DOI 10.26886/2523-6938.1(3)2019.3

UDC 616.5-008.939.797

**PORPHYRINS AND PHOTODYNAMIC SKIN DAMAGE
(PROBLEM LECTURE)**

Veronika V. Bocharova, MD, PhD, DSc

<http://orcid.org/0000-0001-7346-770X>

veronika.bocharova@onmedu.edu.ua

Odessa National Medical University, Ukraine, Odessa

The lecture contains materials on the role of porphyrins in the photosensitizing effect on skin structures, which can play a large role in pathophysiological changes in many dermatoses (skin porphyria, lupus erythematosus, rosacea, photodermatitis, and others).

Key words: porphyrins, photosensitization, photodermatosis.

В. В. Бочарова, доктор медицинских наук. Порфирины и фотодинамические повреждения кожи (проблемная лекция) / Одесский национальный медицинский университет, Украина, Одесса

В лекции приведены материалы о роли порфиринов в фотосенсибилизирующем действии на структуры кожи, что может играть большую роль в патофизиологических изменениях при многих дерматозах (порфирии кожи, красная волчанка, розацеа, фотодерматиты и другие).

Ключевые слова: порфирины, фотосенсибилизация, фотодерматозы.

Вступ. Проблема фотосенсибілізації шкіри при багатьох дерматозах є актуальною у сучасній дерматології і стосується таких захворювань як фотодерматити, червоний вівчак, розацеа та інших. В найбільшій мірі це стосується порфіринової хвороби.

Незважаючи на численні дослідження патогенезу дерматозів, де фотосенсибілізація відіграє суттєву роль в розвитку клінічних проявів захворювання, цей аспект патофізіологічних змін потребує подальшого вирішення. У цьому зв'язку на лекціях для студентів, лікарів-інтернів, курсантів факультету удосконалення лікарів такі матеріали надаються в якості проблемних.

Матеріали до проблеми. В клітинах та екстрацелюлярних просторах у вільному стані знаходяться білки до складу яких входить 20 L-амінокислот. Тісно пов'язаний з метаболізмом амінокислот є і синтез порфіринів – сполук циклічної будови, основою структури яких є порфін (ароматична гетероциклічна система), який утворюється з піролу (азотистого гетероциклу). Піролові кільця порфіринів утворюються з попередників – гліцину та сукциніл КоА.

На першому етапі, в результаті взаємодії цих попередників утворюється L-аміно-бета-кетoadилінова кислота, з якої (2-й етап) в результаті декарбоксилювання утворюється дельта – амінолевулінова кислота (ДАЛК). Обидва етапи каталізуються ферментом ДАЛК-синтетазою, який є ПАЛФ-вмісним ферментом, локалізованим в мітохондріях та ендоплазматичному ретикулумі (переважно – клітин печінки, кісткового мозку та незрілих еритроцитів – ретикулоцитах).

На третьому етапі після взаємодії 2 молекул ДАЛК (в реакції дегідратації) утворюється порфобіліноген – циклічна структура, яка є безпосереднім метаболічним попередником порфіринів. Синтез цього попередника можна також представити у вигляді метаболічного циклу Шеміна – Ріттенберга, так як ДАЛК, втрачаючи аміногрупу може перетворюватися в L-кетоглутарат, а потім – в сукциніл-КоА.

На четвертому етапі в результаті конденсації 4-х порфобіліногенових одиниць утворюються різні типи порфіринів, які (як і їх комплекси з металами – металопорфіринами) є простетичними

групами гемопротеїнів – білків окислювально – відновлювальних реакцій (гемоглобін, міоглобін, цитохроми, каталаза, пероксидаза, триптофанпіролаза).

В природніх порфіринах 8 атомів водню порфіринового ядра заміщені різними водневими радикалами і в залежності від їх будови розрізняють наступні класи порфіринів: уро-, копро-, прото-, етіо-, гемато-, мезо-, дейтеро-порфірини, а їх попередники (порфіриногени) також мають відповідну назву. Але попередники на відміну від порфіринів є безбарвними і перетворюються на забарвлені порфірини при окисленні (ферментативному або неферментативному – під дією кисню повітря).

За умов накопичення гему його власний біосинтез гальмується і цей кінцевий продукт шляху біосинтезу (гем) блокується і, таким чином сам гем (як кінцевий продукт) править як корепресор, що разом із білком – апорепресором утворює негативний модулятор, який протидіє трансляції в рибосомах мРНК – для ДАЛК-синтази, призводить до блокування синтезу ферменту.

У залежності від основного місця прояву специфічного ферментного дефекту розрізняють порфірії:

- еритропоетичні (хвороба Гюнтера); забарвленість у червоний колір сечі (зубів, кісток), утворюється нефізіологічний ізомер уропорфіриногену;

- печінкові (декілька типів, але характерними проявами є неврологічні порушення пов'язані з надмірним накопиченням в організмі серотоніну, внаслідок синтезу гемвмісного ферменту триптофанпіролази – гостра печінкова порфірія, спадкова копропорфірія).

Залізо надходить у плазму крові за рахунок розщеплення (еритроцити) та всмоктування іонів Fe в кишечнику. В плазмі крові Fe транспортується білком – трансферином.

Саме від трансферину залізо отримує залізовмісний тканинний білок феритрин, який і є джерелом Fe гему. Одна молекула феритрину зв'язує 4,5 тис. іонів Fe.

Порушення (спадкові) біосинтезу порфіринів детермінують те, що порфірії є дефектами власне метаболізму – ензимопатіями, при цьому порфірини та їх попередники накопичуються в надмірній мірі в шкірі і підшкірній клітковині та екскретуються з сечею і фекаліями. Від типу дефектного гену та від характеру прояву ензимопатії викликається декілька клінічно-біохімічних видів порфірій (можуть успадковуватися як автономно-рецесивні або автономно-домінантні хвороби, але основними їх проявами все ж таки є підвищення чутливості до світла та неврологічні порушення.

Фотосенсебілізація та фотодерматити розвиваються внаслідок аномального відкладення порфіринів різної молекулярної структури в шкірі. Молекулярною основою фотосенсибілізації від порфіринів являється утворення активних форм кисню типу синглетного кисню O_2 та перекисних радикалів порфірину типу RO_2 (в результаті дії сонячного світла з довжиною хвилі приблизно 400nm), які й пошкоджують клітинні мембрани і призводять до загибелі клітини.

Неврологічні порушення при порфіріях проявляються патологічними симптомами, як з боку периферичної нервової системи (дизестезії, порушення моторики, порушення нервово-м'язової провідності), так і ЦНС.

В організмі людини є приблизно 5 млн. різних білків. Білки – це гетерополімери, побудовані із залишків амінокислот, об'єднаних кислотно-амідними (пептидними (CO-NH)) зв'язками. Пептиди

(олігопептиди, поліпептиди) від власне білків відрізняються меншою молекулярною масою ($< 5\text{-}6 \text{ кДа Dalton}$). Вказані раніше 20 L-амінокислот вивільнюються при гідролізі білків та пептидів; це протеїногенні амінокислоти: ациклічні, циклічні (циклічні: карбоциклічні, гетероциклічні; гетероциклічні – із первинною аміногрупою в бічному ланцюгу) L-амінокислоти мають таку назву, бо в них аміногрупа, іон водню та бічний ланцюг (R-група) зв'язані з атомом вуглецю, що міститься в L-положенні відносно карбоксильної групи.

Гліцин відноситься до амінокислот з полярними незарядженими (гідрофільними) R-групами, а також відрізняється від інших амінокислот за своїми оптичними властивостями. Він відноситься до амінокислот, які протидіють утворенню L-спіралі або її дестабілізують і утворюють спіральні форми, які від неї відрізняються, у тому числі – спіраль білка колагену. Це білок з так званою четвертинною структурою, його молекула побудована з 2 L-ланцюгів та 2 В-ланцюгів, кожен з яких з'єднаний з небілковою структурою (гемом) порфіриновим похідним, що зв'язує молекулу кисню. Гліцин відноситься також до числа ациклічних L-амінокислот з великим біомедичним значенням, так як є учасником багатьох біохімічних процесів і використовується для синтезу не лише порфіринів, але й інших сполук. Він синтезується з заміної амінокислоти L-серину.

«L-атом вуглецю протеїногенних амінокислот, за винятком гліцину, зв'язаний з 4 різними функціональними групами (асиметричний атом) і є центром молекули, тому вони є оптично активними сполуками – здатні до обертання площини поляризованого світла».

У чому значимість вищезазначених процесів? В ферментативній реакції циклу трикарбонових кислот:

- 1) утворення лимонної кислоти (цитрату);
- 2) перетворення цитрату на ізоцитрат;

3) дегідрування та декарбоксилювання ізоцитрату, утворюється L-кетоглутарат;

4) окислювальне декарбоксилювання L-кетоглутарату, утворюється сукциніл-КоА високоенергетичний теоєфір, в його макроергічному зв'язку акумульовано хімічну енергію, що мала місце з утворенням НАДН, який окислюється в дихальних шляхах мітохондрій та генерує з молекулами АТФ;

5) при деацетилюванні сукциніл-КоА утворюється сукцинат (бурштинова кислота).

Сукциніл-КоА належить до числа п'яти молекулярних продуктів що вступають у цикл трикарбонових кислот, окислюючись до води та діоксиду вуглецю і утворюється він при катаболізмі трьох амінокислот – ізолейцину, валіну, метіоніну.

Слід відмітити, що амінокислотам властива не тільки їх основна функція (участь в синтезі білків), але й роль попередника в утворенні багатьох сполук, виконуючих спеціалізовані функції (нейромедіаторів, вітамінів та інші), у тому числі – порфіринів (L-амінооцтова кислота).

Порфірини з'явилися на самих ранніх стадіях еволюції, вони синтезуються у кожній клітині і є проміжними продуктами синтезу важливих біохімічних субстратів. У поєднанні з залізом, магнієм, кобальтом, нікелем, цинком, марганцем, ванадієм, іншими металами широко розповсюджені в усіх живих організмах. Разом із залізом вони зокрема входять до складу простетичних груп хромопротеїнів – гемоглобіни, міоглобіни, цитохромів, пероксидази, каталази.

До найбільш важливих функцій порфіринових комплексів відносяться не тільки участь в процесах окислення та транспорту кисню, але й в фотосинтезі (!). При гіпоксії кількість порфіринів збільшується.

Молекулярний кисень транспортується від органів дихання до тканин (простетичною групою є гем – залізопорфіриновий комплекс); накопичення кисню в клітинах м'язів забезпечує інший гемопротеїд – міоглобін.

Багато каталітичних процесів призводять до утворенню перекису водню. Цей мутаген і клітинний яд руйнує до води та кисню комплекс залізопорфірина з специфічним білком – універсальний захисний фермент каталазу. В той же час деякі субстрати метаболізму використовують перекись водню як окислювач – у цих випадках «спрацьовує» група також залізопорфіринових ферментів, так званих пероксидаз.

Інший комплекс (кобальту з порфіриноподібним пігментом) входить до складу вітаміну В12, який відіграє значну роль в синтезі ДНК та інших реакціях.

Порфірини екзогенного походження попадають в організм разом з їжею, ендогенного – утворюються з порфіриногенів як побічний продукт синтезу гема. В найбільшій мірі порфірини синтезуються в печінці, але допускається що їх синтез може відбуватися в підшлунковій залозі, тканинах нервової системи, клітинах кісткового мозку. Всі порфірини утворюються з одних і тих же початкових продуктів – гліцину та бурштинової кислоти, а механізм синтезу їх в усіх клітинах однаковий, в той же час їх кінцеві продукти синтезу визначають різні швидкості утворення та терміни існування. У цьому зв'язку інтенсивність їх виділення різними тканинами та органами різна і виділятися вони можуть з сечею, жовчю та калом.

Взагалі порфірини, похідні порфіринів, порфіриноподібні сполуки в біологічних процесах відіграють різноманітні функції.

Як і зазначалося раніше, за хімічною будовою порфірини це органічні сполуки основою молекули яких є кільце порфіну, яке в свою

чергу включає 4 кільця пірольних, які з'єднані між собою метиловими групами. Порфін в природі не зустрічається (отримано його синтетичним шляхом), але порфірини – його похідні де атоми водню заміщені радикалами (метиловим, вініловим), та залишками кислот (оцтовою, пропіоновою) і які розташовуються в різних місцях (що й визначає різницю між порфіринами).

У чистому вигляді порфірини – червоного кольору, що може залежати від особливості їх хімічної будови – поєднання подвійних зв'язків між пірольними кільцями та з'єднуючими їх метиловими групами, а у разі відновлення цих груп в метолові включаються 6 додаткових атомів Н, вони перетворюються в порфіриногени і стають безбарвними. В організмі людини як в нормі так і при патології виявляються:

- уро-порфірини (I та III);
- копро-порфірини (I та III);
- прото-порфірин IX (входить до складу всіх гемопротеїнів);
- метаболіти, які займають проміжне положення між уро- та прото-порфірином (їх невелика кількість).

Порфірини чутливі до світла та утворюють комплекси з металами (Fe, Co-вітамін B12), білками (порфірини і гем; за допомогою зв'язку карбоксильних груп залишків пропіонових кислот порфірина з'єднуються з гістидином молекули білка).

Всі порфірини флюоресцують (!). Світло, що ними випускається завжди червоне. Спектри поглинання залежать від їх структурних особливостей. Роль хромофора порфіринів грає система сполучення подвійних зв'язків, а світлова адсорбція (сильні полоси поглинання у видимій та близької до УФО-областях спектра біля 400 нм зв'язана з резонансом електронів!).

В незначній кількості продукти синтезу порфіринів виявляються в усіх клітинах, причому в усіх них до стадії утворення протопорфірину IX їх біосинтез є однаковим. Потім в різних клітинах в залежності від їх специфікації утворюються різні похідні які з'єднуючись з білками формують функціонально активні молекули ферментів. Функція вільних порфіринів в клітинах не відома, можливо вони зв'язують іони металів, переносять їх та приймають участь в окісно-відновних процесах в клітинах.

При загибелі клітини та старінні вільні метаболіти порфринів попадають у кров і не утилізуються, а в плазмі крові зв'язуються з: гемопексином, альбуміном чи L-ліпопротеїном та переносяться в печінку чи нирки. Через нирки виділяються: АЛК (дельта-амінолевулінова кислота), порфобіліноген (може спонтанно перетворюватися в проперфірини), уро-порфіриноген, копро-порфіриноген (ізомери).

Саме під дією світла й повітря порфіриногени (у 92% саме вони виділяються із сечею) перетворюються в порфіни. Крім нирок вони можуть виділятися через біліарний тракт (протопорфірин з двома карбоксильними групами в молекулі); порфірини з чотирма та більше групами, а також корпопорфірин – також можуть так екскретуватися).

На утворення порфіринів впливає мікробіота кишечника, яка діє на гематин та хлорофіли, які надходять з їжею, з них утворюються такі порфірини: хлоріни, протопорфірини, мезопорфірини, дейтеропорфірини.

В тканинах при кровозливанні в них може з'являтися гемін (ферріпротопорфірин).

Які і скільки порфіринів в нормі міститься в організмі?

- в плазмі крові – тільки копропорфірин – до 0,01г/л;

- в еритроцитах: копропорфірин - 0,02 - 0,04, протопорфірин – 0,05-0,6;
- в сечі: уропорфірин – 0-40 мкг/сут.

На обмін порфіринів певний вплив мають різні медичні засоби: барбітурати, антималярійні, грізеофульвін, контрацептиви та інші, причому протималярійні препарати володіють фотосенсебілізаційною дією, і якщо відсутні порушення порфіринового обміну вони гальмують декарбоксилювання копропорфірину, затримують його використання в клітинах організму і він більш інтенсивно виділяється із сечею. Магnezії сульфат, кальцію глюконат знижують активність ферментів і утворення порфіринів в еритроцитах не відбувається. І навпаки, вітамін В12, хінін підвищують активність цих ферментів; підвищується на 10-20% вироблення порфіринів в еритроцитах.

Алкоголь не є істинним печінковим порфіриногеном і глибоких якісних змін обміну порфіринів не викликає.

Гематопорфірин володіє фотосенсибілізаційною дією. Встановлено зв'язок виникнення так званої «світлової віспи» (описаною ще на початку 19 століття) з гематопорфірином. Це різновид фотодерматозу, при якому не тільки з'являються бульозні висипання на відкритих ділянках тіла, але й у деяких хворих виявляються інші ознаки пізньої шкірної порфірії:

- підвищена вразливість шкіри;
- землисто-бронзова пігментація відкритих ділянок;
- гіпертрихоз!
- міліумоподібні вузлики!

Якщо ж у хворих зі світловою віспою порушень порфіринового обміну не виявлено, то клінічні ознаки обмежуються висипкою типових елементів з серозно-гнійним вмістом, пупковидним вдавленням в центрі, проявами некрозу, після них залишаються відповідні рубчики;

цей варіант розглядається як самостійна форма, яка не має відношення до порфірій.

Еритропоетична порфірія спостерігається рідше, розпочинається в ранньому дитинстві та детермінована головним чином генетикою. Печінкові порфірії розповсюджені більш широко.

З численних дискусійних питань цієї проблеми слід звернути увагу на такі. Порушенням функціональної структури печінки та шлунково-кишкового тракту більшість дослідників надають основне значення в процесі розладів обміну порфіринів. Крім того ці зміни (як і захворювання відповідних органів) сприяють розмноженню бактеріальної флори, яка частково руйнує вітаміни, що надходять з їжею, збільшує гниття; у великій кількості продукуються порфірини і надходять в печінку та виділяються жовчу.

Більшість вчених вважають, що під впливом естрогенів скрита порфірія може стати маніфестною (як це відбувається під час лікування відповідними препаратами); механізм за яким провокується конституційно пізня порфірія зв'язаний з впливом на їх обмін (як і алкоголю та ліків). Естрогени є діючою речовиною певних контрацептивів. Не виключено, що подібний механізм розвитку фотосенсибілізації є притаманним для розацеа.

При пізній шкірній порфірії в печінці розвиваються специфічні порушення порфіринового обміну, які характеризуються підвищеним синтезом порфіринів. Багато безпосередніх механізмів таких порушень залишаються не з'ясованими, тому є декілька концепцій щодо відповідних змін.

1. Концепція часткової блокади сукциніл-КоА в гліциновому циклі Шеміна, що зумовлює дефіцит пуринових сполук завдяки якому збільшується синтез порфіринів з АЛК.

2. Концепція дисбалансу між циклами Кребса і Шеміна (з підвищенням активності останнього) тобто має місце дефіцит не тільки ацетил-CoA але й АТФ, що призводить до інтенсивного утворення АЛК та порфіриногенів, які енергично окислюються до метаболічно інертних порфіринів.

3. Поряд з вищезазначеними змінами підвищується активність ключового ферменту біосинтезу порфіринів, синтетази АЛК, а також мають місце порушення в інших ферментних системах: уропорфіриноген-I-декарбоксилази, гептакарбоксил-порфіриноген-декарбоксилази, уропорфіриноген-III-ко-синтетази.

При пізній шкірній порфірії провідними дерматологічними проявами є зміни пігментації шкіри:

- 1) на відкритих ділянках (обличчя, шия, груди, тил кистей);
- 2) дифузний характер;
- 3) колір – різний (землисто-сірий; бронзовий відтінок), що залежить від індивідуальних особливостей хворого, супутніх захворювань, впливу зовнішніх факторів; але на початковому етапі «пігментація» носить червоний відтінок, що може частково залежати від стійкого розширення капілярів шкіри (на грудях – це так званий симптом «сяйва»). Це пояснюють токсичним впливом продуктів порушення обміну порфіринів, а те, що це спостерігається тільки на місцях опромінення зв'язують з особливою чутливістю шкіри до впливу опромінення спричиненою порфіринами;

- пухирі: пухирна реакція є класичною ознакою порфірії, але ще до неї спостерігається легка вразливість шкіри до ушкоджень;

- гіпертрихоз: у 70% хворих під впливом надлишку порфіринів виникають ендокринні та дистрофічні порушення.

Окрім цієї «тріади» (пігментація, пухирі, гіпертрихоз) виявляються й інші дерматологічні прояви:

- 1) ознаки передчасного старіння;
- 2) міліумоподібні висипи;
- 3) нігті – матові, деформовані, потовщені (20%);
- 4) можуть бути атипові прояви (склеродермоподібна, склеродермовітілігіозна, порфірія по типу червоної вовчанки, хейліт).

Первинні ушкодження спостерігаються в структурах дерми, зміни в епідермісі – вторинні. В дермі:

- 1) ушкодження ендотелію судин – найбільш ранні:
 - набрякає та розрихлюється;
 - утворюється периваскулярний інфільтрат – з лімфоцитів, які проникають через стінку капілярів;
- 2) у подальшому – нарощування ексудативних змін призводить до порушень цілісності базальної мембрани епідермісу;
- 3) не тільки капіляри, але й судини сосочкового та сітчастих шарів ушкоджуються і навколо них також спостерігаються лімфоцитарні інфільтрати;
- 4) фіброз та базофільна дегенерація колагенових волокон вен; фрагментація та потоншення еластичності вен (т. з. «еластоз»?);
- 5) на незмінній шкірі – розширення судин сітчастого шару з помірним периваскулярним лімфоцитарним інфільтратом.

В епідермісі виявляються наступні зміни:

- 1) потоншення;
- 2) роговий шар: розрихлений, частково відшаровується, гіперкератоз;
- 3) акантоз шипуватого шару;
- 4) спонгіоз (міжклітинний набряк шипуватого шару);
- 5) щілини під епідермісом, а в подальшому пухирі (цьому передують порушення цілісності базальної мембрани); відмінна особливість –

мало клітинних елементів (тільки поодинокі лімфоцити, рідше – нейтрофіли).

Не тільки ендотеліоцити, але й адвентиційні клітини збільшуються в розмірі, причому зміни в них є більш ранніми. У фібробластах спостерігається посилення синтезу мукополісахаридів (нейтральних і кислих).

Реакція (біодоза) дії УФО у хворих є нормальною і навіть послабленою – що не характерно для фотодерматозів.

Жінки в 20-50 років на 20% менш чутливі до УФО ніж чоловіки; чутливість до УФО підвищується при введенні Fe, сульфаніламідів та інших препаратів, але особливо різко – від порфіринів. УФО більш усього поглинається епідермісом, лише мізерна їх частина доходить до судин дерми. Під дією УФО відбувається денатурація білків (ферментативне розщеплення); серед амінокислот, які при цьому з'являються, як правило – гістидин, який декарбоксилізується і перетворюється в амін(гістамін – в шкірі збільшується в декілька раз): він розширює кровоносні судини шкіри, посилює діяльність симпатoadреналової системи; збільшується кількість адреналіну і норадреналіну в шкірі).

Є думка, що УФ-еритема є результатом діляторного рефлексу, первинна дуга якого замикається в гіпоталамусі.

Продукти обміну порфіринів викликають абдомінальний синдром, дискінетичні розлади, але в патогенезі ШКТ-порушень відіграють роль також впливи вегетативної нервової системи, зокрема – і метасимпатичної.

Виділяють три стадії пізньої шкірної порфірії. Саме при I (легкій) стадії превалюють:

- 1) запальні зміни шкіри;
- 2) судинні реакції («гра» вазомоторів обличчя!);

- 3) у деяких хворих невротичні прояви: порушення сну, зміни настрою, дратівливість;
- 4) у всіх – стійкий червоний дермографізм;
- 5) в окремих випадках – зворотні порушення з боку органів ШКТ.

В II стадію – ушкодження шкіри є більш розповсюдженими і характеризуються повільним зворотнім розвитком; з боку нервової системи – проявляється вегето-судинний синдром, який ще не різко виразний; з боку органів ШКТ – гастрити, дуоденіти, абдомінальний синдром (болі, метеоризм).

В III стадію – дерматологічні прояви як і в II стадії; з боку нервової системи – поліневритичний синдром (зі схудненням м'язів обличчя), астеничний синдром, органічні зміни з боку органів серцево-судинної системи, печінки, жовчних шляхів, очей.

Серед лікувальних засобів, які володіють виразною порфіриногенною дією, більшість дослідників особливе місце (!) приділяють природним сполукам: естрогени, прогестерон. Такі сполуки переводять латентні (обумовлені патологічними генами) ензимопатії в стан недостатності ензиму, а потім в клінічно маніфестні форми (!). Тобто мова йде про «можливість індукувати» розвиток того чи іншого захворювання шкіри, в патогенезі якого має значення фотосенсибілізація (у тому числі – й розацеа).

Цим положенням є певні докази:

- 1) загострення порфірій під час вагітності та розладах менструального циклу;
- 2) засоби контрацепції (які діють за рахунок гальмування нормального виділення пітуїтаральних та оваріальних гормонів) нерідко загострюють порушений порфірійний обмін;

3) гостра «перемежаюча» порфірія частіше спостерігається у жінок, тому приділяється увага менструальному циклу, так як на 15 день циклу рівень естрогенів досягає найбільших значень тому вони розглядаються як компоненти що викликають приступ захворювання; за 5-7 днів перед менструацією можуть розвиватися рецидиви захворювань, а в цей період – найбільш високий рівень прогестеронів; тобто естрогени і прогестерони володіють однаковими можливостями впливати на генетично дефектну ензимопатію.

Окрім вищезазначених, до порфіриногенів відносять: барбітурати, грізеофульвін, сульфаніламідни та інші препарати.

Патогенетичними та симптоматичними принципами лікування порфірій є такі:

1) виведення з організму токсичних комплексів з іонами тяжких металів сприяє деблокуванню ферментних систем порфіринового обміну (це використання різноманітних комплексонів);

2) виведення порфіринів, які утворюються надмірно (це абсорбційна терапія: карболен; синтетичні протималарійні препарати – вони енергійно виводяться з сечею);

3) відновлення функції здібностей еритропоетичної системи та печінки (антициротична терапія, комплекси вітамінів);

4) корегування (частково) метаболізму порфіринів: а) вітаміни; б) антималарійні препарати; в) кровопускання; г) АТФ; д) інші;

5) захист шкіри від УФО: а) бета-каротин (внутрішньо); б) нікотинова кислота; в) зовнішні фотозахисні засоби.

Незважаючи на те, що при різних порфіріях лежать різноманітні порушення обміну, треба враховувати і рівень порушень їх біосинтезу.

На відміну від печінкової форми, лікування еритропоетичної форми значно складніше, тому призначають також нуклеотиди, пуріни (адонін, інозин, деферан). При цій формі малоефективні фотозахисні засоби (у тому числі – ПАСК).

З метою зниження фотосенсибілізації використовують:

- 1) каорекін (при еритродермічній формі);
- 2) бета-каротин у дозі 25 мг/добу;
- 3) чотириразове підвищення толерантності до УФО спостерігається від добового використання бета-каротину від 15 до 180 мг – 20-24 місяці;

- 4) бета-каротин включали в дієту з високим вмістом вітаміну А.

Точного механізму впливу великих доз бета-каротину не встановлено, але можливо він є не тільки фільтром, який перешкоджає надходження світлової енергії в клітини епідермісу (!), але й здійснює інгібуючий вплив на окисні процеси, які збуджуються під час фотодинамічного ефекту і є основним фактором, що спричиняє розвиток запальної реакції шкіри. Тому в «дієту» включають не менше 0,5 кг/добу моркви або сік морквяний (від 250 до 1000 мл/добу).

У зв'язку з тим, що уро- та капропорфірини виділяються з сечею у вигляді комплексних з'єднань з Zn, використали дані про те, що Zn впливає на інші ферментні системи, які не мають безпосереднього відношення до порфіринового обміну. У цьому зв'язку використовують комплекси (хелати): БАЛ (British Anti Levesit: Dicaptol) – перший із комплексів; потім впроваджували у практику такі комплекси як ЕДТА, унітіол (5% в/м щодня №10), а також: пентацин, тетацин кальцію, дезферріоксамін. Принципом їх дії є те, що вони вступають в сполуки з Zn, який є токсичним і гальмує активність дегідрогенази дельта-АЛК, а також сприяє виведенню Zn-порфіринових комплексів із організму. У цьому зв'язку передбачається, що існує блок ферментів,

точніше SH-груп ферментів, в ході їх синтезу. Цей блок виникає за рахунок наявності в організмі іонів тяжких металів, завдяки цьому блоку призупиняється перехід ранніх стадій порфіна (уро- та копро-) в протопорфірин.

Для зменшення підвищеного вмісту Fe у крові хворих на порфірії використовують кровопускання, цим стимулюється еритропоез, і це сприяє переміщенню Fe з печінки в еритропоетичну систему для формування Hb. Гемодіаліз – метод, який дозволяє вилучити з крові порфірини. Дефіцит нікотинової кислоти призводить до фотодерматозів, при цьому значну роль відіграють також дефіцити вітамінів B1 та B2. Вітамін B6 (і особливо його активна форма піридоксальфосфат) впливає на синтез АЛК з сукциніну та гліцину. Між синтезом B12 та порфіринів відмічається тотожність основних етапів синтезу. У хворих на порфірії відмічається виразний гіповітаміноз B2, PP, C, у тому числі можливе виникнення дефіциту вітамінів ендогенного походження.

Карболен (активоване вугілля) та інші сорбенти здатні зв'язувати порфірини в ШКТ та виводити їх із організму.

Метод обмінного «злуження» (з натрію бікарбонатом) нейтралізує слабо-кислі порфірини. У відношенні використання антималярійних препаратів існують протиріччя: з одного боку – вони нормалізують порфіриновий обмін, з іншого – від їх прийому спостерігаються численні ускладнення.

Глюкокортикоїди – на теперішній час вважається їх використання недоцільним.

Кокарбоксилаза – є фосфорильованим тіаміном; відіграє також роль ко-ферменту в системі анаеробного декарбоксилювання, що є доцільним при лікуванні таких хворих.

Висновок. Вплив порушень порфіринового обміну на розвиток фото сенсibiliзації шкіри при багатьох дерматозах є комплексним і нерідко – генетично детермінованим. У зв'язку з тісною залежністю цих процесів з порушеннями обміну амінокислот, мікроелементів та ензимопатіями перспективними є подальші дослідження молекулярних механізмів даної проблеми.

Література:

1. *Воспалительно-репаративный процесс при дерматозах.* ред. В. А. Бочарова. Запорожье: «Просвіта», 2011. 280 с.
2. Губський Ю. І. *Біологічна хімія.* Київ-Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. 656 с.
3. *Основы клинической иммунологии.* Э. Чепель, М. Хейни, С. Мисбах, Н. Сновден; пер. с англ. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 416 с.
4. Пальцев М. А., Кветной И. М. *Руководство по нейроиммуноэндокринологии.* М.: Медицина, 2006. 384 с.
5. Karsten A. (2008). *Effect of Wavelength, Epidermal Thickness and Skin Type on the Required Dose for Photodynamic Therapy.* International Conference of the World Association of Laser Therapy-WALT, 137-143.

References

1. Bocharov V.A. (2011). *Vospalitel'no-reparativnyj process pri dermatozah.* Zaporizhzhia: Prosvita. [in Russian]
2. Gubs'kyj Ju. I. (2007). *Biologichna himija.* Kyiv-Vinnitsa: Nova Knyga. [in Ukrainian].
3. Chepel` E., Hejni M., Misbah S., Snovden N. (2008). *Osnovy klinicheskoy immunologii [Essentials of Clinical Immunology]; per. s angl.* Moscow: GEHOTAR-Media. [in Russian].
4. Paltsev M. A., Kvetnoy I. M. (2006). *Rukovodstvo po neyroimmunoendokrinologii.* Moscow: Medicina.

5. Karsten A. Effect of Wavelength, Epidermal Thickness and Skin Type on the Required Dose for Photodynamic Therapy. *International Conference of the World Association of Laser Therapy-WALT*, 2008.-P.137-43.

Citation: Veronika V. Bocharova (2019). PORPHYRINS AND PHOTODYNAMIC SKIN DAMAGE (PROBLEM LECTURE). Frankfurt. TK Meganom LLC. Bioenergetics in Medicine and Biology. 1(3). doi: 10.26886/2523-6938.1(3)2019.3

Copyright Veronika V. Bocharova ©. 2019. This is an openaccess article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.