIGO”**

The author has presented a short literary review of one of the pathogenetic theories of vitiligo (theory of biochemical alterations), which is based on the oxidative stress. According to this theory, accumulation of the toxic free radicals in the melanocytes induces their destruction. High concentration of Nitric Oxigen (NO) in melanocytes and in serum of vitiligo patients confirms the possible role of this oxidant in melanocytic self-destruction. The increased level of free radicals in melanocytes can provoke defective apoptosis with the subsequent release of aberrant proteins.

These proteins play a role of autoantigens, which in turn actuates the autoimmune reactions.

Revealed intracellular reliable imbalance in the antioxidative equilibrium along with the destruction of epidermal cells indicates the significant role of the oxidative stress in the pathogenesis of vitiligo, and data about positive effect of antioxidants in the treatment of vitiligo confirm the participation of oxidative stress in the complicated pathogenesis of vitiligo.