НАУКОВІ ОГЛЯДИ

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-27

УДК: 616.5-004.1-092

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ВОГНИЩЕВІЙ СКЛЕРОДЕРМІЇ

Ал-Омарі Обадех Махмуд

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: dr.obadaomari@yahoo.com

Статтю отримано 01 вересня 2020 р.; прийнято до друку 04 листопада 2020 р.

Анотація. Вогнищева склеродермія має прогресуючий, інвалідизуючий перебіг та складні патогенетичні механізми. Актуальною є оцінка впливу оксидативного стресу на вміст прозапальних цитокінів та активність процесів фіброзоутворення. Пошук джерел проводили з використанням баз наукових публікацій PubMed та Google Scholar з використанням ключових слів та аббревіатур: localized scleroderma, pathophysiology, oxidative stress, reactive oxygen species. Результати пошуку опрацьовані методами оглядового, системного та контент-аналізу. Вважається, що основу патогенезу захворювання складають три взаємозалежних процеси: ураження дрібних артерій і капілярів, порушення імунітету, надлишкова продукція колагену фібробластами. При вогнищевій склеродермії має місце посилення процесів вільно-радикального окиснення ліпідів з підвищенням активності загальної окислювальної здатності сироватки крові. Активні форми кисню (АФК) викликають ряд порушень: окисне пошкодження ДНК, ендотеліальних клітин, підвищену активацію тромбоцитів з посиленням експресії молекул адгезії та секреції фіброгенних прозапальних цитокінів. В експериментальних дослідженнях встановлено здатність АФК посилювати продукцію TGF- β , колаген і маркер міофібробластів - α -SM. Провідна роль відводиться патологічній активації фібробластів, що призводить до диспозиції колагену; паралельно розвивається запалення, вазоконстрикція і секреція факторів росту. Порушення процесів колагеноутворення та імунної системи взаємопов'язані на субклітинному та молекулярному рівнях. Наведені факти підкреслюють актуальність дослідження прооксидантної та антиоксидантної систем при вогнищевій склеродермії.

Ключові слова: вогнищева склеродермія, оксидативний стрес, цитокіни, фібробласти, колаген.

Вступ

Вогнищева склеродермія має прогресуючий, інвалідизуючий перебіг та складні патогенетичні механізми. За останні 30-40 років відзначається зростання числа хворих з вогнищевою склеродермією [11].

За даними МОЗ України тільки за останні 4 роки захворюваність вогнищевою склеродермією збільшилася, в середньому, з 405,2 до 460,3 хворих на 100 000 населення и до 2013 р. становила 455,8 випадків на 100 000 населення [7]. Етіологія цього захворювання залишається не до кінця вивченою.

Вважається, що воно виникає внаслідок складної взаємодії генетичних і екзогенних факторів [14]. Зокрема, окрім генетичної схильності важливу роль відіграють порушення синтезу та обміну колагену, глікопротеїнів, патологія мікроциркуляторного русла, наявність дефектів гуморального і клітинного імунітету, що сприяє утворенню аутоантитіл [2].

Проте, є лише поодинокі дослідження, в яких вивчається роль оксидативного стресу в розвитку вогнищевої склеродермії. Зокрема, існують повідомлення щодо підвищення оксидантної активності плазми при локальній склеродермії, але не до кінця зрозумілими залишаються механізми прозапальної та профібротичної активності цього процесу.

Мета роботи - провести аналітичний огляд літератури щодо ролі оксидативного стресу при вогнищевій склеродермії, впливу на вміст прозапальних цитокінів та активність процесів фіброзоутворення.

Матеріали та методи

Використовували аналітичний та синтетичний методи дослідження, а також методи наукової індукції та дедукції. Пошук джерел проводили з використанням баз наукових публікацій PubMed та Google Scholar. Доступні наукові джерела були присвячені механізмам виникнення вогнищевої склеродермії, опрацьовані методами оглядового, системного та контент-аналізу. Наведені дані світової статистики та проаналізовані дані досліджень, присвячених патогенезу вогнищевої склеродермії, особливу увагу приділено активним формам кисню. Пошук проводили з використанням ключових слів та аббревіатур: localized scleroderma, pathophysiology, oxidative stress, reactive oxygen species.

Результати

Відомо, що бляшкова склеродермія характеризується локальним фіброзом шкіри [11]. Серед тригерних факторів відзначається взаємозв'язок розвитку захворювання з травмою, раніше проведеною вакцинацією, ішемічним пошкодженням тканин і впливом радіації [21]. Авторами вказується, що ці тригери можуть провокувати розвиток запальної реакції і "небезпечних" молекулярних сигналів, які активують імунну систему та ініціюють фіброз.

На сьогодні вважається, що основу патогенезу захворювання складають три взаємозалежних процеси: ураження дрібних артерій і капілярів, порушення імунітету, надлишкова продукція колагену фібробластами. Клітин-

ний інфільтрат на ранніх стадіях захворювання складається, головним чином, з Т- і В-клітин, макрофагів. Т-клітини представлені, переважно, лімфоцитами CD4+ 2-го типу (Th2), що підтверджується підвищеним рівнем відповідних цитокінів, які відіграють важливу роль у розвитку склеродермії [11].

За даними А. С. Дворникова (2013), при вогнищевій склеродермії має місце посилення процесів вільно-радикального окиснення ліпідів з підвищенням активності загальної окислювальної здатності сироватки крові на 26,0% (з $2,77 \pm 0,12$ до $3,49 \pm 0,13$ ммоль/л) та здатності ліпідів до окиснення - збільшення концентрації ліпопротеїдів низької щільності, окиснених на 25,1% (з $60,2 \pm 2,03$ до $75,3 \pm 2,10$ нг/мл) у порівнянні з нормою ($p < 0,05$). Вивчення функції ендогенних антиоксидантів, за результатами цього ж дослідження, свідчить про зниження захисних антиоксидантних властивостей крові. Так, при локалізованій склеродермії відзначається зменшення загальної антиоксидантної активності сироватки крові на 26,1% (з $70,36 \pm 1,38$ до $51,92 \pm 1,44$ ммоль/л) та активності ферменту антиоксидантного захисту - супероксиддисмутази (СОД) на 35,9% (з $1,28 \pm 0,06$ до $0,82 \pm 0,03$ нг/мл) щодо здорових осіб ($p < 0,05$ для обох показників). При склеротрофічному ліхені відзначається зменшення загальної антиоксидантної активності сироватки крові на 22,7% (з $70,36 \pm 1,38$ до $54,38 \pm 1,72$ ммоль/л) і активності ферменту антиоксидантного захисту СОД на 27,3% (з $1,28 \pm 0,06$ до $0,93 \pm 0,06$ нг/мл) щодо здорових осіб ($p < 0,05$) [5].

Оксидативний стрес є дисбалансом між активними формами кисню та антиоксидантами, які впливають на ліпіди, ДНК, вуглеводи й білки. За наявності інфекції, хронічної травми або запалення утворення АФК набуває патологічний характер і може ініціювати фіброз та судинні ураження. Надлишкова продукція АФК сприяє загибелі клітин шляхом апоптозу, аутореактивні клони збережених при цьому клітин зумовлюють підвищену схильність до аутоімунних порушень. АФК, що утворюються при різних метаболічних і біохімічних реакціях, можуть викликати ряд порушень: окисне пошкодження ДНК, ендотеліальних клітин, підвищену активацію тромбоцитів з посиленням експресії молекул адгезії і секреції фіброгенних прозапальних цитокінів [18].

Вважається, що АФК можуть відігравати роль у сигнальних шляхах фіброblastів при вогнищевій склеродермії. У роботі P. Sambo et al. (2001) для вивчення ролі АФК в активації фіброblastів, проводився аналіз О2-опосередкованих мітогенних сигналів нормальних та склеродермічних фіброblastів. З цією метою клітини фіброblastів стимулювали 10% FCS протягом 48 годин у присутності або відсутності α -токоферолу. Також, метою цього дослідження, окрім ефекту проліферації фіброblastів, було вивчення впливу АФК на модуляцію експресії гена колагену типу I. Авторами встановлено, що додавання НАС викликало дозозалежне зниження регуляції колагенів $\alpha 1$ (I) та $\alpha 2$ (I) [18].

Продукція АФК фагоцитуючими клітинами відома як

механізм захисту проти патогенів, але в умовах хронічної травми, інфекції або запалення, виробництво АФК набуває патологічного характеру і може сприяти розвитку основних профіброзних процесів і судинних уражень.

У роботі K. S. Torok et al. (2019) на фоні оксидативного стресу, доведено збільшення концентрації профібротичних факторів: трансформуючого фактора росту β (TGF (transforming growth factor)- β), фактора росту сполучної тканини (CTGF-connective tissue growth factor) і тромбоцитарного фактора росту (PDGF-platelet-derived growth factor), - посилення проліферації та диференціювання фіброblastів, надлишкового синтезу матриксних білків [22].

З іншого боку, в дослідженні A. Shroff et al. (2014) вказується, що надмірне утворення АФК викликає загибель клітин шляхом апоптозу, в той же час аутореактивні клони збережених при апоптозі клітин можуть сприяти підвищеній сприйнятливості до аутоімунних розладів [20]. АФК, що утворюються при різних метаболічних і біохімічних реакціях можуть викликати ряд порушень: окисне пошкодження ДНК, пошкодження ендотеліальних клітин, підвищену активацію тромбоцитів з посиленням експресії молекул адгезії і секреції фіброгенних прозапальних цитокінів. У роботах вітчизняних [1, 2, 4] та зарубіжних авторів [24] показано, що АФК є важливими факторами для проліферації фіброblastів шкіри і утворення колагену I типу при склеродермії [25]. В експериментальних дослідженнях встановлено їх здатність посилювати продукцію TGF- β , колаген і маркер міофіброblastів - α -SMA (smooth muscle actin) [23].

Дослідження показали, що у хворих вогнищевою склеродермією в усіх групах, на фоні оксидативного стресу, підвищується TNF- β , який спричиняє активацію макрофагів, моноцитів, посилює цитотоксичну дію та індукцію секреції цитокінів. У ряді випадків дія TNF- β призводить до посилення проліферації та диференціювання нейтрофілів, фіброblastів, Т і В-лімфоцитів, а також посилення транскрипції прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-1 β [3].

Тканинна ішемія та продукція деяких прозапальних цитокінів, зокрема, TNF сприяють формуванню АФК, швидкому зростанню їх внутрішньоклітинного рівня внаслідок порушення функції мітохондріальної цитохром-С-оксидази. Таким чином, при вогнищевій склеродермії має місце також порочне коло [26].

Зокрема за даними ряду авторів, при вогнищевій склеродермії у різних типах клітин стимуляція рецепторів для фактора некрозу пухлини (ФНП) викликає швидке зростання внутрішньоклітинного рівня активних кисневих метаболітів (АКМ). Зокрема, один з можливих механізмів утворення АКМ при дії ФНП - порушення мітохондріальної функції цитохромоксидази. Енергетичний дисбаланс у мітохондріях призводить до зниження синтезу АТФ, посилення генерації АКМ та розвитку оксидативного стресу [10].

За результатами робіт М. А. Ата (2018а; (2019а), дос-

товірне підвищення прозапальних цитокінів при вогнищевій склеродермії вказує на активацію клітин-продукцентів прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ІЛ-8 та ІЛ-1 β): моноцитів, макрофагів, Т-лімфоцитів вторинного типу (Th2 клітин), нейтрофілів, фібробластів, кератиноцитів, хондроцитів та епітеліальних клітин. Такі зміни здатні посилювати ко-стимуляцію В-клітин, Т-клітин, НК-клітин, підвищувати експресію міжклітинних адгезивних молекул ендотеліальними клітинами (PECAM) і адгезивні властивості макрофагів, нейтрофілів, прискорювати диференціювання проліферуючих В-клітин у плазматичні, стимулювати ними антитілопродукцію, а також стимулювати проліферацію тимоцитів і перетворення Т-лімфоцитів у цитотоксичні лімфоцити [1, 3].

У багатьох роботах доведено, що в патогенезі захворювання провідна роль відводиться патологічній активації фібробластів, що призводить до диспозиції колагену. Паралельно з цим розвивається запалення, вазоконстрикція та секреція факторів росту. Фіброз, спочатку має периваскулярний характер, поширюється і викликає пошкодження органів-мішеней [15].

Порушення процесів колагеноутворення та імунної системи взаємопов'язані на субклітинному та молекулярному рівнях [12]. Зміна структури фібробластів призводить до зростання їх синтетичної активності, активації лімфоцитів і звуження капілярів, а надмірний вміст колагену, в свою чергу, стимулює запуск аутоімунної реакції [10].

Іншим аспектом, який засвідчує роль оксидативного стресу в патогенезі вогнищевій склеродермії, є дослідження, присвячені ефективності антиоксидантної терапії. Так, на думку М. М. Тлиш та Н. С. Сорокіної (2017), оцінка загальної антиоксидантної активності периферичної крові пацієнтів зі шкірною склеродермією свідчить про позитивні ефекти комплексної антиоксидантної терапії, при якій активність антиоксидантної системи зростає до $1,27 \pm 0,25$ ммоль/л проти $0,89 \pm 0,07$ ммоль/л до лікування і проти $0,97 \pm 0,17$ ммоль/л після стандартної терапії в групі порівняння [8].

Також, згідно з гіпотезою P. Rodriguez-Salgado et al. (2019), вільні радикали можуть брати участь у патогенезі склеродермії [19]. Кілька доповідей звітів містять непрямі [11] та прямі докази [9, 16] аномальної генерації вільних радикалів при цій хворобі. Однак незрозуміло, як вільні радикали пов'язані з активацією фібробластів, що сприяє перевиробленню колагену і, отже, патологічному фіброзу [13].

У роботі P. Sambo (2001) наводяться дані про те, що фібробласти, вирощені з уражених склеродермією шкірних вогнищ, вивільняють підвищену кількість H_2O_2 та O_2 in vitro за відсутності навмисної стимуляції. Також, інгібування АФК за допомогою токоферолу знижує регуляцію проліферації склеродермічних фібробластів та експресію гена колагену типу I в сироватці крові [18].

У ряді досліджень також представлені результати щодо патогенезу при фіброзній стадії склеродермії. Секреція АФК in vitro була задокументована у різних нефаго-

цитарних клітинах, стимульованих фактором росту судинного ендотелію [16], епідермальним фактором росту [9], однак, в роботі P. Sambo et al. (2001) вперше наводяться докази щодо конститутивної продукції АФК клітинами людини, які вважаються залученими до патогенезу вогнищевій склеродермії [18].

Обговорення

Отже, перекисне окиснення білків і ліпідів являють собою природний процес клітинного метаболізму. Однак, коли активність окислювального стресу переважає над рівнем антиоксидантного захисту - це призводить до накопичення продуктів перекисного окиснення в організмі та розвитку особливого стану - окислювального стресу, що викликає незворотні зміни в клітинах та тканинах організму.

За даними ряду досліджень було доведено, що оксидативний стрес являє собою одну з найважливіших ланок патогенезу вогнищевій склеродермії. Отримані з аналізу джерел літератури дані підтверджують, що накопичення високоактивних форм кисню (супероксид-аніон-радикалів, гідроперексидів, гідроксильних радикалів) в епідермісі та дермі підтримує пошкодження клітин та запальний процес. Важливе значення при цьому має зниження загальної антиоксидантної активності крові, а також фермента супероксиддисмутази. Таким чином, визначення рівня системної та локальної антиоксидантної активності, оцінка ступеня вираженості окислювального стресу розкриває нові можливості для розуміння активних ланок патогенезу вогнищевій склеродермії. Показники системи оксидантної активності та антиоксидантного захисту можуть слугувати своєрідними маркерами вираженості патологічного процесу при вогнищевій склеродермії [6].

Результати нашого огляду підтверджують актуальність дослідження системи антиоксидантного захисту та рівня оксидативного стресу в розвитку клінічних форм вогнищевій склеродермії. На нашу думку, різні форми склеродермії мають спільність патогенетичного процесу, в основі якого лежать метаболічні, функціональні порушення, а також морфогенетична дезорганізація сполучної тканини: поліетіологічні стрес-фактори - генетичний, імунологічний, нейроендокринний, метаболічний рівні - порушення нейроендокринної, цитокінової, судинної регуляції - дисрегуляція метаболізму, оксидативний стрес - запалення та порушення морфогенезу сполучної тканини - склеродермія.

Таким чином, патогенез склеродермії - це сукупність метаболічних, функціональних та морфогенетичних порушень сполучної тканини організму. Патолофізіологічна концепція розглядає місцеві та загальні патологічні процеси в сполучній тканині та асоційовану вісцеральну органічну патологію при склеродермії з позиціями рівнів дисрегуляції - нейрогуморальної, метаболічної, імунологічної та генетичної.

Слід додати, що склеродермія дуже важко піддаєть-

ся лікуванню, механізми розвитку та прогресування даного захворювання залишаються дискусійними.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Наведені факти літературного огляду констатують важливість порушення функціональної рівноваги двох найважливіших систем організму - прооксидантної та

антиоксидантної з розвитком окисного стресу при вогнищевій склеродермії.

Виходячи з даних клінічних та епідеміологічних досліджень, можна стверджувати, що на сьогоднішній день питання вивчення проявів вогнищевої склеродермії, їх клінічних особливостей, патогенезу, принципів діагностики та лікування залишається актуальною проблемою та потребують подальших досліджень.

Список посилань

- Ата, М. А. (2018а). Лечение очаговой склеродермии с применением современных методов. *Дерматология та венерология*, 3 (81), 22-24. Взято с <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36773485>
- Ата, М. А. (2018б). Особенности активности эластазы, коллагенолитической активности и содержания гликозаминогликанов у больных ограниченной склеродермией. *Дерматология та венерология*, 4 (82), 23-26. Взято с http://nbuv.gov.ua/UJRN/dtv_2018_4_6
- Ата, М. А. (2019а). Прогнозирование развития иммунной дисфункции у больных очаговой склеродермией по состоянию некоторых звеньев иммунного ответа. *Дерматология та венерология*, 1 (83), 14-19. DOI: 10.33743/2308-1066-2019-1-14-19
- Ата, М. А. (2019б). Особенности биохимических изменений у больных ограниченной склеродермией. *ScienceRise: Medical Science*, 1 (28), 20-24. Взято с http://nbuv.gov.ua/UJRN/textsrm_2019_1_6
- Дворников, А. С. (2013). Результаты исследования состояния системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов со склеродермией опухоль-ассоциированной формы. *Вестник новых медицинских технологий, Электронный журнал*, 1, 1. Взято с <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-issledovaniya-sostoyaniya-sistemy-perekisnogo-okisleniya-lipidov-i-antioxidantnoy-zaschity-u-patsientov-so-sklerodermiey>
- Молочков, В. А., Молочков, А. В., Кильдюшевский, А. В., & Фомина, О. А. (2015). Новый иммунобиологический метод экстракорпоральной фотохимиотерапии ограниченной склеродермии. *Российский журнал кожных и венерических болезней*, 3, 13-16. Взято с <https://rucont.ru/efd/399783>
- Резніченко, Н. Ю. (2016). *Патологія шкіри при системних захворюваннях сполучної тканини у дорослих та дітей: навчальний посібник*. Запоріжжя.
- Тлиш, М. М., & Сорокина, Н. В. (2017). Общая антиоксидантная активность крови больных ограниченной склеродермией и ее коррекция. *Саратовский научно-медицинский журнал*, 13 (3), 640-643. 2015_03-01_410-414.pdf
- Antonioni, K. M., Trachalaki, A., Tzouveleakis, A., Poletti, V., Vasarmidi, E., Sfrikakis, P., & Bouros, D. (2020). A role of antifibrotics in the treatment of Scleroderma-ILD. *Pulmonology*, 26 (1), 1-2. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.08.004
- Boehncke, W. H., & Brembilla, N. C. (2019). Autoreactive T-Lymphocytes in Inflammatory Skin Diseases. *Front. Immunol.*, 10, 1198. doi: 10.3389/fimmu.2019.01198
- Careta, M. F., & Romiti, R. (2015). Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An. Bras. Dermatol.*, 90 (1), 62-73. doi: 10.1590/abd1806-4841.20152890
- Distler, O., & Cozzio, A. (2016). Systemic sclerosis and localized scleroderma: current concepts and novel targets for therapy. *Sem. in Immunopathol*, 38 (1), 87-95. doi: 10.1007/s00281-015-0551-z
- Du, A. X., Osman, M., & Gniadecki, R. (2020). Use of Extracorporeal Photopheresis in Scleroderma: A Review. *Dermatology*, 236 (2), 105-110. doi: 10.1159/000501591
- Eckes, B., Wang, F., Moinezhadeh, P., Hunzelmann, N., & Krieg, T. (2017). Pathophysiological Mechanisms in Sclerosing Skin Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 4, 120. doi: 10.3389/fmed.2017.00120
- Giuggioli, D., Manfredi, A., Lumetti, F., Colaci, M., & Ferri, C. (2018). Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.*, 2, 155-164. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.020
- Ikko Kajihara, Masatoshi Jinnin, Noritoshi Honda, Katsunari Makino, Takamitsu Makino, Shinichi Masuguchi, ... & Hironobu Ihn (2013). Scleroderma dermal fibroblasts overexpress vascular endothelial growth factor due to autocrine transforming growth factor β signaling. *Mod. Rheumatol.*, 23 (3), 516-524. doi: 10.1007/s10165-012-0698-6
- Mecoli, C. A., & Casciola-Rosen, L. (2018). An update on autoantibodies in scleroderma. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 30 (6), 548-553. doi: 10.1097/BOR.0000000000000550
- Paola Sambo, Silvia Svegliati Baroni, Michele Luchetti, Paolo Paroncini, Stefano Dusi, Guido Orlandini, & Armando Gabrielli (2001). Oxidative Stress in Scleroderma Maintenance of Scleroderma Fibroblast Phenotype by the Constitutive Up-Regulation of Reactive Oxygen Species Generation Through the NADPH Oxidase Complex Pathway. *Arthritis & rheumatism*, 44 (11), 2653-2664. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200111\)44:11<2653::AID-ART445>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200111)44:11<2653::AID-ART445>3.0.CO;2-1)
- Rodriguez-Salgado, P., & Garcia-Romero, M. T. (2019). Morfea: revision practica de su diagnostico, clasificacion y tratamiento. *Gac. Med. Mex.*, 155 (5), 522-531. doi: 10.24875/GMM.18004288
- Shroff, A., Mamalis, A., & Jagdeo, J. (2014). Oxidative Stress and Skin Fibrosis. *Curr. Pathobiol. Rep.*, 2 (4), 257-267. doi: 10.1007/s40139-014-0062-y
- Tolkachjov, S. N., Patel, N. G., & Tollefson, M. M. (2015). Progressive hemifacial atrophy: a review. *Orphanet. J. Rare Dis.*, 10, 39. doi: 10.1186/s13023-015-0250-9
- Torok, K. S., Li, S. C., Jacobe, H. M., Taber, S. F., Stevens, A. M., Zulian, F., & Lu, T.T. (2019). Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma. *Front. Immunol.*, 10, 908. doi: 10.3389/fimmu.2019.00908
- Tsou, P. S., & Sawalha, A. H. (2017). Unfolding the pathogenesis of scleroderma through genomics and epigenomics. *J. Autoimmun.*, 83, 73-94. doi: 10.1016/j.jaut.2017.05.004
- van Caam, A., Vonk, M., van den Hoogen, F., van Lent, P., & van der Kraan, P. (2018). Unraveling SSc Pathophysiology. The Myofibroblast. *Front. Immunol.*, 9, 2452. doi: 10.3389/fimmu.2018.02452
- Wolska-Gawron, K., Bartosinska, J., & Krasowska, D. (2020). MicroRNA in localized scleroderma: a review of literature. *Arch. Dermatol. Res.*, 312 (5), 317-324. doi: 10.1007/s00403-019-01991-0
- Yamamoto, T. (2011). Autoimmune mechanisms of scleroderma and a role of oxidative stress. *Self Nonself.*, 2 (1), 4-10. doi: 10.4161/self.2.1.14058

References

- Ata, M. A. (2018). Lechenie ochagovoy sklerodermii s primeneniem sovremennykh metodov [Treatment of focal scleroderma using modern methods]. *Dermatologiya ta venerologiya - Dermatology and venereology*, 3 (81), 22-24. Vzyato s <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=36773485>
- Ata, M. A. (2018). Osobennosti aktivnosti elastazy, kollagenoliticheskoy aktivnosti i soderzhaniya glikozaminoglikanov u bol'nykh ogranichennoy sklerodermiej [Features of elastase activity, collagenolytic activity and glycosaminoglycan content in patients with limited scleroderma]. *Dermatologiya ta venerologiya - Dermatology and venereology*, 4 (82), 23-26. Vzyato s http://nbuv.gov.ua/UJRN/dtv_2018_4_6
- Ata, M. A. (2019). Prognozirovaniye razvitiya immunoj disfunkcii u bol'nykh ochagovoy sklerodermiej po sostoyaniyu nekotorykh zven'ev immunnogo otveta [Prediction of the development of immune dysfunction in patients with focal scleroderma based on the state of some links of the immune response]. *Dermatologiya ta venerologiya - Dermatology and venereology*, 1 (83), 14-19. DOI: 10.33743/2308-1066-2019-1-14-19
- Ata, M. A. (2019). Osobennosti biohimicheskikh izmenenij u bol'nykh ogranichennoy sklerodermiej [Features of biochemical changes in patients with limited scleroderma]. *ScienceRise: Medical Science*, 1 (28), 20-24. Vzyato s http://nbuv.gov.ua/UJRN/textsrm_2019_1_6
- Dvornikov, A. S. (2013). Rezul'taty issledovaniya sostoyaniya sistemy perekisnogo okisleniya lipidov i antioksidantnoj zashchity u pacientov so sklerodermiej opuhol'-assotsirovannoj formy [Results of a study of the state of the lipid peroxidation system and antioxidant defense in patients with tumor-associated scleroderma]. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologij - Herald of new medical technologies*, 1. Vzyato s <https://cyberleninka.ru/article/n/rezultaty-issledovaniya-sostoyaniya-sistemy-perekisnogo-okisleniya-lipidov-i-antioksidantnoy-zashchity-u-patsientov-so-sklerodermiej>
- Molochkov, V. A., Molochkov, A. V., Kil'dyushevskij, A. V., & Fomina, O. A. (2015). Novyj immunobiologicheskij metod ekstrakorporal'noj fotohimioterapii ogranichennoj sklerodermii [New immunobiological method of extracorporeal photochemotherapy and limited scleroderma]. *Rossijskij zhurnal kozhnykh i venericheskikh boleznej - Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*, 3, 13-16. Vzyato s <https://rucont.ru/efd/399783>
- Reznichenko, N. YU. (2016). *Patologiya shkiri pri sistemnih zahvoryuvannykh spoluchnoi tkanini u doroslih ta ditej: navchal'nij posibnik [Pathology of skin in case of systemic incapacitation of the resulting tissue in older adults and children]*. Zaporizhzhya.
- Tlish, M. M., & Sorokina, N. V. (2017). Obshchaya antioksidantnaya aktivnost' krovi bol'nykh ogranichennoj sklerodermiej i ee korrekciya [The general antioxidant activity of the blood of patients with limited scleroderma and its correction]. *Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal - Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 13 (3), 640-643. Vzyato s 2015_03-01_410-414.pdf
- Antoniou, K. M., Trachalaki, A., Tzouveleakis, A., Poletti, V., Vasarmidi, E., Sfrikakis, P., & Bouros, D. (2020). A role of antifibrotics in the treatment of Scleroderma-ILD. *Pulmonology*, 26 (1), 1-2. doi: 10.1016/j.pulmoe.2019.08.004
- Boehncke, W. H., & Brembilla, N. C. (2019). Autoreactive T-Lymphocytes in Inflammatory Skin Diseases. *Front. Immunol.*, 10, 1198. doi: 10.3389/fimmu.2019.01198
- Careta, M. F., & Romiti, R. (2015). Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An. Bras. Dermatol.*, 90 (1), 62-73. doi: 10.1590/abd1806-4841.20152890
- Distler, O., & Cozzio, A. (2016). Systemic sclerosis and localized scleroderma: current concepts and novel targets for therapy. *Sem. in Immunopathol.*, 38 (1), 87-95. doi: 10.1007/s00281-015-0551-z
- Du, A. X., Osman, M., & Gniadecki, R. (2020). Use of Extracorporeal Photophoresis in Scleroderma: A Review. *Dermatology*, 236 (2), 105-110. doi: 10.1159/000501591
- Eckes, B., Wang, F., Moizadeh, P., Hunzelmann, N., & Krieg, T. (2017). Pathophysiological Mechanisms in Sclerosing Skin Diseases. *Front Med (Lausanne)*, 4, 120. doi: 10.3389/fmed.2017.00120
- Giuggioli, D., Manfredi, A., Lumetti, F., Colaci, M., & Ferri, C. (2018). Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.*, 2, 155-164. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.020
- Ikko Kajihara, Masatoshi Jinnin, Noritoshi Honda, Katsunari Makino, Takamitsu Makino, Shinichi Masuguchi, ... & Hironobu Ihn (2013). Scleroderma dermal fibroblasts overexpress vascular endothelial growth factor due to autocrine transforming growth factor β signaling. *Mod. Rheumatol.*, 23 (3), 516-524. doi: 10.1007/s10165-012-0698-6
- Mecoli, C. A., & Casciola-Rosen, L. (2018). An update on autoantibodies in scleroderma. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 30 (6), 548-553. doi: 10.1097/BOR.0000000000000550
- Paola Sambo, Silvia Svegliati Baroni, Michele Luchetti, Paolo Paroncini, Stefano Dusi, Guido Orlandini, & Armando Gabrielli (2001). Oxidative Stress in Scleroderma Maintenance of Scleroderma Fibroblast Phenotype by the Constitutive Up-Regulation of Reactive Oxygen Species Generation Through the NADPH Oxidase Complex Pathway. *Arthritis & Rheumatism*, 44 (11), 2653-2664. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200111\)44:11<2653::AID-ART445>3.0.CO;2-1](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200111)44:11<2653::AID-ART445>3.0.CO;2-1)
- Rodriguez-Salgado, P., & Garcia-Romero, M. T. (2019). Morfea: revision practica de su diagnostico, clasificacion y tratamiento. *Gac. Med. Mex.*, 155 (5), 522-531. doi: 10.24875/GMM.18004288
- Shroff, A., Mamalis, A., & Jagdeo, J. (2014). Oxidative Stress and Skin Fibrosis. *Curr. Pathobiol. Rep.*, 2 (4), 257-267. doi: 10.1007/s40139-014-0062-y
- Tolkachjov, S. N., Patel, N. G., & Tollefson, M. M. (2015). Progressive hemifacial atrophy: a review. *Orphanet. J. Rare Dis.*, 10, 39. doi: 10.1186/s13023-015-0250-9
- Torok, K. S., Li, S. C., Jacobe, H. M., Taber, S. F., Stevens, A. M., Zulian, F., & Lu, T. T. (2019). Immunopathogenesis of Pediatric Localized Scleroderma. *Front. Immunol.*, 10, 908. doi: 10.3389/fimmu.2019.00908
- Tsou, P. S., & Sawalha, A. H. (2017). Unfolding the pathogenesis of scleroderma through genomics and epigenomics. *J. Autoimmun.*, 83, 73-94. doi: 10.1016/j.jaut.2017.05.004
- van Caam, A., Vonk, M., van den Hoogen, F., van Lent, P., & van der Kraan, P. (2018). Unraveling SSc Pathophysiology. The Myofibroblast. *Front. Immunol.*, 9, 2452. doi: 10.3389/fimmu.2018.02452
- Wolska-Gawron, K., Bartosinska, J., & Krasowska, D. (2020). MicroRNA in localized scleroderma: a review of literature. *Arch. Dermatol. Res.*, 312 (5), 317-324. doi: 10.1007/s00403-019-01991-0
- Yamamoto, T. (2011). Autoimmune mechanisms of scleroderma and a role of oxidative stress. *Self Nonself.*, 2 (1), 4-10. doi: 10.4161/self.2.1.14058

PATHOGENETIC ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN LOCALIZED SCLERODERMA

Al-Omary Obadeh Mahmoud

Annotation. Localized scleroderma has a progressive, disabling course and complex pathogenetic mechanisms. It is important to

assess the effect of oxidative stress on the content of pro-inflammatory cytokines and the activity of fibrosis. Sources were searched using PubMed and Google Scholar using keywords and abbreviations: Localized scleroderma, pathophysiology, oxidative stress, reactive oxygen species. Search results are processed by methods of survey, system and content analysis. It is set that the basis of the pathogenesis of the disease are three interdependent processes: the defeat of small arterioles and capillaries, immune disorders, excess collagen production by fibroblasts. In Localized scleroderma, there is an increase in the processes of free radical oxidation of lipids with increasing activity of the total oxidative capacity of blood serum. Reactive forms of oxygen (ROS) cause a number of disorders: oxidative damage to DNA, endothelial cells, increased platelet activation with abnormal expression of adhesion molecules and secretion of fibrogenic proinflammatory cytokines. Experimental studies have shown the ability of ROS to enhance the production of TGF- β , collagen and a marker of myofibroblasts - α -SM. The leading role is played by pathological activation of fibroblasts, which leads to the disposition of collagen; inflammation, vasoconstriction and secretion of growth factors develop in parallel. Disorders of collagen formation and the immune system are interrelated at the subcellular and molecular levels. These facts emphasize the relevance of the study of prooxidant and antioxidant systems in localized scleroderma.

Keywords: *Localized scleroderma, oxidative stress, cytokines, fibroblasts, collagen.*