

УДК 616.33/.342-002.44:616.379-008.64]:616.15

О.Ю. Оліник

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ У ХВОРИХ НА ПЕПТИЧНУ ВИРАЗКУ ШЛУНКА ТА ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ, ПОЄДНАНУ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У роботі вивчено показники окиснювальної модифікації білків у крові та слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки. Виявлено, що у хворих на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом, інтенсифікація процесів окиснювальної модифікації білків супроводжується підсиленням процесів

необмеженого протеолізу. Встановлено, що квінаприл сприяє зменшенню дисбалансу між процесами синтезу та оксидації протеїнів.

Ключові слова: пептична виразка, цукровий діабет, окисна модифікація білків, квінаприл.

Вступ. Відомо, що адаптивний або патологічний процес супроводжується утворенням активних форм кисню [2, 5]. В умовах окисного стресу активно відбуваються процеси пероксидації білків, що зрештою призводить до втрати їх біологічної активності та продукції нових антигенів, які негативно впливають на імунну відповідь [4, 6]. Оксидація білків є нормальним функціональним процесом, з яким пов'язані життєво важливі функції. Підвищення рівня продуктів окиснювальної модифікації білків (ОМБ) є результатом порушення рівноваги між процесами, що регулюють синтез та оксидацію протеїнів, і зменшення активності протеаз, які селективно розщеплюють окисдовані форми білків. ОМБ може включати пряму фрагментацію білків або викликати їх денатурацію з частковою або повною втратою функцій [1]. Такі зміни призводять до зниження адаптаційних процесів організму в цілому, що сприяє розвитку патологічних станів.

Дослідженню окиснювальної модифікації білків присвячено чимало робіт [3], проте недостатньо висвітлена роль цієї системи в перебігу пептичної виразки (ПВ), поєднаної з цукровим діабетом (ЦД), не вивчено способи її корекції.

Мета дослідження. Вивчити стан окиснювальної модифікації білків у хворих на ПВ шлунка (антрального відділу) та дванадцятипалої кишки (ДПК), поєднану з ЦД, у динаміці лікування інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (і-АПФ) квінаприлу.

Матеріал і методи. Обстежено 115 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в обласному ендокринологічному диспансері та гастроентерологічному відділенні обласної клінічної лікарні м. Чернівці, віком від 25 до 65 років (у середньому 48 років). Середня тривалість ПВ становила 5 років. Середня тривалість ЦД 5 років. Тривалість поєднаного перебігу 3 роки. I група складалась з 39 хворих на ПВ шлунка та ДПК, Нр-асоційовану. До II групи увійшли 39 хворих на ЦД. III групу склали 37 хворих на ПВ шлунка та ДПК, Нр-асоційовану, поєднану з ЦД. Контрольна група складалась з 20 практично здорових осіб (ПЗО) (без клінічно, біохімічно та інструментально підтверджених діагнозів ПВ та ЦД). У дослідженні взяли участь 54 жінки та 81 чоловік.

Досліджували вміст продуктів ОМБ – альдегід- і кетондинітрофенілгидразонів (АКДНФГ) нейтрального (НХ) та основного характеру (ОХ) – у сироватці крові (Дубініна О.Ю. та ін., 1995, у модифікації Мещишена І.Ф., 1998), Отримані біоптати слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки забарвлювали за Мікель-Кальво для оцінки ОМБ в епітеліоцитах СОШ. Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою програми STATISTICA 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз отриманих даних ОМБ (табл. 1) показав, що при ізольованому перебігу ПВ та ЦД спостерігається суттєве збільшення вмісту альдегід- і кетондинітрофенілгидразонів нейтрального (АКДНФГНХ) та основного характеру (АКДНФГОХ) у крові ($p < 0,05$), що свідчить про інтенсифікацію окиснювальної модифікації білків. За наявності ЦД у хворих на ПВ зазначені зміни були істотнішими ($p < 0,05$). Оцінюючи процеси необмеженого протеолізу у крові хворих на ПВ, слід відзначити вірогідне підвищення протеолізу дрібнодисперсних білків, великодисперсних білків та колагену порівняно зі здоровими особами ($p < 0,05$). Найбільш виражені зміни протеолітичної активності плазми крові виявлені у пацієнтів III групи ($p < 0,05$).

Перебіг ПВ шлунка та ДПК на тлі ЦД характеризувався значним підсиленням катаболічних процесів, що підтверджувалося вираженим підвищенням інтенсивності процесів необмеженого протеолізу.

Цікавими є виявлені нами кореляційні зв'язки між показниками окиснювальної модифікації білків та необмеженого протеолізу в хворих на ПВ, поєднану з ЦД. Встановлено, що вміст АКДНФГ НХ та АКДНФП ОХ у крові хворих на ПВ, поєднану з ЦД, прямо корелює з лізісом азоальбуміну та лізісом азоколу. Отже, підсилення процесів окиснювальної модифікації білків стимулює необмежений протеоліз у плазмі крові, що може сприяти усуненню надлишку оксидативно модифікованих білків у плазмі крові на початку та виснаженню системи компенсації зі зворотним ефектом – накопиченням ОМБ, що є одним із механізмів прогресування ПВ, зокрема при ЦД.

Таблиця 1

Показники окиснювальної модифікації білків та протеолітичної активності крові у хворих на пептичну виразку та цукровий діабет (M±m)

Показники	ПЗО n=20	Група I n=39	Група II n=39	Група III n=37
АКДФГ нейтр.х-ру, ммоль/г білка, E370	1,89±0,04	2,52±0,09*	2,82±0,10 */**	3,38±0,17 */**/**
АКДФГ осн. х-ру, о.о.г./г білка, E430	12,26±0,39	18,29±0,74*	20,98±0,01 */**	25,85±1,79 */**/**
Азоальбумін, мл/год	2,89±0,02	4,55±0,08*	6,13±0,08 */**	6,35±0,07 */**/**
Азоказеїн, мл/год	2,92±0,1	4,66±0,11*	6,37±0,07 */**	6,59±0,07 */**/**
Азокол, мл/год	0,65±0,05	1,19±0,02*	1,12±0,05 */**	1,28±0,02 */**

Примітка. * зміни достовірні порівняно з показниками у ПЗО (p<0,05); ** зміни достовірні порівняно з показниками хворих на ПВ (p<0,05); *** зміни достовірні порівняно з показниками хворих на ЦД (p<0,05)

Таблиця 2

Показники ОМБ у слизовій оболонці шлунка у хворих на пептичну виразку та цукровий діабет (M±m)

Показники	Група I n=39	Група II n=39	Група III n=37
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,14±0,017	1,22±0,032*	1,38±0,051*
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі покривного епітелію	0,97±0,031	1,09±0,021*	1,16±0,022*/**
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі слизистих клітин	1,14±0,029	1,24±0,041*	1,37±0,050*/**

Примітка. * зміни достовірні порівняно з показниками хворих на ПВ (p < 0,05); ** зміни достовірні порівняно з показниками хворих на ЦД (p<0,05)

Таблиця 3

Показники окиснювальної модифікації білків та процесів необмеженого протеолізу у хворих на пептичну виразку шлунка та ДПК, поєднану з цукровим діабетом у динаміці лікування (M±m)

Показники	ПЗО n=20	Група IIIa n=12		Група IIIб n=13	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
АКДФГ нейтр.х-ру, ммоль/г білка, E370	1,89±0,04	3,37±0,17	2,42±0,09*/**	3,35±0,20	1,95±0,15**/ ***
АКДФГ осн. х-ру, о.о.г./г білка, E430	12,26±0,39	24,65±1,79*	23,84±2,71*	25,96±1,55*	13,43±0,56**/ ***
Азоальбумін, мл/год	2,89±0,02	6,33±0,17*	4,32±0,17*/**	6,37±0,06*	3,37±0,05*/**/ ***
Азоказеїн, мл/год	2,92±0,1	6,55±0,12*	4,53±0,12*/**	6,52±0,11*	3,21±0,11**/ ***
Азокол, мл/год	0,65±0,05	1,26±0,03*	1,01±0,03*/**	1,32±0,05*	0,69±0,05**/ ***

Примітка. * зміни достовірні порівняно з показниками у ПЗО (p<0,05); ** зміни достовірні порівняно з показниками у підгрупі до та після лікування (p<0,05); *** зміни достовірні порівняно з показниками у підгрупі IIIa після лікування (p<0,05)

Проведено також гістохімічні дослідження в біоптатах шлунка та ДПК для оцінки процесів ОМБ за методикою забарвлення гістологічних зрізів бромфеноловим синім за Мікель-Кальво (для оцінки ОМБ у окремих епітеліальних клітинах СОШ та СОДПК).

Показники, які характеризують ОМБ у різних структурних елементах СОШ, надані у табл. 2. Згідно з наведеними даними, найвищий рівень ОМБ у цитоплазмі ендотеліоцитів, покривного епітелію та слизистих клітин спостерігався в основній групі дослідження (рис. 1), найменший –

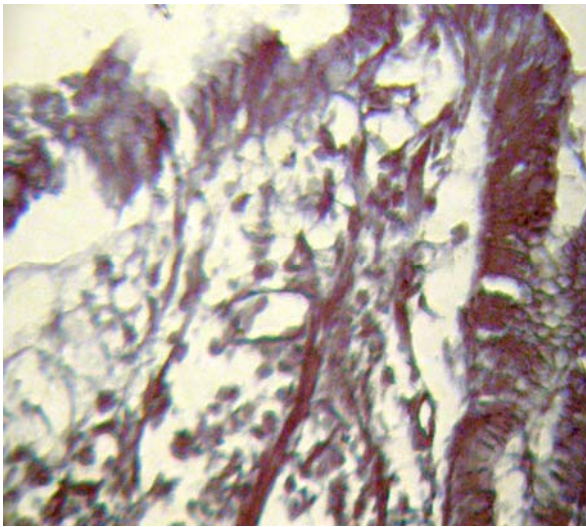


Рис. 1. Слизова оболонка шлунка у хворого на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом. Гістохімічна методика с бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об. 40^x. Ок.10^x

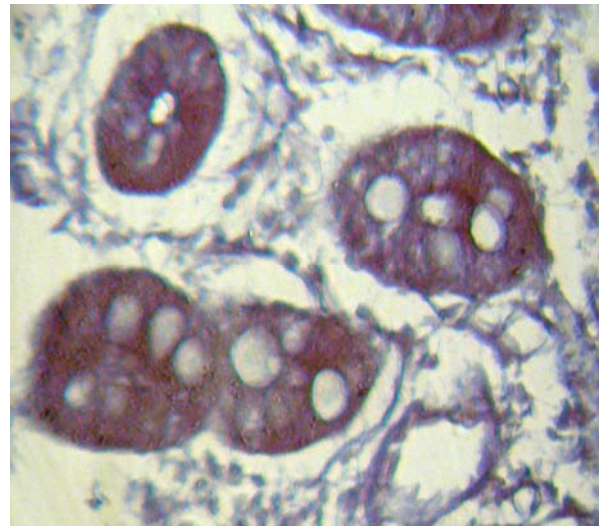


Рис. 2. Слизова оболонка ДПК у хворого на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом. Гістохімічна методика с бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об. 40^x. Ок.10^x

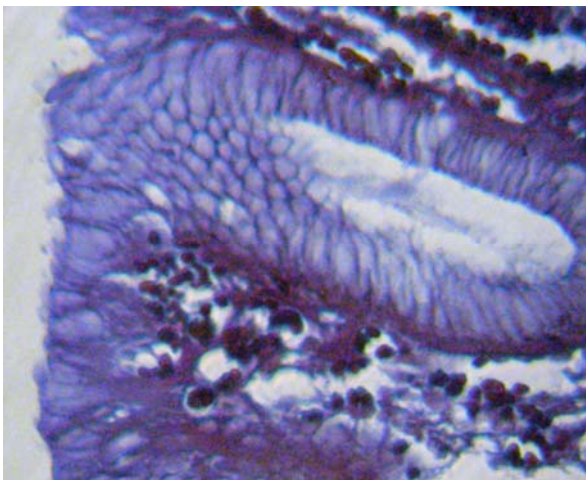


Рис. 3. Слизова оболонка шлунка у хворого на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом, після лікування з включенням квінаприлу. Гістохімічна методика с бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об. 40^x. Ок.10^x

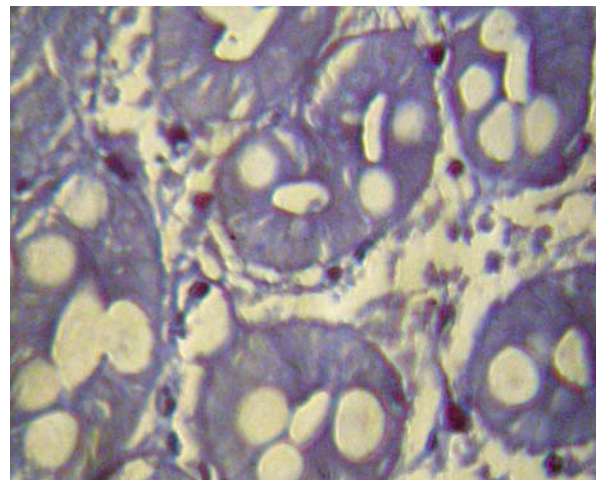


Рис. 4. Слизова оболонка ДПК у хворого на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом, після лікування з включенням квінаприлу. Гістохімічна методика с бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об. 40^x. Ок.10^x

при ПВ, проміжні величини встановлені для ЦД ($p < 0,05$).

У різних структурних елементах слизової оболонки ДПК найвищий рівень ОМБ у цитоплазмі ендотеліоцитів, ентероцитів та клітин брунеровських залоз спостерігався в основній групі дослідження (рис. 2), найменший – при ПВ, проміжні величини встановлені для ЦД. Тобто, відмічена та ж сама закономірність, що була характерна і для СОШ.

Основну групу в процесі лікування нами було розподілено на дві підгрупи: ПІА – хворі отримували базисну терапію (рабепразол – 20 мг двічі на день, амоксицилін – 1000 мг двічі на день протягом 14 днів та пероральні цукрознижувальні або інсулін у адекватній дозі), ПІБ – на тлі базисного лікування хворим було призначено препарат квінаприлу в дозі 2,5 мг 1 раз на добу вранці під контролем гемодинамічних показників упродовж

одного тижня, з переходом на 5 мг 1 раз на добу вранці впродовж трьох тижнів.

Згідно з отриманими даними (табл.3), виявлено зниження АКДФГ основного та нейтрального характеру після лікування у всіх групах обстежених, проте найістотніші зміни спостерігались у пацієнтів групи ПІБ (в 1,7 раза та 1,9 раза відповідно) ($p < 0,05$). Також встановлено зниження лізису низько- та високомолекулярних білків та колагенолітичної активності крові у динаміці лікування ($p < 0,05$).

Аналізуючи показники ОМБ, у слизовій оболонці шлунка виявлено, що застосовані методи лікування виявили позитивний ефект щодо зниження інтенсивності ОМБ у всіх вивчених структурах СОШ. Водночас ефект від застосування квінаприлу на ОМБ у всіх структурах СОШ був кращим за базисне лікування ($p < 0,05$). Щодо покритого епітелію, застосування квінаприлу було найефективнішим (в 1,2 раза порівняно з базисною терапією, $p < 0,05$) (рис. 3).

Показники ОМБ у слизовій оболонці ДПК покращились у всіх вивчених клітинах – ендотеліоцитах, ентероцитах, епітелії брунеровських залоз під впливом застосованого лікування. Однак застосування квінаприлу було ефективнішим порівняно з базисним лікуванням ($p < 0,05$). Коефіцієнт R/V у цитоплазмі ентероцитів у групі ІІБ знизився в 1,2 раза краще, ніж у групі ІІа, $p < 0,05$ (рис. 4).

Отже, квінаприл найкраще поліпшує процеси ОМБ у поверхнево розташованих клітинах – покривному епітелії СОШ та ентероцитах слизової оболонки ДПК, ймовірно опосередковано за рахунок корекції функції ендотелію.

Висновки

1. Пептична виразка та цукровий діабет походять із синдромом «взаємного обтяження», що проявляється вираженою активацією процесів окиснювальної модифікації білків (у плазмі крові та слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки).

2. Інтенсифікація процесів окиснювальної модифікації білків у хворих на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом, супроводжується підсиленням процесів необмеженого протеолізу.

3. Застосування на тлі антигелікобактерної терапії препарату і-АПФ квінаприлу сприяє зменшенню процесів окиснювальної модифікації біл-

ків у хворих на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом.

Перспективи подальших досліджень. Додільно вивчити вплив запропонованого лікування на інші патогенетичні ланки поєданого перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом.

Література

1. Козовый Р.В. Показатели окислительной модификации белков сыворотки крови и активности ферментов глутатионовой системы у долгожителей Прикарпатья / Р.В. Козовый, Г.М. Эрстенюк // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 2. – С. 77-81.
2. Нетюхайло Л.Г. Активні форми кисню (огляд літератури) / Л.Г. Нетюхайло, С.В. Харченко // *Young Scientist*. – 2014. – № 9 (12). – С. 131-135.
3. Ступницька Г.Я. Хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння та оксидативний стрес / Г.Я. Ступницька, О.І. Федів // *Бук. мед. вісник*. – 2013. – Т. 17, № 3 (2 ч.). – С. 181-183.
4. Hopps E. Protein oxidation in metabolic syndrome / E. Hopps, G. Caimi // *Clin. Invest. Med.* – 2013. – Vol. 36, № 1. – P. E1-E8.
5. Relationships between Inflammation, Adiponectin, and Oxidative Stress in Metabolic Syndrome / Shu-Ju Chen, Chi-Hua Yen, Yi-Chia Huang [et al.] // *PLOS ONE*. – 2012. – Vol. 7, № 9. – P. 45693. Doi:10.1371/journal.pone.0045693.
6. Zhiyou Cai. Proten Oxidative Modifications: Beneficial Roles in Disease and Health / Cai Zhiyou, Yan Liang-Jun // *J. Biochem. Pharmacol. Res.* – 2013. – Vol. 1, № 1. – P. 15-26.

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ, СОЧЕТАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

О.Ю. Олинык

Резюме. В работе изучены показатели окислительной модификации белков в крови и слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки. Выявлено, что у больных с пептической язвой, сочетанной с сахарным диабетом, интенсификация процессов окислительной модификации белков сопровождается усилением процессов неограниченного протеолиза. Установлено, что квинаприл способствует уменьшению дисбаланса между процессами синтеза и окисления белков.

Ключевые слова: язвенная болезнь, сахарный диабет, окислительная модификация белков, квинаприл.

CORRECTION OF OXIDATIVE PROTEINS MODIFICATION IN PATIENTS WITH PEPTIC ULCERS OF THE STOMACH AND DUODENUM, COMBINED WITH DIABETES MELLITUS

O. Yu. Olinyk

Abstract. The indicators of oxidative proteins modification in the blood and mucous layer of the stomach and duodenum were studied. In patients with peptic ulcer, combined with diabetes mellitus, intensification of processes of oxidative proteins modification accompanied by amplification process of the unlimited proteolysis was found. It was established that quinapril reduces the imbalance between the processes of synthesis and oxidation of proteins.

Key words: peptic ulcer, diabetes mellitus, oxidative proteins modification, quinapril.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 2 (74). – P. 145-148

Надійшла до редакції 11.03.2015 року