

ЗМІНИ ОКСИДАНТНО-ПРОТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Дана стаття є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів», № держ. реєстрації 0112U003546.

Вступ. Метаболічний синдром (синдром інсулінорезистентності) є важливою медико-соціальною проблемою сучасності, що зумовлена широкою розповсюдженістю захворювання. На сьогодні у 20% відносно здорового населення спостерігаються ознаки метаболічного синдрому (МС), якому належить провідна роль у патогенезі ішемічної хвороби серця – основної причини смертності в більшості розвинутих країн світу. Головними компонентами МС є інсулінорезистентність, абдомінальне ожиріння, гіпертригліцеридемія, знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності та артеріальна гіпертензія [3]. Печінковою маніфестацією МС є розвиток неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) та неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), виникнення яких призводить до розвитку декомпенсації обміну вуглеводів і ліпідів, а відтак суттєво знижує якість життя хворих [1, 2]. В останні роки велика увага приділяється дослідженню ролі оксидативного стресу в індукції різних складових МС, зокрема інсулінорезистентності, ендотеліальної дисфункції, прозапального та протромботичного стану. Накопичено велику кількість даних, що свідчать про існування зв'язку між підвищеним рівнем вільних радикалів та інсулінорезистентністю, яка є не тільки однією з ключових ланок патогенезу ЦД 2 типу, але й основною складовою МС та провідним чинником ризику макросудинної патології [4].

Однією із найнебезпечніших ланок токсичного пошкодження клітин при неконтрольованому утворенні вільних радикалів є окиснювальна модифікація білків (ОМБ). Відомості щодо ролі ОМБ у виникненні та прогресуванні НАСГ на тлі метаболічного синдрому є недостатніми.

Мета дослідження – вивчити особливості окиснювальної модифікації білків у взаємозв'язку з інтенсивністю пероксидного окислення ліпідів та станом захисних протирадикальних систем при неалкогольному стеатогепатиті на тлі метаболічного синдрому з урахуванням його фенотипу.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 128 хворих на неалкогольний стеатогепатит,

асоційований з метаболічним синдромом. При цьому у 48 хворих (I-а група) було наявним класичне поєднання ознак метаболічного синдрому (артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія (ДЛП), абдомінальне ожиріння (АО), порушення толерантності до глюкози (ПТГ) / цукровий діабет 2 типу (ЦД)), у 29 хворих (II-а група) спостерігалися АГ + АО + ПТГ / ЦД 2 типу без дисліпідемії, у 14 хворих (III-я група) НАСГ розвинувся на тлі метаболічного синдрому без ожиріння (АГ + ДЛП + ПТГ / ЦД 2 типу), у 37 хворих (IV-а група) НАСГ перебігав на тлі відсутності порушення толерантності до глюкози (АГ, ДЛП, АО). Контрольну групу (V-а група) склали 34 практично здорових особи (ПЗО).

Інтенсивність окиснювальної модифікації білків у сироватці крові визначали за методом О. С. Дубініної та ін. (1995) у модифікації І. Ф. Мешишена (1998). Принцип методу ґрунтується на реакції взаємодії окиснених амінокислотних залишків білків з 2,4-динітрофенілгідразом з утворенням альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів.

Вміст малонового альдегіду у плазмі крові (МАпл) та еритроцитах (МАер) досліджували за Ю. А. Владимировим, А. І. Арчаковим (1972), рівень ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених триєнів (К/СТ) – за І. А. Волчегорським та ін. (1989). Вміст у крові глутатіону відновленого (ГВ) визначали титраційним методом за О. В. Травіною (1955) у модифікації І. Ф. Мешишена, І. В. Петрової (1983). Вивчали також активність ферментів системи протиоксидантного захисту: глутатіонредуктази (ГР) (КФ 1.6.4.2), глутатіонпероксидази (ГП) (КФ 1.11.1.9) – за І. Ф. Мешишеним (1983), глутатіон-S-трансферази (ГТ) (КФ 2.5.1.18) – за І. Ф. Мешишеним (1987), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) (1.1.1.49) – за А. Kornberg, В. L. Horeker (1955) у модифікації Ю. Л. Захар'їна (1967), каталази (Кт) – за М. А. Корольок та співавт. (1988). Активність ферментів розраховували на 1г НБ. Вміст церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові визначали за методом Ревіна.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою прикладних програм статистичного аналізу із використанням пакету ліцензійних програм «Microsoft Excel 2010» (Microsoft) та «Statistica® 6. 0» (StatSoftInc., США) з використанням дисперсійного аналізу.

Таблиця 1

Показники пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків у крові при неалкогольному стеатогепатиті у хворих з метаболічним синдромом ($M \pm m$)

Показник	Групи обстежених				
	НАСГ + класичний МС (I-а група) n=48	НАСГ + АГ + АО + ПТГ/ЦД 2 типу (II-а група) n=29	НАСГ + АГ + ДЛП + ПТГ/ЦД 2 типу (III-я група) n=14	НАСГ + АГ + ДЛП + АО (IV-а група) n=37	ПЗО n=34
ІПЗ, E_{220} /мл	7,30 ± 0,13*	6,60 ± 0,13*	5,07 ± 0,16*/**/**	4,87 ± 0,20*/**/**	2,69 ± 0,11
ДК, E_{232} /мл	3,88 ± 0,07*	3,78 ± 0,11*	2,35 ± 0,10*/**/**	2,46 ± 0,08*/**/**	1,57 ± 0,09
К/СТ, E_{278} /мл	2,38 ± 0,09*	2,71 ± 0,09*	1,52 ± 0,06*/**/**	1,42 ± 0,06*/**/**	0,85 ± 0,07
МДА в плазмі крові, мкмоль/л	5,83 ± 0,16*	5,62 ± 0,17*	3,95 ± 0,19*/**/**	3,54 ± 0,19*/**/**	2,64 ± 0,15
МДА в еритроцитах, мкмоль/л	12,33 ± 0,20*	11,11 ± 0,30*	9,64 ± 0,28*/**/**	9,04 ± 0,37*/**/**	5,43 ± 0,23
АКДНФГ НХ, ммоль/л, 370 нм	3,66 ± 0,11*	3,13 ± 0,09*	2,87 ± 0,12*/**/**	2,62 ± 0,09*/**/**	1,45 ± 0,13
АКДНФГ ОХ, о. о. г/г білка, 430 нм	26,67 ± 0,76*	24,81 ± 0,70*	19,97 ± 0,73*/**/**	20,09 ± 1,04*/**/**	15,46 ± 0,79

Примітка: * – відмінності вірогідні ($p < 0,001-0,05$) у порівнянні з показниками у ПЗО; ** – відмінності вірогідні ($p < 0,001$) у порівнянні з показниками в I-й групі; *** – відмінності вірогідні ($p < 0,01-0,05$) між показниками в II-й та III-й групах, в II-й та IV-й групах; **** – відмінності вірогідні між показниками в III-й та IV-й групах.

Таблиця 2

Показники протиоксидантного захисту в крові при неалкогольному стеатогепатиті у хворих з метаболічним синдромом ($M \pm m$)

Показник	Групи обстежених				
	НАСГ + класичний МС (I група) n=48	НАСГ + АГ + АО + ПТГ/ЦД 2 типу (II група) n=29	НАСГ + АГ + ДЛП + ПТГ/ЦД 2 типу (III група) n=14	НАСГ + АГ + ДЛП + АО (IV група) n=37	ПЗО n=34
ГВ, ммоль/л	0,59 ± 0,02*	0,64 ± 0,02*	0,70 ± 0,03*/**/**	0,74 ± 0,03*/**/**	0,91 ± 0,03
ГП, нмоль ГВ / 1 г Нв за хв.	232,03 ± 8,10*	213,43 ± 4,60*	207,21 ± 7,26*/**/**	192,51 ± 4,40*/**/**	159,25 ± 5,31
ГТ, нмоль ГВ / 1 г Нв за хв.	158,03 ± 4,04*	148,69 ± 2,94*	149,76 ± 4,67*/**/**	137,61 ± 2,65*/**/**	118,70 ± 6,23
Каталаза, ммоль/г Нв-хв	6,85 ± 0,19*	7,64 ± 0,18*/**	10,06 ± 0,35*/**/**	9,74 ± 0,27*/**/**	14,78 ± 0,36
Церулоплазмін мг/л	271,51 ± 5,70*	253,39 ± 4,71*	201,57 ± 7,48*/**/**	191,36 ± 8,76*/**/**	165,27 ± 7,85
Загальна антиоксидантна властивість крові, %	43,45 ± 2,05*	45,12 ± 3,95*	50,12 ± 3,95*/**/**	53,14 ± 1,52*/**/**	60,68 ± 1,87

Примітка: * – відмінності вірогідні ($p < 0,001-0,05$) у порівнянні з показниками у ПЗО; ** – відмінності вірогідні ($p < 0,001$) у порівнянні з показниками в I-й групі; *** – відмінності вірогідні ($p < 0,01-0,05$) між показниками в II-й та III-й групах, в II-й та IV-й групах; **** – відмінності вірогідні між показниками в III-й та IV-й групах.

Результати досліджень та їх обговорення.

При аналізі результатів дослідження виявлено інтенсифікацію процесів пероксидного окиснення ліпідів у всіх групах хворих (табл. 1). Зокрема, у I-й групі обстежених спостерігалось вірогідне зростання рівнів ІПЗ, ДК, К/СТ, МДАп та МДАер на 171,4%; 147,1%; 180,0%; 120,8% та 127,1%; у II-й групі – на 145,3%; 178,1%; 140,7%; 112,9% та 104,6%; у III-й групі – на 88,5%; 49,7%; 78,8%; 49,6% та 77,5%; у IV-й групі – на 81,0%; 56,7%; 67,1%; 34,1% та 66,5%, відповідно у порівнянні з такими у ПЗО ($p < 0,001$).

При дослідженні ОМБ встановлено вірогідне зростання в порівнянні з ПЗО ($p < 0,05$) рівнів

АКДНФГ НХ та ОХ у хворих на НАСГ, асоційований з МС фенотипу АГ + ДЛП + АО (на 80,7% та 29,9% відповідно), у пацієнтів з НАСГ на тлі МС фенотипу АГ + ДЛП + ПТГ/ЦД 2 типу (на 97,9% та 29,2% відповідно), а також при НАСГ на тлі МС фенотипу АГ + АО + ПТГ/ЦД 2 типу (на 115,9% та 58,5% відповідно) та за НАСГ, асоційованого з МС класичного перебігу (на 152,4% та 72,5% відповідно).

Водночас відмінності між зазначеними показниками інтенсивності ПОЛ та ОМБ у I-й та III-й, I-й та IV-й, II-й та III-й, II-й та IV-й групах були достовірними ($p < 0,05$).

Отже, при НАСГ у хворих з МС виявлено неконтрольоване підсилення процесів пероксидного окиснення ліпідів, що проявляється зростанням вмісту як проміжних, так і кінцевих продуктів ПОЛ, особливо за класичного перебігу МС та МС фенотипу АГ+АО+ПТГ/ЦД 2 типу. У зазначених хворих встановлено також найбільш виражене зростання вмісту альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів нейтрального та основного характеру в сироватці крові порівняно з ПЗО, що є проявом інтенсифікації процесів окиснювальної модифікації білків.

Інтенсифікація процесів ПОЛ і ОМБ супроводжувалася зменшенням рівня глутатіону відновленого та зниженням активності каталази у крові всіх обстежених: на 35,2 % і 53,7 % (у I-й групі); на 29,7 % і 49,5 % (у II-й групі); на 23,1 % і 31,9 % (у III-й групі), та на 18,7 % і 34,1 % (у IV-й групі) відповідно. Аналогічними були зміни загальної антиоксидантної активності крові (**табл. 2**).

Водночас спостерігалось компенсаторне підвищення вмісту церулоплазміну в сироватці крові на 65,5 % (I-а група), на 53,3 % (II-а група), на 18,0 % (III-а група), на 13,6 % (IV-а група). При цьому відмінності між I-ю, II-ю та III-ю, IV-ю групами були достовірними ($p < 0,05$). Водночас зміни зазначених показників (окрім ГВ) були вірогідно більш вираженими ($p < 0,05$) за наявності НАСГ, асоційованого з класичним метаболічним синдромом та метаболічним синдромом без дисліпідемії.

Ймовірно, зазначені зміни пов'язані з пригнічуючим впливом на активність Кт. Істотне зниження вмісту ГВ, можливо, пов'язане з активним його використанням та недостатнім синтезом, насамперед, під впливом ожиріння та інсулінорезистентності.

При дослідженні функціонування системи глутатіону за наявності НАСГ у хворих з МС (**табл. 2**) встановлено, що у обстежених II-ї групи активність ГП підвищувалася в порівнянні з ПЗО на 34 % ($p < 0,05$), у хворих на НАСГ, асоційованих з МС без порушення толерантності до глюкози – на 20,9 % ($p < 0,05$), у пацієнтів з НАСГ, асоційованих з класичним варіантом МС – на 45,7 % ($p < 0,001$), при НАСГ на тлі МС фенотипу АГ+ДЛП+ПТГ/ЦД 2 типу – на 30,1 % ($p < 0,001$). Активність ГТ вірогідно зростає ($p < 0,05$): в II-й групі – на 25,3 %, в IV групі – на 15,9 %, в I групі – на 33,1 %, а в III-й групі – на 26,2 %. При цьому відмінності між зазначеними показниками в I-й, II-й групах

та III-й, IV-й групах були вірогідними ($p < 0,05$) тільки стосовно ГП. Ймовірно, зростання активностей ГП і ГТ у обстежених хворих з поєднаною патологією є компенсаторним, що, в свою чергу, зумовлює більш інтенсивне використання ГВ для знешкодження продуктів ПОЛ.

Отже, при по НАСГ на тлі МС поряд із зростанням вмісту молекулярних продуктів ВРОЛ у крові нами вперше виявлене збільшення рівня білкових карбонільних похідних на тлі низької активності ферментативної ланки протиоксидантної системи, зокрема каталази, а також неферментативної, про що свідчить високий ступінь ініціації металокаталізуєного окиснення білків. Зазначені зміни були істотнішими при НАСГ на тлі класичного МС та МС фенотипу АГ+АО+ПТГ/ЦД 2 типу.

Продукти ВРОЛ здатні пошкоджувати мембрани гепатоцитів, стимулювати розвиток запалення та фіброзу. Але, поряд з цим у більшості пацієнтів НАСГ ніколи не прогресує до стадії запально – некротичних змін і фіброзу. Це дозволяє вважати, що для розвитку НАСГ потрібна дія інших факторів, одними з яких вважається підвищена продукція цитокінів імунокомпетентними клітинами.

Висновки.

1. Суттєвим патогенетичним фактором виникнення неалкогольного стеатогепатиту на тлі метаболічного синдрому є інтенсифікація пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків за зменшення вмісту в крові глутатіону відновленого, загальної антиоксидантної активності крові, активності каталази та компенсаторного зростання вмісту церулоплазміну, активностей глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази.

2. Дисбаланс оксидантно-протиоксидантного гомеостазу найбільш виражений у хворих на неалкогольний стеатогепатит, асоційований з класичним варіантом перебігу метаболічного синдрому та його фенотипом «артеріальна гіпертензія + абдомінальне ожиріння + порушення толерантності до глюкози / цукровий діабет 2 типу».

Перспективи подальших досліджень. Більш детальне вивчення питань розвитку та прогресування неалкогольного стеатогепатиту на тлі метаболічного синдрому та пошук шляхів корекції виявлених порушень за допомогою медикаментозних та немедикаментозних методів лікування.

Література

1. Абрагамович О. Особливості ураження печінки у хворих на метаболічний синдром / О. Абрагамович, З. Заяць, М. Абрагамович // Практична медицина. – 2008. – Т. XIV, №2. – С. 41-45.
2. Егорова Е. Г. Печень и метаболический синдром / Е. Г. Егорова, Л. Ю. Ильченко // Гепатология. – 2005. – №4. – С. 28-34.
3. Кузнецов Н. С. Метаболический синдром: синдром или нозология? / Н. Кузнецов, А. Сюрин, Е. Кириленко // Укр. терапев. ж. – 2010. – №2. – С. 87-93.
4. Ткаченко Е. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению / Е. Ткаченко, Ю. Успенский, Л. Белоусова // Эксперим. и клин. гастроэнтерология. – 2008. – №2. – С. 92-96.

УДК 616. 36-002-06:616-008. 6

ЗМІНИ ОКСИДАНТНО-ПРОТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМУ СТЕАТОГЕПАТИТІ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Шевчук В. В., Федів О. І.

Резюме. Стаття присвячена вивченню особливостей вільнорадикального окислення ліпідів, окиснювальної модифікації білків та протиоксидантного захисту за неалкогольного стеатогепатиту на тлі метаболічного синдрому залежно від його фенотипу. Більш детальне вивчення питань розвитку та прогресування неалкогольного стеатогепатиту на тлі метаболічного синдрому та пошук шляхів корекції виявлених порушень за допомогою медикаментозних та немедикаментозних методів лікування є перспективним напрямком.

Ключові слова: метаболічний синдром, неалкогольний стеатогепатит, оксидантно-протиоксидантний гомеостаз.

УДК 616. 36-002-06:616-008. 6

ИЗМЕНЕНИЯ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОМ СТЕАТОГЕПАТИТЕ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Шевчук В. В., Федив А. И.

Резюме. Стаття посвящена изучению особенностей свободнорадикального окисления липидов, окислительной модификации белков и антиоксидантной защиты при неалкогольном стеатогепатите на фоне метаболического синдрома в зависимости от его фенотипа. Более детальное изучение вопросов развития и прогресса неалкогольного стеатогепатита на фоне метаболического синдрома и поиск путей коррекции выявленных нарушений с помощью медикаментозных и немедикаментозных методов лечения является перспективным направлением.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольный стеатогепатит, окислительно-антиоксидантный гомеостаз.

UDC 616. 36-002-06:616-008. 6

Oxidant-Antioxidant Homeostasis Changes at Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Metabolic Syndrome

Shevchuk V. V., Fediv O. I.

Summary. The article studied peculiarities of oxidative modification of proteins in correlation with the intensity of lipid peroxidation and as antiradical defense systems in nonalcoholic steatohepatitis in patients with metabolic syndrome considering its phenotype.

Metabolic syndrome is an important medical and social problem of our time, due to the wide spread of the disease. At present, 20% more healthy population shows signs of metabolic syndrome, which played a leading role in the pathogenesis of coronary heart disease – the main cause of death in most developed countries. The main components of the metabolic syndrome is insulin resistance, abdominal obesity, hypertriglyceridemia, low level of high-density lipoprotein cholesterol and hypertension. Hepatic manifestation of metabolic syndrome is the development of nonalcoholic hepatic steatosis and nonalcoholic hepatitis steatohepatitis one that promotes the emergence of decompensation of carbohydrate and lipid metabolism, and thus significantly reduces the quality of life of patients.

The study involved 128 patients with nonalcoholic steatohepatitis associated with metabolic syndrome. Thus in 48 patients revealed a classic combination of features of the metabolic syndrome (hypertension, dyslipidemia, abdominal obesity, glucose intolerance / insulin independent diabetes). In 29 patients experienced hypertension + abdominal obesity + glucose intolerance / type 2 diabetes without dyslipidemia. In 14 patients with nonalcoholic steatohepatitis developed against the metabolic syndrome without obesity (hypertension + dyslipidemia + glucose intolerance / type 2 diabetes). In 37 patients with nonalcoholic steatohepatitis developed against the absence of glucose intolerance (hypertension, dyslipidemia, abdominal obesity). The control group consisted of 34 healthy individuals.

Found that a significant pathogenetic factor of nonalcoholic steatohepatitis against metabolic syndrome is the intensification of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins by the decrease in blood reduced glutathione, total antioxidant activity of blood, catalase activity and compensatory growth ceruloplasmin content, activities of glutathione peroxidase and glutathione-S- transferase. An imbalance of oxidant-antioxidant homeostasis are most pronounced in patients with nonalcoholic steatohepatitis associated with classic clinical course of metabolic syndrome and its phenotype «arterial hypertension + abdominal obesity + impaired glucose tolerance / type 2 diabetes»

Key words: metabolic syndrome, nonalcoholic steatohepatitis, oxidative-antioxidative homeostasis.

Рецензент – проф. Пашковська Н. В.

Стаття надійшла 21.08.2013 р.