

ріями є інтенсивність ферментативного фібринолізу, лізису азоальбуміну та, особливо, колагенолітична активність плазми крові.

Висновки.

1. Дисонанс змін параметрів гемостазу і плазмового протеолізу у хворих на ГХ I стадії зрілого віку полягає у зниженні протизгортальної здатності крові у пацієнтів з порушеною толерантністю до глюкози та інтенсифікації лізису високомолекулярних білків і колагену у хворих на ГХ з нормальною реакцією на глюкозне навантаження.

2. Ферментативний фібриноліз і колагенолітична активність плазми крові у хворих на ГХ II стадії зрілого віку за порушеної толерантності до глюкози виявляються значно меншими, ніж у пацієнтів з нормальною толерантністю до глюкози.

Література. 1. Азизова О.А., Ройтман Е.В., Деметтьєва И.И., Никитина И.А. и др. Влияние липопротеидов низкой плотности на свертывание и фибринолитическую активность // Бюл. эксперим. биологии и медицины. -2000.-Т. 129. - № 6. - С. 637-639. 2. Андел М., Янда М., Вишек В. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // Профилактическая кардиология: Пер. с чеш. / Под ред. Видимски И., Вишек В. и др. - К.: Здоров'я, 1986. – 392 с. 3. Балуда В.П. Физиология системы гемостаза. - М.: Медицина, 1995. – 293 с. 4. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. К.: Здоров'я, 1993. – 433 с.

THE HEMOSTATIC STATE IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION AND VARIOUS TOLERANCE TO GLUCOSE

O.V.Kaushanska

Abstract. A study of the haemostatic system in patients with essential hypertension with various tolerance to glucose is important for the administration of a differentiated course of treatment.

Key words: arterial hypertension, tolerance to glucose, hemostasis.

Bucovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 16.07.2002 року

УДК 616.36: 616.155- 008.1 : 577.1

О.Б.Квасницька

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ, ОКИСНЮВАЛЬНА МОДИФІКАЦІЯ БІЛКІВ ТА ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПЛАЗМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ДИФУЗНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ

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

Резюме. При обстеженні 69 хворих на хронічний гепатит та цироз печінки встановлено інтенсифікацію процесів окиснювальної модифікації білків і вільнорадикального окиснення ліпідів на тлі пригнічення систем протирадикального захисту та прогресування захворювання; порушення морфофункціональних властивостей еритроцитів, що погіршує мікроциркуляторні процеси.

Ключові слова: хронічний гепатит, цироз печінки, еритроцит, окиснювальна модифікація білків, вільнорадикальне окиснення ліпідів.

Вступ. Прогресування хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП), до яких відносять хронічний гепатит (ХГ) та цироз печінки (ЦП), пов'язане з пошко-

дженням мембран гепатоцитів під впливом активних форм кисню (АФК) та продуктів активації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) [2,5,6]. Регуляція ліпопероксидації здійснюється потужною ферментативною та неферментативною системами антиоксидантного захисту. Взаємовідношення ВРОЛ та антиоксидантних систем визначають клітинно-молекулярні сторони патогенезу ХДЗП. Відомо, що АФК викликають також окиснювальну модифікацію білків з утворенням карбонільних похідних амінокислотних залишків. Структурні та функціональні зміни білкового компонента мембран, внаслідок вищезазначених процесів, зменшують їх конформаційну лабільність, підвищують жорсткість, порушують механізми міжклітинної взаємодії та рецепторну функцію [1,4,11].

Одним з основних факторів пошкодження гепатоцитів вважають гіпоксію печінкової паренхіми внаслідок порушень на рівні мікроциркуляторного русла [3]. При цьому значну роль відіграють зміни механічних властивостей еритроцитів, їх здатність до деформації та агрегації. Порушення цих параметрів є причиною підвищення в'язкості крові, формування мікроциркуляторного блоку, депонування та шунтування крові, розвитку тканинної гіпоксії.

Доведено, що стан мембран еритроцитів, основою яких є високомолекулярні білково-ліпідні комплекси, відповідає характеристикам плазматичних мембран багатьох тканин, в тому числі і гепатоцитів [4,8]. З відомою часткою умовності морфологічні дослідження еритроцитів можуть бути використані з метою уявлення та контролю ступеня мембранодеструктивних процесів в організмі.

Мета дослідження. Визначити морфофункціональні властивості еритроцитів, стан окиснювальної модифікації білків та вільнорадикального окиснення ліпідів, стан системи антиоксидантного захисту в крові у хворих на хронічний гепатит та цироз печінки.

Матеріал і методи. Для реалізації поставленої мети нами обстежено 69 хворих на ХДЗП змішаного генезу віком від 26 до 54 років, серед яких I групу склали - 26 хворих на XI помірної активності, II групу - 21 хворий на субкомпенсований ЦП, III групу - 22 хворих на декомпенсований ЦП. Тривалість захворювання становила 3-8 років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб відповідного віку. Верифікація діагнозу проводилася на підставі результатів комплексу загальноприйнятих клініко-лабораторних, інструментальних методів та даними біопсії. Інтенсивність ВРОЛ вивчали за рівнем його кінцевого продукту - малонового альдегіду (МА) - за методами Ю.А. Владимірова, О.І. Арчакова (1972). Ступінь окиснювальної модифікації білків (ОМБ) оцінювали за рівнем альдегід-і кетондипрофенілгідрозонів основного (АКДНФГ ОХ) та нейтрального характеру (АКДНФГ НХ) в плазмі крові за методом О.Є. Дубініної та співавт. (1995) у модифікації І.Ф.Мещишена (1998). Вміст АКДНФГ НХ реєстрували на фотоколориметрі КФК-3 при довжині хвилі 370 нм; АКДНФГ ОХ - 430 нм. Рівень антиоксидантного захисту визначали за активністю супероксиддисмутази (СОД) за К.Гried (1975), глутатіонпероксидази (ГП) - за І.Ф. Мещишеним (1982), каталази еритроцитів - за М.А. Корольок і співавт. (1988). Вміст у крові глутатіону відновленого (ГВ) визначали титраційним методом за О.В. Травіною (1955) в модифікації І.Ф.Мещишена, І.В. Петрової (1983). Функціональний стан еритроцитів оцінювали за їх здатністю до деформації, відносною в'язкістю еритроцитарної суміші [7]. Стан пероксидного окиснення еритроцитарних мембран визначали за резистентністю еритроцитів до пероксидного впливу [4]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили на РС IBM 586 за програмою "BIOSTAT" з використанням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати досліджень окиснювальної модифікації білків та вільнорадикального окиснення ліпідів, стану антиоксидантного захисту наведено в таблиці I. Аналіз отриманих даних свідчить, що у хворих на ХДЗП значно підвищуються в крові вміст продуктів ОМБ у порівнянні з групою здорових осіб. Так, рівень АКДНФГ НХ вірогідно збільшувався у всіх групах хворих на 60%, 86%, 150% відповідно. А рівень АКДНФГ ОХ - на 38%, 63% та 120%, ($p < 0,001$). Рівень МА в крові хворих збільшувався по відношенню до контролю паралельно з наростанням продуктів ОМБ: в I групі на 38%, у II-на 43%, у III -на 48% ($p < 0,001$).

Деякі автори свідчать про взаємозв'язок між інтенсивністю ВРОЛ та ОМБ: кінцеві продукти ВРОЛ, реагуючи з лізиновими залишками білків, сприяють їх деградації з утворенням різноманітних цитотоксичних сполук [9].

Важливим фактором у виникненні вищезазначених процесів є вірогідне зниження вмісту в крові ГВ у процесі формування цирозу печінки та його декомпенсації, що можна пояснити як зниженням його синтезу, так і підвищенням руйнуванням внаслідок окиснювальних перетворень білків.

Ферментом першої ланки антиоксидантного захисту є СОД, який інактивує супероксидний аніон-радикал у процесі реакції дисмутації з утворенням пероксиду водню, з подальшою його деградацією каталазою та ГП. У всіх групах хворих від-

Таблиця 1

Вміст продуктів окиснювальної модифікації білків нейтрального (ОМБ 370 нм) та основного (ОМБ 430) характеру, малонового альдегіду (МА), відновленого глутатіону (ГВ), активності супероксид-дисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГП), каталази у крові хворих на хронічний гепатит та цироз печінки ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених			
	Здорові (n=20)	Хворі		
		I група ХГ (n=26)	II група ЦП субкомпенсований (n=21)	III група ЦП декомпенсований (n=22)
ОМБ 370нм, ммоль/г білка	1,37±0,04	2,20±0,07 *	2,42±0,08 * **	2,95±0,16 * ***
ОМБ 430 нм, о.о. г/л білка	14,21±0,54	19,68±0,82 *	23,22±1,09 * **	31,64±1,7 * ***
МА, мкмоль/л	3,95±0,26	5,48±0,04 *	5,65±0,06 * **	5,87±0,08 * ***
ГВ, ммоль/л	0,93±0,01	0,69±0,03 *	0,49±0,02 * **	0,42±0,02 * ***
СОД, од.акт. за 1 хв на 1 г Нв	3,53±0,1	2,10±0,02 *	2,38±0,09 * **	2,17±0,05 * ***
Каталаза ммоль за 1 хв на 1 г Нв	15,53±0,84	20,75±0,9 *	23,40±0,60 * **	28,20±1,40 * ***
ГП, ммоль ГВ за 1 хв на 1 г Нв	157,65±6,57	177,00±3,90 *	205,00±7,60 * **	180,00±6,50 * ***

Примітка. * - вірогідність відмінності ($p < 0,001-0,05$) показників у порівнянні з групою здорових; ** - вірогідність відмінності ($p < 0,001-0,05$) показників між I та II групами; *** - вірогідність відмінності ($p < 0,001-0,05$) показників між II та III групами.

мічається вірогідне зниження СОД: у групі хворих на ХГ її активність знижується на 41% в порівнянні з нормою, у хворих на субкомпенсований ЦП – на 33%, у хворих на декомпенсований ЦП - на 39%. Значне зниження активності СОД у хворих на ХДЗП можна пояснити не тільки використанням ферменту в процесі інактивації високореакційного супероксидного аніон-радикала. Слід зазначити, що металовмісні ферменти (СОД, глутатіонпероксидаза, каталаза) також підлягають окиснювальній модифікації з втратою іонів металів, утворенням фрагментів пептидів і подальшим руйнуванням внутрішньоклітинними протеазами [1, 10].

Результати, отримані при дослідженні активності ферментів другої ланки антиоксидантного захисту організму (табл.1), свідчать про їх односпрямовані зміни на тлі інтенсифікації пероксидних процесів в організмі. Так, активність каталази у всіх групах хворих значно перевищувала контрольні цифри ($p < 0,05$) і збільшувалася у міру вираженості деструктивних змін у печінці. Активність ГП була вірогідно більшою у хворих на ХГ на 12% у порівнянні зі здоровими, у хворих на субкомпенсований ЦП вона збільшилася на 15% по відношенню до хворих на ХГ. При розвитку декомпенсації у хворих на ЦП активність її різко падала і зменшувалася по відношенню до субкомпенсованого процесу на 12% ($p < 0,05$). Останній факт свідчить про виснаження компенсаторних процесів, можливо, у зв'язку зі зниженням глутатіонсинтезувальної функції печінки у хворих на декомпенсований цироз печінки.

Для оцінки тяжкості патологічного процесу мають значення не стільки зміни абсолютних показників антиоксидантного захисту, скільки їх співвідношення. Враховуючи наявність кореляційного зв'язку між активністю каталази та СОД ($r = -0,58$, $p < 0,01$), ми пропонуємо з цією метою використовувати показник – каталаза/СОД. Цей показник був значно вищим у хворих на ЦП декомпенсований, ніж при ХГ та ЦП субкомпенсований (відповідно $12,99 \pm 0,2$ та $9,88 \pm 0,4$; $p < 0,05$) при нормі $4,39 \pm 0,8$ ($p < 0,05$).

Мікрореологічні властивості еритроцитів залежать від структурно-функціональних властивостей їх мембран. В'язкість еритроцитарної суспензії, здатність еритроцитів до деформації змінювалась у всіх обстежених відповідно до стадії захворювання (табл. 2). При всіх формах ХДЗП був вірогідно знижений ІДЕ та підвищувалась в'язкість еритроцитарної суспензії, що супроводжувалось зниженням стійкості еритроцитарних мембран до пероксидних впливів. Найбільші зміни морфофункціональних властивостей мембран еритроцитів відмічено у хворих на декомпенсований ЦП, що вважається несприятливим фактором порушення мікроциркуляції та прогресування розвитку ішемії органа. У свою чергу, ішемія гепатоцитів є одним з найбільш важливих патогенетичних механізмів активації процесів ВРОЛ.

Таблиця 2

Морфофункціональні властивості еритроцитів у хворих на хронічний гепатит та цироз печінки (M±m)

Показники	Групи обстежених			
	Здорові (n=20)	Хворі		
		I група ХГ (n=26)	II група ЦП субкомпенсований (n=21)	III група ЦП декомпенсований (n=22)
Індекс деформабельності еритроцитів, у.о.	3,23±0,12	2,60±0,10 *	2,30±0,08 * **	2,17±0,05 * ***
Відносна в'язкість еритроцитарної суспензії, у.о.	1,36±0,02	1,42±0,02 *	1,50±0,03 * **	1,61±0,04 * ***
Пероксидна резистентність еритроцитів, %	11,02±0,56	14,87±0,24 *	16,16±0,40 * **	17,70±0,40 * ***

Примітка. * - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) показників у порівнянні з групою здорових; ** - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) показників між I та II групами; *** - вірогідність відмінності ($p < 0,05$) показників між II та III групами.

Висновки.

1. У хворих на активний хронічний гепатит та цироз печінки - поряд з інтенсифікацією вільнорадикального окиснення ліпідів - спостерігається значне підвищення інтенсивності окиснювальної модифікації білків плазми крові, особливо за рахунок альдегід-і кетондинітрофенілгідразонів основного характеру. Найбільш значні зміни визначаються при цьому у хворих на декомпенсований цироз печінки.

2. Інтенсифікація вільнорадикальних процесів у крові супроводжується дисбалансом у системі антирадикального захисту: зниження активності супероксиддисмутази компенсується підвищенням активності внутрішньоклітинної каталази та глутатіонпероксидази.

3. З метою встановлення стадії захворювання та прогнозування перебігу доцільно використовувати показник каталаза/супероксиддисмутаза, який значно підвищується при виникненні декомпенсації захворювання.

4. У хворих на хронічні дифузні ураження печінки в період загострення спостерігається порушення реологічних властивостей еритроцитів за рахунок структурних змін мембранного комплексу, що негативно впливає на мікроциркуляторні процеси.

Література. 1. Мецишєн І.Ф., Польовий В.П. Механізм окиснювальної модифікації білків // Бук. мед. вісник. - 1999. - Т.3, №1. - С. 196-205. 2. Харченко Н.В. Вільнорадикальне окиснення та стан антиоксидантного захисту у хворих на хронічні гепатити // Гастроентерологія: міжвідомчий збірник. - Дніпропетровськ, 2001. - Випуск 32. - С.504-509. 3. Хобзей М.К. Структура гепатоцитів при різній тривалості крованої ішемії печінки // Прак. мед. - 1997. - № 3-4. - С.59-62. 4. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції / М.Ю. Коломоєць, М.В. Шаплавський, Г.І. Мардар, Т. Я. Чурсіна. - Чернівці, 1998. -

238с. 5. *Логинов А.С.* Передовые рубежи гепатологии // *Терапевт. арх.* -1994.-Т.66, №2.-С.3-6. 6. *Логинов А.С., Матюшкин Б.Н.* Цитотоксическое действие активных форм кислорода и механизмы развития хронического процесса в печени при ее патологии // *Патол. физиол. и эксперим. терапия.* - 1996.- № 4, - С.3-5. 7. *Федорова З.Д., Бессмельцев С.С., Котовщикова М.А.* Методы исследования агрегации, вязкости и деформируемости эритроцитов: Метод. рекомендации Ленинград. НИИ гематол. и переливания крови. - Л., 1989. - 13 с. 8. *Шувалова Е.П., Антонова Т.В.* Прогностическое значение функционального состояния и интенсивности липопероксидации мембран эритроцитов при вирусных гепатитах // *Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* - 1997. - №2. - С.46-50. 9. *Kato Y., Mori Y., Makino Y., et al.* Formation of N-epsilon-(hexanonyl) lysine in protein exposed to lipid hydroperoxide. A plausible marker for lipid hydroperoxide-derived protein modification // *J. Biol. Chem.* - 1999. - Vol. 274, № 29. - P.20406-20414. 10. *Li P.F., Fang Y.Z., Lu X.* Oxidative modification of bovine erythrocyte superoxide dismutase by hydrogen peroxide and ascorbate-Fe (III) // *Biochem. Mol. Biol. Int.* - 1993.- Vol. 29, № 5. - P.929-937. 11. *Sundari P.N., Ramakrishna B.* Does oxidative protein damage play a role in the pathogenesis of carbon tetrachloride-induced liver injury in the rat? // *Biochim. Biophys. Acta.* - 1997. - Vol. 1362, № 2-3. - P.169-176.

ERYTHROCYTIC MORPHOFUNCTIONAL PROPERTIES, PROTEIN OXIDATIVE MODIFICATION AND PLASMA FREE RADICAL LIPID OXIDATION IN PATIENTS WITH CHRONIC DIFFUSE HEPATIC DISEASES

O.B.Kvasnytska

Abstract. While examining 69 patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis the author discovered intensified processes of protein oxidative modification and free radical lipid oxidation against a background of a suppressed antiradical defence system and disease progression; disturbances of the erythrocytic morphofunctional properties. This fact deteriorates the microcirculatory processes.

Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, erythrocyte, oxidative modification of proteins, lipid free radical oxidation.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 5.07.2002 року