

УДК 616.36: 616.155–008.1: 577.1]-08-084

О. С. ХухлінаБуковинська державна медична академія,
м. Чернівці**СТАН ОКСИДАНТНО-ПРОТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ТА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ II ТИПУ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ ГЛУТАРГІНОМ**

Ключові слова: хронічний гепатит, цукровий діабет, пероксидне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків, фактори протиоксидантного захисту, еритроцит, глутаргін.

Резюме. У статті викладені результати дослідження інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, факторів протиоксидантного захисту, морфофункціональних властивостей еритроцитів у динаміці лікування глутаргіном хронічного неалкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу. Встановлено, що глутаргін володіє потужними протиоксидантними властивостями, покращує реологічні властивості крові (знижує в'язкість, збільшує здатність до деформації еритроцитів), відновлює чутливість рецепторного апарату еритроцитів до інсуліну.

Вступ

У патогенезі хронічного неалкогольного стеатогепатиту (ХНАСГ), який ускладнює перебіг цукрового діабету 2 (ЦД) типу істотну роль відіграють внутрішньо- та позаклітинний оксидантно-протиоксидантний дисбаланс із переважанням процесів пероксидації структурних ліпідів (ПОЛ) та білків мембран [4, 6], розлади плинності крові внаслідок збільшення її в'язкості, підвищеного агрегатоутворення формених елементів, гіперкоагуляції, гальмування фібринолізу та недостатності факторів протизгортальної системи крові [1, 2], підвищення жорсткості мембран еритроцитів та зниження їх здатності до деформації в капілярному руслі [2, 3]. Тому пошук адекватних способів корекції встановлених порушень є актуальним [5].

Мета дослідження

Вивчити вплив глутаргіну на інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків (ОМБ), стан систем протиоксидантного захисту (ПОЗ), гемо-реологічні параметри (в'язкість, деформабельність) та здатність еритроцитів депонувати інсулін у хворих на хронічний неалкогольний стеатогепатит із супутнім цукровим діабетом 2 типу.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Обстежено 72 хворих на ХНАСГ віком від 37 до 63 років, у тому числі 36 хворих на стеато-

гепатит низької та 36 хворих на стеатогепатит помірної активності. В усіх пацієнтів хронічні ураження печінки перебігали на фоні компенсованого та субкомпенсованого ЦД 2 типу. Діагноз встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, імунологічних) даних, визначення маркерів вірусів гепатиту В, С, D та результатів ультразвукового дослідження. Хворі на хронічний гепатит вірусної та алкогольної етіології в дослідження не включалися. Для порівняння результатів лікування були сформовані дві групи хворих, однорідні за віком, статтю, активністю запального процесу в печінці, ступенем компенсації вуглеводного обміну, тривалістю хвороби. Перша група (основна) – 36 осіб, які, крім засобів традиційної базисної терапії (дієтичне харчування – стіл №5/9, ліпоева кислота, метформін, вітаміни групи В, дезінтоксикаційні засоби), одержували гепатопротектор глутаргін по 50 мл (10 ампул) 4% розчину внутрішньовенно крапельно в 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу впродовж 5 днів з переходом на таблетовану форму глутаргіну по 3 таблетки (750 мг) 3 рази на день упродовж 10 днів. Друга група (контрольна) – 36 осіб, яким проводили адекватну базисну та дезінтоксикаційну терапію з гепатопротектором есесіале Н по 5 мл внутрішньовенно струминно впродовж 5 днів з переходом на ентеральне вживання по 2 капсули 3 рази на день впродовж 10 днів.

Інтенсивність процесів ПОЛ визначали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА), ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених трієнів (КСТ). Інтенсивність ОМБ визначали за вмістом у крові альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів нейтрального (АКДНФГНХ) та основного характеру (АКДНФГОХ). Стан системи ПОЗ вивчали за вмістом у еритроцитах глутатіону відновленого (ГВ), активністю глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), глутатіон-S-трансферази (ГТ), каталази (Кт), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ), мідь-, цинк-супероксиддисмутази (СОД). Морфологічні властивості еритроцитів (Е) вивчали за резистентністю Е до пероксидних впливів (ПРЕ), здатністю до деформації (ІДЕ), відносною в'язкістю Е суспензії (ВВЕС), здатністю до зв'язування та депонування інсуліну.

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Отримані дані та їх аналіз свідчать про те, що під впливом глутаргіну покращання самопочуття, зменшення ознак астенизації, диспептичних і больових проявів у пацієнтів 1-ї групи відмічалося значно раніше (на 4-5 день), ніж у хворих 2-ї групи (з 10-12 дня). Результати впливу глутаргіну на динаміку клінічних та біохімічних показників основного та супутнього захворювань викладено в нашому попередньому повідомленні [6].

При доповненні до комплексної терапії глутаргіном, у хворих на ХНАСГ із супутнім ЦД встановлено суттєве вірогідне зменшення показників вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих основної групи в порівнянні з аналогічними показниками в контролі. Так, вміст МА без ініціації у хворих 1-ї групи зменшився в порівнянні з показником до лікування на 27,4% ($p < 0,05$) проти 15,7% ($p < 0,05$) у контрольній групі. Аналогічні вірогідні зміни спостерігалися при аналізі показників вмісту МА з ініціацією НАДФН2 та аскорбатом ($p < 0,05$), вмісту ІПЗ ($p < 0,05$), ДК ($p < 0,05$), КСТ ($p < 0,05$) у хворих 1-ї групи із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p < 0,05$). У динаміці лікування в хворих 1-ї групи вміст АКДНФГНХ та АКДНФГОХ знизився на 38,3% ($p < 0,05$) та 29,7% ($p < 0,05$) відповідно, у той час як у хворих 2-ї групи – лише на 14,6 ($p < 0,05$) та 11,3% ($p > 0,05$) відповідно. Результати дослідження стану системи АОЗ показали, що під впливом глутаргіну спостерігається більш значне вірогідне зростання вмісту ВГ ($p < 0,05$) та зниження компенсаторно підвищеної активності глутатіонзв'язаних ферментів ГП, ГТ, ГР, ніж у хворих контрольної

групи ($p < 0,05$) із фактичною нормалізацією показників ($p > 0,05$). Активацію ферментів системи глутатіону за ХНАСГ та ЦД можна розглядати як компенсаторний механізм. Проте цього недостатньо для підтримання вмісту ВГ на нормальному рівні. Поясненням цього може бути відсутність необхідної для відновлення глутатіону кількості відновлених еквівалентів, а також підвищена потреба в ГВ за умов наростаючого ендотоксикозу. Опосередкованим свідченням цього є пригнічення активності Г-6-ФДГ, яка є пусковим ферментом пентозофосфатного циклу окиснення вуглеводів як основного джерела відновленої форми НАДФ. Встановлено стимулюючий вплив терапії із залученням глутаргіну на активність Г-6-ФДГ, яка в динаміці зростає більш значно у хворих 1-ї групи ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем ($p < 0,05$). Активність СОД та Кт після лікування вірогідно зросла в обох групах спостереження, проте результати після лікування хворих контрольної групи є вірогідно нижчими від показників основної групи ($p < 0,05$). Застосування глутаргіну значно вплинуло на динаміку показника співвідношення прооксидантної та антиоксидантної активності. Після проведеної традиційної терапії показник МА/СОД зменшився на 24,6% ($p < 0,05$), у той час як у основній групі співвідношення МА/СОД зменшилось на 51,3% ($p < 0,05$), що відрізняється від контролю достатнім ступенем вірогідності ($p < 0,05$) і свідчить про зростання потужності системи протиоксидантного захисту.

Підсилення процесів ПОЛ призводить до розладів рецепторної та бар'єрної функцій мембран Е, ослаблення білок-ліпідної взаємодії та розвитку структурної дезорганізації клітин у цілому. В обстежених хворих до лікування спостерігалось вірогідне зменшення ІДЕ, що супроводжувалось зниженням стійкості мембран Е до пероксидних впливів. Комплексне лікування із залученням глутаргіну хворих на ХНАСГ сприяло вірогідному збільшенню показника ІДЕ після лікування ($p < 0,05$) на відміну від аналогічного показника в контролі, де зміни були невірогідними ($p > 0,05$). Поряд із цим, у 1-й групі було зареєстровано суттєве зниження показника ВВЕС та ПРЕ у динаміці лікування ($p < 0,05$), що не спостерігалось у контролі ($p > 0,05$). До лікування у хворих на ЦД було встановлено значне зниження відсотка Е, що депонують інсулін, зумовлене десенситизацією інсулінових рецепторів за умов гіперінсулінемії. Наслідком проведеної терапії було вірогідне збільшення кількості Е, що депонують інсулін, у хворих обох груп спостереження, однак у хворих 2-ї групи це зростання

склало лише 14,9% ($p < 0,05$), а у хворих 1-ї групи кількість E, здатних зв'язувати та депонувати інсулін, тобто тих, що набули чутливості до інсуліну, зріс на 55,3% ($p < 0,05$). Отже, наведені вище дані свідчать, що препарат глутаргін володіє протиоксидантною активністю, сприяє нормалізації інтенсивності процесів ПОД, відновленню оптимальної активності ферментів ПОЗ та вмісту ГВ у сироватці крові, позитивно впливає на процеси мікроциркуляції в хворих із поєднаним перебігом ХНАСГ та ЦД. На нашу думку, встановлені потужні протиоксидантні властивості глутаргіну зумовлені наявністю в молекулі глутамінової кислоти, яка є одним із інгредієнтів біосинтезу ГВ (гама-L-глутаміл-L-цистеїл-гліцин), який є потужним агентом протиоксидантного захисту клітини [6]. Поповнення виснаженого пулу ГВ при ХНАСГ та ЦД шляхом введення субстратів та стимуляції його біосинтезу *de novo*, а також нормалізація активності ГР з метою перегворення глутатіону в активний щодо кон'югації стан, можливі при застосуванні глутаргіну. Завдяки протиоксидантним властивостям глутаргіну знижується чутливість мембран E до пероксидного гемолізу, підвищується їх здатність до деформації під час проходження через капіляр. У хворих на ЦД виявлена підвищена здатність E до агрегації, що, можливо, пов'язано із дефіцитом антиагрегантного ефекту глікозильованого альбуміну [3] та високим ступенем ендотеліальної дисфункції (зниження секретії антиагрегантних субстанцій). Нормалізація реологічних властивостей крові під впливом глутаргіну зменшує загрозу розвитку судинних ускладнень у хворих на ЦД.

Висновки

Глутаргін (ФК „Здоров'я”, м. Харків) володіє потужними протиоксидантними властивостями, сприяє нормалізації інтенсивності процесів пероксидації ліпідів та окиснювальної модифікації білків, відновленню оптимальної активності ферментів протирадикального захисту та вмісту відновленого глутатіону в еритроцитах, покращує реологічні властивості крові: знижує в'язкість, збільшує здатність еритроцитів до деформації, відновлює здатність еритроцитів зв'язувати та депонувати інсулін у хворих із поєднаним перебігом хронічного неалкогольного стеатогепатиту та цукрового діабету 2 типу.

Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень стане вивчення ймовірного впливу глутаргіну на ступінь периферичної інсулінорезистентності тканин.

Література. 1. Балуда В.П. Физиология системы гемостаза. – М.: Медицина. 1995. – 293с. 2. Бондарь Т.П., Козинец Г.И. Морфофункциональное состояние эритроцитов периферической крови при поздних сосудистых осложнениях сахарного диабета типа 2 // Клини. лаб. диагност. – 2002. – №12. – С.22–34. 3. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення. шляхи корекції / М.Ю.Коломосць, М.В.Шаплавський, Г.І.Мардар, Т.Я.Чурсіна. – Чернівці, 1998. – 240с. 4. Пасишвили Л.М., Бобро Л.П., Шаткин Е.В. Варианты поражения гепатобилиарной системы у больных сахарным диабетом // Врач. практика. – 2002. – №1. – С.36–38. 5. Хворостинка В.М., Мойсєєнко Т.А., Москаленко О.І. Лікування жирової дистрофії печінки у хворих на цукровий діабет 1-го типу // Врач. практика. – 2002. – №1. – С.43–46. 6. Хухліна О.С. Досвід застосування глутаргіну в комплексній терапії хронічного гепатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – №3 (13). – С.56–59.

СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНО-ПРОТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ГЛУТАРГИНОМ

О. С. Хухлина

Резюме. В статье изложены результаты исследования интенсивности перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков, факторов антиоксидантной защиты, морфофункциональных свойств эритроцитов в динамике лечения глутаргином хронического неалкогольного стеатогепатита у больных сахарным диабетом 2 типа. Установлено, что глутаргин обладает мощными противоксидантными свойствами, улучшает реологические свойства крови (снижает вязкость, увеличивает способность эритроцитов к деформации), возобновляет чувствительность инсулиновых рецепторов эритроцитов.

Ключевые слова: хронический гепатит, сахарный диабет, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, факторы противоксидантной защиты, эритроцит, глутаргин.

THE STATE OF OXIDATIVE-ANTIOXIDATIVE HOMEOSTASIS AND ERYTHROCYTIC MORPHOFUNCTIONAL PROPERTIES AT PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS IN DYNAMICS OF TREATMENT WITH GLUTARGIN

O. S. Khukhlina

Abstract. The results of research of intensity of lipid peroxidation, protein oxidative modification, factors of antiradical defence, erythrocytic morphofunctional properties in the dynamics of treatment with glutargin chronic nonalcoholic steatohepatitis at patients with diabetes mellitus of a type 2 are expounded in this article. It has been established, that glutargin owns powerful antioxidative properties, improves blood rheological properties (lowers viscosity, multiplies a capacity for deformation of the red cells), proceeds the sensitiveness of red cells receptors to insulin.

Key words: chronic hepatitis, diabetes mellitus, lipid peroxidation, protein oxidative modification, factors of antiradical defence, red cells, glutargin.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. 2004. – Vol.3, №1. – P.86–88.

Надійшла до редакції 12.01.2004