

физиол. в експерим. терапия. – 1991. - №4. – С. 57-59. 11. *Ходоровський Г.І.* Механізми першо-гуморальної взаємодії: Актова промова. – Чернівці: Медакадемія, 2003. – 28 с. 12. *Эндокринология*. Пер. с англ. / Под ред. Н. Лавина. – М.: Практика, 1999. – 1128 с. 13. *Altered monoamine metabolism in caudate-putamen of iron-deficient rats / Beard J.L., Chen Q., Connor J., Jones B.C. // Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1994. – Vol. 48. – P. 621-624. 14. *Beard J., Tobin B., Green W.* Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficient anemic rats // *J. Nutr.* – 1989. – Vol. 119, N5. – P. 772-778. 15. *Beard J.L.* Neuroendocrine alterations in iron deficiency // *Prog. Food. Nutr. Sci.* – 1990. – Vol. 14. – P. 45-82. 16. *Beard J.L., Borel M.J., Derr J.* Impaired thermoregulation and thyroid function in iron-deficiency anemia // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1990. – Vol. 52. – P. 813-819. 17. *In vitro* effects of thyroxine on the mechanical properties of erythrocytes / Baskurt O.K., Levi E., Temizer A., Ozer D. et al. // *Life Sci.* – 1990. – Vol. 46. – P. 1471-1477. 18. *Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism / Dunlas L.H., Papanastasiou L., Mantzou E., Koutras D.A. // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1999. – Vol. 107. – P. 356-360. 19. *Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats / Hess S.Y., Zimmermann M.B., Arnold M., Langhans W. et al. // J. Nutr.* – 2002. – Vol. 132. – P. 1951-1955. 20. *Erikson K.M., Jones B.C., Beard J.L.* Iron Deficiency Alters Dopamine Transporter Functioning in Rat Striatum // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130. – P. 2831-2837. 21. *Frewin R., Henson A., Provan D.* Iron deficiency anaemia // *BMJ.* – 1997. – Vol. 314. – P. 360-363. 22. *Hallberg L., Asp N.G.* Iron nutrition in Health and Disease. – London: Ed. John Libbey, 1996. – 364 p. 23. *Leedman P.J., Stein A.R., Chin W.W.* et al. Thyroid Hormone Modulates the Interaction between Iron Regulatory Proteins and the Ferritin mRNA Iron-responsive Element // *J. Biol. Chem.* – 1996. – Vol. 271. – P. 12017 - 12023. 24. *Nelson C., Erikson K., Pinero D.J.* In vivo dopamine metabolism is altered in iron-deficient anemic rats // *J. Nutr.* – 1997. – Vol. 127. – P. 2282-2288. 25. *Plasma Thyroid Hormone Kinetics Are Altered in Iron-Deficient Rats / Beard J.L., Brigham D.E., Kelley S.K., Green M.H. // J. Nutr.* – 1998. – Vol. 128. – P. 1401-1408. 26. *Sainteny F., Larras-Regard E., Frindel E.* Thyroid hormones induce hemopoietic pluripotent stem cell differentiation toward erythropoiesis through the production of pluripoietin-like factors // *Exp. Cell. Res.* – 1990. – Vol. 187. – P. 174-176. 27. *Smith S.M., Johnson P.E., Lukaski H.C.* In vitro hepatic thyroid hormone deiodination in iron-deficient rats: effect of dietary fat // *Life Sci.* – 1993. – Vol. 53. – P. 603-609. 28. *Sullivan P.S., McDonald T.P.* Thyroxine suppresses thrombocytopoiesis and stimulates erythropoiesis in mice // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1992. – Vol. 201 – P. 271-277. 29. *The thyroid hormone receptor functions as a ligand-operated developmental switch between proliferation and differentiation of erythroid progenitors / Bauer A., Mikulits W., Lagger G., Stengl G. et al. // The EMBO Journ.* – 1998. – Vol. 17. – P. 4291-4303. 30. *Torti F.M., Torti S.F.* Regulation of ferritin genes and protein // *Blood.* – 2002. – Vol. 99. – P. 3505 – 3516.

HYPOTHESIS OF FERRO-DEPENDENT THYROID HYPOFUNCTION AND THE FORMATION OF THE "VICIOUS CIRCLE" IN IRON DEFICIENCY ANEMIAS

M. Yu. Kolomoiiets, V.M. Khodorovskiy

Abstract. The research deals with modern conceptions regarding the functional condition of the thyroid gland under conditions of iron-deficiency states. The authors have analyzed the information pertaining to the effects of iron deficiency on the biosynthesis of the thyroid hormones with suggestions as to the formation of a vicious circle at that.

Key words: thyroid gland, thyroid hormones, iron deficiency.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)
Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol. 8, №4. – P. 145-148
Надійшла до редакції 24.09.2004 року

УДК 616.33:616:149-008.341.1

Н.М.Паліброда, О.І.Федів

ДЕЯКІ МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ ПОРТАЛЬНОЇ ГАСТРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Кафедра госпітальної терапії, клінічної фармакології
та професійних хвороб (зав. – проф. М.Ю. Коломоєць)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. При обстеженні 32 хворих на цироз печінки встановлено, що неконтрольоване підвищення інтенсивності окиснювальної модифікації білків та пероксидного окиснення ліпідів є суттєвим фактором виникнення портальної гастропатії при цирозі печінки.

Ключові слова: окиснювальна модифікація білків, пероксидне окиснення ліпідів, портальна гастропатія, цироз печінки.

© Н.М.Паліброда, О.І.Федів, 2004

Вступ. Наявність портальної гіпертензії при цирозі печінки є передумовою розвитку портальної гастропатії (ПГ) у 50-80% хворих [5]. Слизова оболонка шлунка (СОШ) при ПГ характеризується численними порушеннями: послабленням захисного слизового бар'єра, зменшеною оксигенацією, підвищеною чутливістю до пошкоджень, спричинених алкоголем, аспірином та іншими шкідливими чинниками [8], що, у свою чергу, може призводити до появи ерозій та гепатогенних виразок. Крім того, зазначена патологія є однією з причин шлунково-кишкових кровотеч із верхніх відділів травного каналу в пацієнтів із портальною гіпертензією (25-90% залежно від тяжкості) [9,12]. Незважаючи на наявність визначення поняття і класифікації ПГ за тяжкістю [7], залишається предметом дискусії, чи є дана патологія окремою нозологічною одиницею. Тенденція до постійного зростання захворюваності, зокрема серед осіб працездатного віку, тяжкість перебігу та ускладнень, що призводять до значного зниження і втрати працездатності, зумовлюють велике соціально-економічне значення цієї проблеми.

У. Mizukami, Н. Sakaue наголошують, що ураження шлунка і дванадцятипалої кишки є розповсюдженим ускладненням у хворих на ЦП [1,10]. Частина дослідників [5] вважає, що безпосередньою причиною цього захворювання є хронічне збільшення тиску в портальній судинній системі.

Етіологія ПГ досліджувалася також з точки зору захисних і агресивних факторів. Одним із чинників змін СОШ при ПГ може бути дуодено-гастральний рефлюкс, зменшення рівня фосфоліпідів у СОШ. Щодо агресивних факторів існує багато повідомлень про знижену секрецію хлористоводневої кислоти при ЦП, але за наявності виразки спостерігалася тенденція до збільшення кислотопродукції. Не можна виключити залучення в патологічний процес гуморальних факторів, зокрема наявність високого рівня гастрину і гістаміну в плазмі крові або зменшення вмісту простагландину E₂ у СОШ [11].

Однак роль порушень окислительно-протиокислительної ланки гомеостазу у патогенезі портальної гастропатії залишається не до кінця з'ясованою.

Мета дослідження. Вивчити механізми виникнення та прогресування портальної гастропатії при цирозі печінки на підставі дослідження інтенсивності процесів окиснювальної модифікації білків та пероксидного окиснення ліпідів.

Матеріал і методи. Обстежено 32 хворих на цироз печінки та 19 практично здорових осіб. Серед обстежених пацієнтів було 20 чоловіків (62,5%) та 12 жінок (37,5%) віком від 21 до 73 років. За статевим складом між групами хворих і практично здорових осіб суттєвої різниці не було. У 9 пацієнтів цироз печінки проходив без портальної гастропатії. У 23 обстежених основне захворювання супроводжувалося портальною гастропатією.

Як критерій для постановки діагнозу "портальна гастропатія" використовували класифікацію Нового Італійського Ендоскопічного Клубу (New Italian Endoscopic Club), виділяючи 4 типи ураження, залежно від ступеня тяжкості: мозаїчноподібна картина (mosaik-like pattern); червоні крапкові ураження (red point lesions); вишнево-червоні плями (cherry red spots); темно-коричневі плями (black-brown spots). ПГ розцінювали як помірну (мозаїчноподібна картина) або важку (інші форми) [7].

Інтенсивність окиснювальної модифікації білків у сироватці крові визначали за методом О.Ю.Дубініної та співавт. в модифікації І.Ф.Мешишена [6]. Вміст у крові малонового альдегіду – МА (без ініціації, а також з ініціацією НАДФН₂, аскорбатом) визначали за методом Ю.А. Владмирова, А.І. Арчакова [9], молекулярних продуктів пероксидного окиснення ліпідів - ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ) у сполуках; дієнових кон'югатів (ДК); кетодієнів (КД) та спряжених триєнів (СТ) – за І.А. Волчегорським і співавт. [10]. Вміст молекул середньої маси (МСМ) в сироватці крові визначали за методом Н.І. Габрієлян і співавт. [14].

Статистична обробка результатів дослідження проведена на РС IBM 586 за допомогою програми "STATISTICA 6.0".

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз результатів проведених досліджень свідчить (табл.), що в перебігу пероксидних процесів у крові хворих на ЦП, залежно від наявності портальної гастропатії, спостерігаються істотні відмінності.

Згідно з отриманими даними, у сироватці крові хворих на ЦП без портальної гастропатії відмічається вірогідне зростання вмісту альдегід та кетондинітрофенілгідразонів нейтрального (НХ) та основного характеру (ОХ) порівняно з віковою нормою у 2,4 раза та 1,8 раза відповідно (p<0,001). У хворих на ЦП з ПГ вміст 2,4-динітрофенілгідразонів відповідно збільшувався у 3,1 раза та 2,2 раза (p<0,001). У хворих 3-ї групи спостерігається вірогідне збільшення вмісту АКДНФГ НХ на 25,8% (p<0,05) у порівнянні з таким у 2-й групі пацієнтів, що може свідчити про накопичення оксида-

Вміст молекулярних продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів, альдегід- і кетондинітрофенілгідрозонів основного характеру, молекул середньої маси в крові при портальній гастропатії у хворих на цироз печінки ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених		
	Практично здорові особи (1-ша група) n = 19	Хворі на цироз печінки без портальної гастропатії (2-га група) n = 9	Хворі на цироз печінки з портальною гастропатією (3-тя група) n = 23
Альдегід- і кетондинітрофенілгідрозони нейтрального характеру, ммоль/г білка	1,37±0,05	3,33±0,08*	4,19±0,20*/**
Альдегід- і кетондинітрофенілгідрозони основного характеру, о.о.г./г білка	14,20±0,54	25,68±0,62*	30,79±1,94*
Ізольовані подвійні зв'язки, E ₂₂₀ /мл	2,57±0,13	5,85±0,38*	7,56±0,65*
Дієнові коп'югати, E ₂₃₂ /мл	1,50±0,09	3,68±0,17*	4,16±0,39*
Кетодієти та спряжені триєти, E ₂₇₈ /мл	0,89±0,07	1,48±0,09*	2,76±0,25*/**
Малоновий альдегід (без ініціації), мкмоль/л	3,89±0,17	5,93±0,32*	7,48±0,36*/**
Малоновий альдегід (з ініціацією НАДФН ₂), мкмоль/л	7,09±0,24	9,56±0,68*	11,45±0,56*
Малоновий альдегід (з ініціацією аскорбатом), мкмоль/л	5,82±0,15	7,45±0,42*	9,89±0,68*/**
Молекули середньої маси, од.	0,244±0,018	0,342±0,018*	0,505±0,048*/**

Примітка. * - Вірогідність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 1-й та 2-й, 1-й та 3-й групах;

** - вірогідність відмінностей ($p < 0,05$) між показниками в 2-й та 3-й групах

тивно модифікованих білків у крові внаслідок пригнічення їх протеолізу і вважатися однією з ознак виникнення ПГ.

Отримані дані свідчать, що процеси ВРОЛ у хворих на ЦП певною мірою залежать від наявності портальної гастропатії. Так, у крові хворих на ЦП без ПГ спостерігається вірогідне підвищення рівня ІПЗ на 127,6%, ДК – на 145,3%, КД і СТ – на 66,3%, МА без ініціації - на 52,4% ($p < 0,001$), МА з ініціацією НАДФН₂ - на 34,8% МА з ініціацією аскорбатом - на 28% ($p < 0,001$). Аналогічні зміни були виявлені у хворих на ЦП за наявності ПГ: рівень молекулярних продуктів ВРОЛ зростав на 194,2%; 177,3%; 210,1%; 92,3%; 61,5%; 69,9% відповідно ($p < 0,001$). Вірогідна різниця ($p < 0,05$) інтенсифікації процесів ВРОЛ у крові хворих на ЦП за відсутності та наявності портальної гастропатії спостерігається лише щодо КД і СТ, МА без ініціації та МА з ініціацією аскорбатом. Відмічається також збільшення вмісту МСМ у крові на 40,2% (2-га група), на 107% (3-тя група).

Аналізуючи отримані дані, можна дійти висновку, що виникнення портальної гастропатії у хворих на ЦП супроводжується значним підвищенням вмісту в крові АКДНФГ нейтрального характеру, а також кінцевих продуктів ВРОЛ – КД і СТ, МА (без ініціації та з ініціацією аскорбатом) та збільшенням проявів ендогенної інтоксикації (збільшувався вміст МСМ).

Для виявлення можливих взаємозв'язків між станом ліпопероксидації, окиснювальної модифікації білків, як одними із основних механізмів виникнення портальної гастропатії, нами вивчалися також кореляційні взаємозв'язки між цими показниками. При цьому у хворих на ЦП з портальною гастропатією встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем АКДНФГ НХ та вмістом МА без ініціації у крові ($r=0,732$; $p<0,05$).

Отже, на основі отриманих даних і, враховуючи літературні відомості, можна вважати, що ОМБ при цирозі печінки за наявності портальної гастропатії поглиблюється неконтрольованим підсиленням ВРОЛ.

Відомо, що МА, як один із кінцевих продуктів ПОЛ, проявляє токсичну дію, утворюючи "зшивки" біополімерів, і викликає незворотну інактивацію ферментів, ураження гепатоцитів та їх лізис, а в осіб із тяжким перебігом підвищення вмісту МА може бути однією з причин деструкції гепатоцитів та наступного розвитку печінкової недостатності. Продукти ПОЛ мають здатність утворювати ковалентні зв'язки з аміногрупами білків і тим самим додатково втягувати їх у процеси окиснення.

Оскільки всі рецептори, мембранні іонні канали, внутрішньо- і позаклітинні ферментні системи, біологічно активні речовини, регулятори внутрішньоклітинного метаболізму мають білкову структуру, то підсилення ОМБ при ЦП з портальною гастропатією, очевидно, є важливим фактором патогенезу даної патології, а також відіграє істотну роль у порушенні функцій суміжних органів травлення та розвитку різних ускладнень, зокрема шлунково-кишкових кровотеч.

Висновки.

1. Суттєвим патогенетичним фактором виникнення портальної гастропатії при цирозі печінки є неконтрольоване підвищення інтенсивності окиснювальної модифікації білків сироватки крові переважно за рахунок альдегід- і кетондінітрофенілгідразонів нейтрального характеру.

2. Істотне підсилення вільнорадикального окиснення ліпідів (збільшення вмісту в крові його кінцевих продуктів - кетодієнів і спряжених триєнів, малонового альдегіду) призводить до накопичення оксидативно модифікованих білків у крові та поглиблення ендогенної інтоксикації (збільшується вміст молекул середньої маси в сироватці крові), що є одним із механізмів прогресування цирозу печінки, зокрема виникнення портальної гастропатії.

Перспектива подальших досліджень. За даним напрямком доцільно в подальшому вивчити ефективність застосування лікарських засобів із протиксидантними властивостями при портальній гастропатії у хворих на цироз печінки.

Література. 1. *Алексеевских Ю.Г., Ключков С.А.* Морфологические изменения желудка и двенадцатиперстной кишки при хронических заболеваниях печени НВ-вирусной этиологии // Лікар. справа. - 1994. - № 5. - С. 67-70. 2. *Владимиров Ю.А., Арчаков А.И.* Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с. 3. *Волчегорский И.А., Налимов А.Г., Яровинский Б.Г., Лифшиц Р.И.* Сопоставление различных подходов к определению продуктов перекисного окисления липидов в гептан-изопропанольных экстрактах крови // Вопр. мед. химии. - 1989. - Т. 35, № 1. - С. 127-131. 4. *Габриэлян Н.И., Липатова В.И.* Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. - 1984. - № 3. - С. 138-140. 5. *Котенко О.Г.* Гемодинамика печени при портальной гастропатии // Лікар. справа (Врач. дело). - 2000. - № 6. - С. 29-33. 6. *Мецишен І.Ф.* Метод визначення окиснювальної модифікації білків (сироватки) крові // Бук. мед. вісник. - 1998. - Т. 2, № 1. - С. 156-158. 7. *Carpinelli L., Primignani M., Preatoni P.* et al. Portal hypertensive gastropathy: reproducibility of a classification, prevalence of elementary lesions, sensitivity and specificity in the diagnosis of cirrhosis of the liver. A NIEC multicentre study. New Italian Endoscopic Club // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. - 1997. - Vol. 29, № 6. - P. 533-540. 8. *Ferraz J.G., Wallace J.L.* Underlying mechanisms of portal hypertensive gastropathy // J. Clin. Gastroenterol. - 1997. - Vol. 25, Suppl. 1. - P. S73-S78. 9. *Minami T.* Bleeding in portal hypertensive gastropathy evaluated in terms of gastric mucosal microcirculation and coagulation-fibrinolysis system // Kurume Med. J. - 1997. - Vol. 44, № 4. - P. 241-251. 10. *Mizukami Y., Sakaue H.* Gastrointestinal lesions in patients with liver cirrhosis - pathogenesis and management // Nippon Rinsho. - 1994. - Vol. 52, № 1. - P. 91-96. 11. *Siciliano M., Rossi L.* [Congestive gastropathy in liver cirrhosis] // Minerva Med. - 1993. - Vol. 84, № 7-8. - P. 403-408. 12. *Trevino H.H., Brady C.E.* 3rd, Schenker S. Portal hypertensive gastropathy // Dig. Dis. - 1996. - Vol. 14, № 4. - P. 258-270.

SOME MECHANISMS OF THE ORIGIN OF PORTAL GASTROPATHY IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

N.M.Palibroda, O.I.Fediv

Abstract. While examining 68 patients with liver cirrhosis, it has been established that an uncontrolled increase of the intensity of protein oxidation modification and lipid peroxidation is an essential factor of the origin of portal gastropathy in liver cyrrhosis.

Key words: protein oxidation modification, lipid peroxidation, portal gastropathy, liver cirrhosis.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2004. – Vol.8, №4.- P.148-152

Надійшла до редакції 26.07.2004 року