

УДК 616.36-002.2:616.36-002.17]-08-084

Хухліна О.С.

Особливості обміну компонентів позаклітинного матриксу у хворих на неалкогольний стеатогепатит за умов цукрового діабету 2 типу та його корекція глутаргіномКафедра госпітальної терапії, клінічної фармакології та професійних хвороб (зав. каф. – проф. М.Ю.Коломоєць)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Дослідження білкових та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу у хворих на неалкогольний стеатогепатит, що перебігав на тлі цукрового діабету 2 типу, виявило істотне підвищення синтезу колагену та глікозаміногліканів, яке супроводжувалося гальмуванням колагенолітичної та протеолітичної активності плазми крові, зниженням синтезу глікопротеїнів. Вітчизняний цитопротектор глутаргін сприяє нормалізації обміну сполучної тканини шляхом гальмування синтезу колагену та глікозаміногліканів, підсилення продукції протеогліканів з антиоксидантними властивостями, активації колагенолітичної активності плазми крові, а також підсилення екскреції метаболітів сполучної тканини із сечею.

Ключові слова: *стеатогепатит, цукровий діабет, фіброз печінки, сполучна тканина, глутаргін.*

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. У патогенезі прогресування хронічного гепатиту будь-якої етіології істотне значення мають порушення метаболізму елементів сполучної тканини (СТ) печінки [2, 5]. Зокрема, низкою авторів встановлено істотний дисбаланс між процесами фіброзогенезу та фіброзолізу із переважанням першого у хворих на вірусний гепатит В, С, а також вірусний та алкогольний цироз печінки [2, 4, 6]. Агресивність фіброзувальних реакцій зумовлена високою фібропластичною активністю міофібробластів (клітин Іто), яка сприяє активному розростанню зрілої сполучної тканини спочатку у портальних трактах (при вірусних гепатитах) або перичентрально (при алкогольних, токсичних ураженнях), „капіляризації” синусоїдів (утворення СТ у просторі Діссе), а у подальшому - перипортально, що порушує часточкову архітектоніку тканини печінки [2, 3, 7]. За умов розвитку неалкогольного стеатогепатиту на тлі цукрового діабету 2 типу суттєву роль у активації фіброзувальних реакцій у печінковій тканині відіграють істотний оксидантно-протиоксидантний дисбаланс, ендотоксикоз, гіпер- та дисліпідемія із переважанням частки атерогенних класів ліпопротеїнів, що містять велику кількість тригліцеролів (ліпопротеїни дуже низької та проміжної густини) та холестеролу (ліпопротеїни низької густини), стеатоз та підсилення апоптозу гепатоцитів, периферична інсулінорезистентність тканин, гіперглікемія, глікозилювання структурних і транспортних білків, метаболічний ацидоз ендотеліальна дисфункція, гіпоксія, переважання гуморальних впливів речовин із вазоконстрикторним механізмом дії (ангіотензин, альдостерон, ендотелін-1, норадреналін) [4, 5, 8]. Таким чином можна зробити припущення, що речовини із протиоксидантними, дезінтоксикаційними, антигіпоксантами, вазодилітаторними властивостями

можуть запобігти неконтрольованій проліферації позаклітинного матриксу при хронічному стеатогепатиті алкогольного та неалкогольного генезу. Таким препаратом, на нашу думку, є новий вітчизняний цитопротектор із потужними дезінтоксикаційними, гіпоамоніємічними, вазодилітаторними (донор NO), антигіпоксантами та протиоксидантними властивостями – глутаргін (ФК „Здоров'я”, м. Харків) [1]. На сьогоднішній день у літературних джерелах відсутні відомості про вплив глутаргіну на обмін сполучної тканини та інтенсивність фіброзувальних реакцій у печінці хворих на неалкогольний стеатогепатит.

Мета роботи. Розробити спосіб зниження інтенсивності прогресування фіброзу печінки у хворих на алкогольний та неалкогольний стеатогепатит шляхом вивчення ймовірного впливу глутаргіну на процеси обміну сполучної тканини.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 50 хворих на хронічний неалкогольний стеатогепатит (ХНАСГ) помірної активності, що виник на тлі цукрового діабету (ЦД) 2 типу, середнього ступеня важкості, субкомпенсованого, та 30 здорових осіб, віком від 27 до 63 років. Діагноз ХНАСГ встановлювали на основі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, серологічних, імунологічних) даних, визначення маркерів вірусів гепатиту В, С, D та результатів ультразвукового та морфологічного дослідження. Хворі на хронічний стеатогепатит вірусної та алкогольної етіології у дослідження не включались. Усі хворі, крім дієтичного харчування – стіл № 5, у якості гепатопротектора отримували глутаргін по 50 мл 4% розчину в/в крапельно в 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду впродовж 5 днів з переходом на таблетовану форму глутаргіну по 3 таблетки (750 мг) 3 рази в день впродовж 30 днів.

Зміни метаболізму вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом в крові вільного (ВОП) за С.С.Тетянець (1985) та білковозв'язаного оксипроліну (БЗОП) за М.С.Осадчуком (1979), гексурових кислот (ГК), гексозамінів (ГА) за О.Г.Архіповою (1988), серумокоїдів (СМ), сіалових кислот (СК) за допомогою стандартних наборів фірми „Simko Ltd” (м.Львів), церулоплазміну (ЦРП) за методом Ревіна (В.Г.Колб, В.С.Камышников, 1976); рівнем колагенолітичної (КЛА) та протеолітичної активності (ПЛА) плазми крові (П.Н.Шараєв, 1987); екскрецією ВОП, БЗОП (П.Н.Шараєв, 1990) до та після лікування.

Результати дослідження та їх обговорення

До лікування у хворих на ХНАСГ спостерігалось вірогідне збільшення вмісту в крові БЗОП на 49,7% у порівнянні з ПЗО, що свідчить про високу активність процесів анаболізму колагену у цього контингенту хворих. Водночас, показник вмісту

в крові ВОП, який є біохімічним маркером катаболізму колагену, у хворих на ХНАСГ у хворих на ЦД 2 типу був на 15,7% нижчим ($p < 0,05$) у порівнянні з групою ПЗО. Ще одним аспектом, що сприяє істотному дисбалансу між процесами ана- та катаболізму білкової частини позаклітинного матриксу печінкової тканини є вірогідне зниження показників КЛА та ПЛА плазми крові (відповідно в 1,3 раза ($p < 0,05$) та в 1,2 раза ($p < 0,05$)) у хворих на ХНАСГ із ЦД у порівнянні з ПЗО. Щодо показників обміну глікозаміногліканів та глікопротеїнових компонентів сполучної тканини у хворих на ХСГ до лікування, слід вказати на неоднозначність результатів дослідження. Зокрема, вміст гексуронових кислот в крові хворих на ХНАСГ перевищував контрольні показники в 1,7 раза ($p < 0,05$); гексозамінів – у 2,8 раза ($p < 0,05$). Показники вмісту сіалових кислот не відрізнялися від таких у здорових осіб ($p > 0,05$), а вміст СМ був вірогідно нижчий від показника у контролі на 33,3% ($p < 0,05$). Поряд із цим спостерігалось вірогідне зниження вмісту в крові ЦРП – важливого компонента протиоксидантного захисту позаклітинного матриксу у хворих на ХНАСГ (на 20,2% ($p < 0,05$)) у порівнянні з контролем.

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на ХНАСГ, що виник на тлі цукрового діабету 2 типу, встановлено істотне підвищення синтезу колагену та глікозаміногліканів, яке супроводжується гальмуванням колагенолітичної та протеолітичної активності плазми крові, зниженням синтезу глікопротеїнів внаслідок порушення вуглеводного обміну та істотного дисбалансу в системі метаболізму сполучної тканини. Декомпенсація процесів резорбції утвореної надлишково СТ при ХНАСГ підтверджується вірогідним зростанням показника співвідношення БЗОП/ВОП (6,5 проти 2,8 у здорових осіб). Утворення при цукровому діабеті нерозчинного глікозильованого колагену, стійкого до дії колагенолітичних ферментів, за умов стеатогепатиту, призводить до прогресуючого фіброзування печінки та порушення її функцій.

Аналіз результатів дослідження вмісту в крові продуктів метаболізму СТ після лікування глутаргіном вказує на те, що даний препарат, навіть при лікуванні впродовж одного місяця, впливає на обмін СТ і, вірогідно, гальмує розвиток фіброзувальних реакцій у хворих на ХНАСГ. Зокрема, нами встановлено вірогідне зниження вмісту в крові БЗОП на 24,5% ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування, а також вірогідне зростання вмісту ВОП в крові хворих на ХНАСГ на 18,8% ($p < 0,05$). Зазначені властивості глутаргіну щодо регулювання обміну колагену можна пояснити з точки зору хімічної структури препарату. Глутаргін – це сіль двох амінокислот: глутамінової кислоти та аргініну. Відомо, що аргінін є основним джерелом біосинтезу оксиду азоту, який володіє вазодилатуючим, протиішемічним, антигіпоксантним ефектами [1]. Крім того, глутамінова кислота та аргінін мають гіпоамонійемічні, дезінтоксикаційні, протиоксидантні, метаболічні (нормалізація ліпідного та вуглеводного обміну) властивості. Виходячи з того, що гіпоксія та ендотоксикоз є одними із потужних індукторів активації системи СТ, можна передбачити, що зменшення інтенсивності ендогенної інток-

сикації, оксидантного стресу, підсилення протиоксидантного потенціалу клітин, відновлення функціональної здатності ендотелію та покращення мікроциркуляції в печінковій тканині під впливом глутаргіну сприяє усуненню гіпоксії як у гепатоцитах, так і у клітинних елементах СТ (міофібробластах), тим самим сприяючи гальмуванню колагенотворення. Нами встановлено ще один ймовірний механізм дії глутаргіну – початково знижені КЛА та ПЛА плазми крові у хворих на ХНАСГ після лікування вірогідно зросли на 22,5% ($p < 0,05$) та 14,2% ($p < 0,05$) відповідно, що вказує на активацію зовнішніх (гуморальних, клітинних, цитокинових, ензимологічних) механізмів регуляції обміну СТ під впливом глутаргіну.

Нами також встановлений коригуючий вплив глутаргіну на обмін глікозаміногліканів у хворих на ХНАСГ. Зокрема, спостерігалось вірогідне зниження вмісту ГК та ГА відповідно на 22,0% ($p < 0,05$) та на 18,3% ($p < 0,05$). Реалізація метаболічних та цитопротекторних властивостей глутаргіну дозволила встановити його позитивний вплив на обмін глікопротеїнових компонентів позаклітинного матриксу. Зокрема, нами зареєстровано вірогідне зростання вмісту СМ у крові на 25,0% ($p < 0,05$) у порівнянні з показником до лікування, а також вмісту в крові ЦРП на 15,0% ($p < 0,05$). Після лікування глутаргіном також зросла екскреція ВОП у 2,1 раза ($p < 0,05$), що свідчить про ймовірне підсилення виведення депонованого колагену з тканини печінки. Результати проведеного дослідження вказують на доцільність застосування розробленого та апробованого способу гальмування гіперпродукції фіброзної тканини у печінці за допомогою глутаргіну в комплексному лікуванні хворих на стеатогепатит різної етіології (Заявка про винахід за №2003109090 Держпатенту України від 08.10. 2003).

Висновки

Глутаргін сприяє нормалізації обміну сполучної тканини при хронічному неалкогольному стеатогепатиті шляхом гальмування синтезу колагену та глікозаміногліканів, підсилення продукції протеогліканів з антиоксидантними властивостями, активації колагенолітичної та протеолітичної активності плазми крові у хворих на ЦД 2 типу, а також підсилення екскреції метаболітів сполучної тканини із сечею.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямком продовження даного дослідження є вивчення обміну компонентів сполучної тканини, ультрасонографічних та морфологічних показників фіброзу печінки через 1 та 3 місяці після проведеного лікування, а також дослідження впливу глутаргіну на механізми цитокинової регуляції фіброгенезу.

Література

1. Меркулова Ю.В., Гомон О.Н., Чайка Л.А. Фармакологические исследования препарата глутаргин // Глутаргін – нові принципи фармакотерапії захворювань печінки: Збірник наукових робіт науково-практичної конференції.- Харків, 2003.- С. 7-9.

2. Arthur M.J.P. Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C // *Gastroenterology*.- 2002.- Vol.122, N 5.- P.1525-1528.

3. Cassiman D., Libbrecht L., Desmet V. Hepatic stellate cell/myofibroblast subpopulations in fibrotic human and rat livers // *J. Hepatol.*- 2002.- Vol. 36, N1.- P. 200-209.

4. Friedman S.L., Maher J.J., Bissell D.M. Mechanisms and therapy of hepatic fibrosis: report of the AASLD Single Topic Basic Research Conference // *Hepatology*.- 2000.- Vol. 32, N8.- P. 1403-1408.

5. Friedman S.L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury // *J. Biol. Chem.*- 2000.- Vol. 275, N12.- P. 2247-2250

6. Geerts C.H. History and heterogeneity of stellate cells, and role in normal liver function // *Semin. Liver Dis.*- 2001.- Vol. 21, N1.- P. 311-336.

7. Paradis V., Dargere D., Bonvoust F. Effects and regulation of connective tissue growth factor on hepatic stellate cells // *Lab Invest.*- 2002.- Vol. 82, N3.- P. 767-774.

8. Rockey D.S. Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver // *Semin. Liver Dis.*- 2001.- Vol. 21, N2.- P. 337-350.

Khukhlina O.S.

Peculiarities of the Extracellular Matrix Components Metabolism in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis Under the Circumstances of Diabetes Mellitus of Type 2 and its Correction by Glutargin

Summary. Research of protein and carbohydrate-protein components of extracellular matrix at patients with nonalcoholic steatohepatitis, that courses on a background of diabetes mellitus of a type 2, exposed the substantial rise of collagen and glycozaminoglicans synthesis, which was accompanied by braking of collagenolytic and proteolytic activity of blood and reduced of synthesis of glycoproteins. The new cytoprotector glutargin promotes the normalization of connective tissue metabolism by braking of collagen and glycozaminoglicans synthesis, strengthening of proteoglicans production, activating of collagenolytic and proteolytic activity of the blood, and also strengthening of excretion of metabolic connective tissue products with urine.

Key words: *steatohepatitis, diabetes mellitus, liver fibrosis, connective tissue, glutargin.*

Надійшла 04.03.2004 року.