

ІНТЕНСИВНІСТЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА СТАН ЧИННИКІВ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ КРІЗЬ ПРИЗМУ КОМОРБІДНОСТІ З ОСТЕОАРТРОЗОМ ТА ОЖИРІННЯМ

О.С. Хухліна, О.Д. Ляхович, О.Є. Мандрик, І.В. Дудка, Т.В. Дудка

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Мета роботи - дослідити патогенетичну роль процесів ВРОЛ, ОМБ та чинників АОЗ у розвитку та механізмах взаємообтяження у хворих на неалкогольний стеатогепатит у контексті явищ коморбідності із остеоартрозом та ожирінням.

Матеріал і методи. Обстежено 90 пацієнтів, які були розподілені на три групи: I групу (n=30) утворили хворі, які страждають на ОА колінних суглобів II-III стадії за Kellgren і Lawrense з нормальною масою тіла (ІМТ= 21-25 кг/м²), II групу (n=30) - пацієнти з НАСГ та ожирінням без ОА (ІМТ >30 кг/м²), III групу (n=30) - пацієнти з ОА з НАСГ та ожирінням (ІМТ більше 30 кг/м²). До контрольної групи зараховано 30 здорових осіб відповідного віку. Середній вік хворих нараховував (62,3±5,7) років.

Результати. Особливістю клінічного перебігу НАСГ на тлі ожиріння та ОА є максимальне серед груп порівняння зростання вмісту МА у плазмі крові та Ер - відповідно у 1,97 та 2,12 рази (p<0,05) порівняно з нормативними. Для хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та остеоартроз характерні такі зміни вмісту в крові проміжних молекулярних продуктів ПОЛ: вірогідне зростання вмісту в крові ІПЗ у 2,44 рази; ДК- у 2,92 рази та вмісту КСТ у крові - у 4,14 рази (p<0,05). Крім того, встановлено вірогідне зростання інтенсивності ОМБ: вміст АКДНФГНХ та АКДНФГОХ перевищував показники у 2,40 та 1,85 рази (p<0,05) відповідно.

Оцінюючи стан функціонування системи АОЗ за коморбідного перебігу НАСГ і ОЖ та ОА, встановили максимальне зниження вмісту ГВ у Ер - у 1,86 рази (p<0,05). Що ж до функціонування глутатіонзалежного ферменту (глутатіонпероксидази), підтверджено очікуване максимальне підвищення активності ферменту у 1,72 рази (p<0,05). Під час проведення кореляційного аналізу між показниками інтенсивності ПОЛ та основними маркерами цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів встановлено наявність прямого зв'язку, зворотний кореляційний зв'язок - між вмістом глутатіону відновленого та маркерами вищевказаних синдромів.

Висновок. Внаслідок дослідження встановлено, що за коморбідності НАСГ із ОЖ та ОА зростає інтенсивність оксидативного стресу. Неконтрольована інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків у хворих на неалкогольний стеатогепатит, що розвинувся на тлі ожиріння, зумовлює ступінь активності патологічного процесу в печінці.

Ключові слова:
неалкогольний
стеатогепатит,
ожиріння,
остеоартроз,
оксидативний
стрес.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.17, №3
(65), С.91-97.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVII.3.65.2018.139

E-mail: therapy@
bsmu.edu.ua

ИНТЕНСИВНОСТЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И СОСТОЯНИЕ ФАКТОРОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ СКВОЗЬ ПРИЗМУ КОМОРБИДНОСТИ С ОСТЕОАРТРОЗОМ И ОЖИРЕНИЕМ

О.С. Хухлина, О.Д. Ляхович, О.Е. Мандрик, И. В. Дудка, Т.В. Дудка

Цель работы. Исследовать патогенетическую роль процессов СРОЛ, ОМБ и факторов АОЗ в развитии и механизмах взаимного обременения у больных неалкогольным стеатогепатитом в контексте явлений коморбидности с остеоартрозом и ожирением.

Материал и методы. Обследовано 90 пациентов, которые были разделены на три группы: I группу (n = 30) составили больные, страдающие ОА коленных суставов II-III стадии по Kellgren и Lawrense с нормальной массой тела (ИМТ = 21-25 кг / м²), II группу (n = 30) - пациенты с НАСГ и ожирением без ОА (ИМТ > 30 кг / м²), III группу (n = 30) - пациенты с ОА с НАСГ и ожирением (ИМТ более 30 кг / м²). Контрольную группу составили 30 здоровых лиц соответствующего возраста. Средний возраст больных составлял (62,3 ± 5,7) лет.

Результаты. Особенностью клинического течения НАСГ на фоне ожирения и ОА является максимальный среди групп сравнения рост содержания МА в плазме крови и Эр - соответственно в 1,97 и 2,12 раза (p < 0,05) по сравнению с нормативными.

Ключевые слова:
неалкогольный
стеатогепатит,
ожирение,
остеоартроз,
оксидативный
стресс.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.17, №3
(65), С.91-97.

Для больных неалкогольным стеатогепатитом, ожирением и остеоартрозом характерны следующие изменения содержания в крови промежуточных молекулярных продуктов ПОЛ: вероятно рост содержания в крови ИПС в 2,44 раза; ДК-в 2,92 раза и содержания КСТ в крови - в 4,14 раза ($p < 0,05$). Кроме того, было установлено достоверное возрастание интенсивности ОМБ: содержание АКДНФГНХ и АКДНФГОХ превышал показатели в 2,40 и 1,85 раза ($p < 0,05$) соответственно.

При оценке состояния функционирования системы АОЗ при коморбидном течении НАСГ, ОЖ и ОА установлено максимальное снижение содержания ГВ в Эр - в 1,86 раза ($p < 0,05$). Что касается функционирования глутатионзависимого фермента (глутатионпероксидазы), подтверждено ожидаемое максимальное повышение активности фермента в 1,72 раза ($p < 0,05$). При проведении корреляционного анализа между показателями интенсивности ПОЛ и основными маркерами цитолитического, холестатического, мезенхимально-воспалительного синдромов установлено наличие прямой связи, обратная корреляционная связь - между содержанием глутатиона восстановленного и маркерами вышеуказанных синдромов.

Вывод. В результате исследования было установлено, что за коморбидности НАСГ с ОЖ и ОА растет интенсивность оксидативного стресса. Неконтролируемая интенсификация процессов свободнорадикального окисления липидов и белков у больных неалкогольным стеатогепатитом, развившегося на фоне ожирения, вызывает степень активности патологического процесса в печени.

Key words:

nonalcoholic steatohepatitis, obesity, osteoarthritis, oxidative stress.

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №3 (65), P.91-97.

THE INTENSITY OF OXIDATIVE STRESS AND THE STATE OF THE FACTORS OF ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS THROUGH THE PRISM OF COMORBIDITY WITH OSTEOARTHRITIS AND OBESITY

O.S. Khukhlina, O.D. Liakhovych, O.Je. Mandryk, I.V. Dudka, T.V. Dudka

Objective. To investigate the pathogenetic role of processes of free radical oxidation of lipids (FROL), oxidative modification of proteins (OMP) and factors of antioxidant defense (AOD) in development and mechanisms of mutual burden in patients with nonalcoholic steatohepatitis in the context of comorbidities with osteoarthritis and obesity.

Material and methods. 90 patients were divided into three groups: group I ($n = 30$) patients suffering from OA II-III for Kellgren and Lawrense with normal body mass ($BMI = 21-25 \text{ kg} / \text{m}^2$), group II ($n = 30$) - patients with NASH and obesity without OA ($BMI > 30 \text{ kg} / \text{m}^2$), group III ($n = 30$) - patients with OA with NASH and obesity (BMI more than $30 \text{ kg} / \text{m}^2$). The control group consisted of 30 healthy individuals of the corresponding age. The average age of patients was ($62,3 \pm 5,7$) years.

Results. The peculiarity of the clinical course of NASH against the background of obesity and OA is the highest among the groups of comparing growth of MA content in plasma and Эр - respectively in 1,97 and 2,12 times ($p < 0,05$) compared with the normative ones. For patients with nonalcoholic steatohepatitis, obesity and osteoarthritis, the following changes in the content of intermediate molecular products of POL in the blood were: a possible increase in the content of IDB in the blood in 2,44 times; DC- in 2,92 times and the content of KCT in the blood - in 4,14 times ($p < 0,05$). In addition, a probable increase in OMP intensity was found: the content of АКДНФНХ and АКДНФНМХ exceeded the values in 2,40 and 1,85 times ($p < 0,05$) respectively.

In assessing the state of functioning of the AOP system for the comorbid flow of NASH, OB and OA, the maximum reduction in the content of GR - in 1,86 times ($p < 0,05$) was established. Regarding the functioning of the glutathione dependent enzyme (glutathione peroxidase), the expected maximum increase in the enzyme activity was confirmed in 1,72 times ($p < 0,05$). In the course of the correlation analysis between the indicators of the intensity of the POL and the main markers of cytolytic, cholestatic, mesenchymal - inflammatory syndromes, the presence of direct communication has been established, the inverse correlation connection is between the content of glutathione recovered and markers of the above syndromes.

Conclusion. As a result of the study, it was found that the comorbidity of NASH with OB and OA increases the intensity of oxidative stress. The uncontrolled intensification of the processes of free radical oxidation of lipids and proteins in patients with non-alcoholic steatohepatitis, which developed on the background of obesity, determines the degree of activity of the pathological process in the liver.

Вступ

На сьогодні, поряд з хронічними ураженнями печінки вірусного та алкогольного генезу, проблемі неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), який, у сучасних умовах, складає досить значну частку хронічної патології печінки, приділяє увагу все більше число дослідників [1]. Відомо, що за наявності коморбідної патології нерідко відзначаємо синдром взаємного обтяження двох та більшої кількості хвороб, які поєднані у конкретного хворого. Тому важливо у науково-патогенетичному плані проаналізувати особливості клінічного перебігу та функціонального стану печінки у хворих з НАСГ, за коморбідності із ожирінням (ОЖ) та остеоартрозом (ОА) [2].

Привертає увагу факт, що при будь-яких ураженнях внутрішніх органів розвиваються неспецифічні загальнопатологічні порушення різних рівнів, вираженість, тривалість і зворотність яких зумовлена сукупністю патологічних процесів, що і є однією з неспецифічних метаболічних ланок формування коморбідності. Одним із таких неспецифічних патологічних процесів є порушення рівноваги про- і антиоксидантних систем крові на користь перших, що призводить до оксидативного стресу (ОС) [13]. Оксидативний стрес є універсальним механізмом пошкодження клітинних мембран, мембран органел і активується за умов патології, водночас виконує функцію регулювання гомеостазу за фізіологічних умов, для забезпечення балансу процесів регенерації та апоптозу клітин [1]. Однак, визначаючи поняття "норми" та "патології" у процесі вільнорадикального пошкодження, слід звертати увагу на їх інтенсивність.

Активация процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у печінці призводить до накопичення потенційно токсичних проміжних продуктів - дієнових кон'югатів (ДК), ізольованих подвійних зв'язків (ПЗ), кінцевих продуктів ПОЛ: малонового альдегіду (МА), кетодієнів та спряжених триєнів (КСТ), які можуть викликати або посилювати токсичні впливи на тканину печінки [3]. Посилення процесів ПОЛ у хворих з хронічною патологією печінки, зокрема НАСГ, за умов коморбідності з ОА, сприяє формуванню ОС, має прогресуючий характер і значну пошкоджувальну дію [9, 11].

Відомо, що саме ферменти системи антиоксидантного захисту (АОЗ) запобігають ушкоджуючій дії продуктів ПОЛ, зокрема каталаза (КТ) запобігає накопиченню в крові пероксиду водню, який утворюється в організмі під час аеробного окислювання. [10].

Незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених вивченню проблеми активації процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ), окислювальної модифікації білків (ОМБ) та стану систем АОЗ при НАСГ на тлі ожиріння [4, 8], залишаються не до кінця з'ясованими механізми їх взаємозв'язку за коморбідності з остеоартрозом (ОА).

Мета роботи

Дослідити патогенетичну роль процесів ВРОЛ, ОМБ та чинників АОЗ у розвитку та механізмах взаємобтяження у хворих на неалкогольний стеатогепатит у

контексті явищ коморбідності із остеоартрозом та ожирінням.

Матеріал і методи дослідження

Обстежено 90 пацієнтів, яких розподілили на три групи: 1 групу (n=30) охоплюють хворі, які страждають на ОА колінних суглобів II-III стадії за Kellgren і Lawtense з нормальною масою тіла (ІМТ= 21-25 кг/м²), 2 групу (n=30) - пацієнти з НАСГ та ожирінням без ОА (ІМТ >30 кг/м²), 3 групу (n=30) - пацієнти з ОА з НАСГ та ожирінням (ІМТ більше 30 кг/м²). До контрольної групи зараховано 30 практично здорових осіб відповідного віку. Середній вік хворих становив (62,3±5,7) років.

Діагноз НАСГ установлювали на підставі анамнестичних, клінічних, лабораторних даних, визначення сироваткових маркерів вірусів гепатиту В та С, результатів УСГ за уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. [6], за наявності критеріїв вилучення хронічного дифузного захворювання печінки вірусного, спадкового, аутоімунного чи медикаментозного генезу, як причини холестатичного чи цитолітичного синдромів, з урахуванням МКХ 10-го перегляду. Діагноз ОА виставляли на підставі рекомендацій EULAR (2010) та Наказу МОЗ України № 676 від 12.10.2006 р. "Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом" за розділом 13 "Ревматологія" і Протоколом МОЗ України № 263 з розділу "Ревматологія" від 11.04.2014 року. [7]. Наявність абдомінального ожиріння в пацієнтів установлювалась на основі Наказу МОЗ України № 16 від 14.01.2013 року "Методичні рекомендації для лікарів загальної практики - сімейної медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування" [5].

Інтенсивність процесів ВРОЛ вивчали за вмістом у крові МА за методом Ю.А. Владимірова, А.Н. Арчакова, ПЗ, ДК, КСТ за І. А. Волчегорським. Інтенсивність ОМБ визначали за вмістом у крові альдегід- і кетондінітрофенілгідразонів нейтрального (АКДНФГ НХ) та основного характеру (АКДНФГ ОХ) (Е.Е.Дубинина і др., 1995; І.Ф.Мещишен, 1998). Стан системи АОЗ вивчали за вмістом в Ер глутатіону, відновленого (ГВ) титраційним методом за О.В. Травіною в модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової, активністю глутатіонпероксидази (ГП) за І.Ф. Мещишеним, каталази за М. А. Корлюк та співавторами.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері за допомогою стандартних прикладних програм "Microsoft Excel" та SPSS Statistics 20 Multilingual. Оцінювали середні значення (M), похибку середньої арифметичної (m), достовірність відмінностей p за критерієм Стьюдента. Різницю показників при різних термінах дослідження вважали вірогідною при p<0,05. Для виявлення зв'язків між показниками застосовували парний кореляційний аналіз Пірсона (r).

Результати та їх обговорення

Як засвідчують дані, наведені в табл. 1, у всіх групах хворих визначалась активація процесів ВРОЛ. Так, у

Інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків та стан антиоксидантної системи крові у крові хворих на НАСГ, поєднаний із ОА та ОЖ (M ± m)

| | Практично здорові особи (n=30) | ОА з N масою тіла (n=30) 1 група | НАСГ+ОЖ (n=30) 2 група | НАСГ+ОЖ+ОА (n=30) 3 група |
|--|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Глутатіон відновлений, ммоль/л | 0,95±0,03 | 0,81±0,02* | 0,60±0,01* ^o | 0,51±0,01* ^{ox} |
| Глутатіонпероксидаза, нмоль ГВ за 1хв на 1г Нв | 149,42±5,25 | 191,66±7,98* | 224,93±6,28* ^o | 256,93±7,30* ^{ox} |
| Каталаза, ммоль ГВ за 1хв на 1г Нв | 15,05±0,01 | 17,85±0,07* | 24,39±0,12* ^o | 21,19±0,14* ^{ox} |
| Малоновий альдегід у плазмі, мкмоль/л | 2,45±0,03 | 4,10±0,03* | 4,26±0,02* ^o | 4,83±0,05* ^{ox} |
| Малоновий альдегід в еритроцитах, мкмоль/л | 6,40±0,03 | 9,81±0,02* | 12,06±0,05* ^o | 13,56±0,07* ^{ox} |
| Ізольовані подвійні зв'язки, E220/мл | 2,95±0,02 | 5,74±0,05* | 6,86±0,02* ^o | 7,20±0,02* ^{ox} |
| Дієнові кон'югати, E232 /мл | 1,53±0,02 | 2,65±0,03* | 4,00±0,04* ^o | 4,46±0,03* ^{ox} |
| Кетодієни та спряжені трисени, E278 /мл | 0,70±0,01 | 1,17±0,02* | 1,62±0,03* ^o | 2,90±0,02* ^{ox} |
| Альдегід і кетондинітро-фенілгідрозони нейтрального характеру, ммоль/г білка, 370 нм | 1,62±0,04 | 2,76±0,05* | 3,02±0,04* ^o | 3,89±0,05* ^{ox} |
| Альдегід і кетондинітро-фенілгідрозони основного характеру, о.о.г./г білка, 430 нм | 13,97±0,11 | 24,17±0,12* | 24,98±0,17* ^o | 25,90±0,17* ^{ox} |

Примітки: * - різниця показників вірогідна (p<0,05) із групою практично здорових осіб;

^o - різниця показників вірогідна (p<0,05) між групою I та групами II та III;

^x - різниця показників вірогідна (p<0,05) між групами II та III.

хворих 2-ї групи показник вмісту МА у плазмі крові перевищував контрольні показники в 1,74 раза; у той час, як у Ер - в 1,88 раза (p<0,05). У хворих 3 групи зареєстроване істотніше зростання вмісту МА у плазмі крові та Ер - відповідно у 1,97 та 2,12 рази (p<0,05) порівняно з ПЗО. У 1-й групі хворих показники вмісту МА у плазмі крові та Ер (p<0,05) змінювалися менш інтенсивно, хоч і перевищували дані контролю відповідно у 1,67 та 1,53 раза (p<0,05), причому вірогідність різниці була встановлена між 1, 2 та 3-ю групами (p<0,05).

Зміни дещо вищої інтенсивності зареєстровані нами у хворих на НАСГ у відношенні вмісту в крові проміжних молекулярних продуктів ПОЛ: ІПЗ, ДК, КСТ (табл. 1). Зокрема, у 1-й групі хворих встановлено вірогідне зростання вмісту в крові ІПЗ у 1,95 раза, 2 групі - у 2,33 раза, 3 групі - у 2,44 раза, (p<0,05) із наявністю міжгрупової різниці (p<0,05). Вміст у крові ДК зростав максимально у 3-й групі порівняння - у 2,92 раза, у 1 групі - у 1,73 раза, 2-й - у 2,6 раза, (p<0,05) із наявністю статистично значущої різниці між групами (p<0,05). У хворих 3-ї групи також зареєстровано максимальне вірогідне зростання вмісту КСТ у крові - у 4,14 раза, 1 групі - у 1,67 раза, 2 - у 2,31 раза, (p<0,05) із наявністю статистично значущої різниці між групами (p<0,05).

Вірогідне зростання вмісту в плазмі крові та Ер не

лише проміжних, але й кінцевих продуктів ВРОЛ у всіх групах спостереження, на нашу думку, засвідчує про наявність декомпенсованого ОС у цього контингенту осіб. Останній факт є свідченням безпосередньої участі ОС у патогенезі НАСГ, інтенсивність якого зростає за коморбідності з ожирінням та остеоартрозом.

Нами висунута гіпотеза про те, що інтенсивність процесів ВРОЛ у хворих на НАСГ зумовлює ступінь активності запального процесу в печінці та інтенсивність цитолізу гепатоцитів. Для підтвердження взаємозв'язку між показниками інтенсивності ПОЛ та основними маркерами цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів у хворих на НАСГ із коморбідними ОЖ та ОА проведений кореляційний аналіз. Так, встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом у крові МА ер та рівнем білірубінемії (r=0,66; p<0,01); вмістом МА ер і активністю ЛФ та γ-ГТ (r=0,56; r=0,66, p<0,01); вмістом МА і тимоловою пробою (r=0,61, p<0,01); зв'язок дещо меншої інтенсивності між вмістом МА ер і активністю АСТ (r=0,54, p<0,01); вмістом МА і вмістом глобулінів (r=0,58, p<0,01). Аналогічні зміни спостерігалися під час проведення аналізу зв'язку із вмістом ІПЗ, ДК, що вказує на користь їх зв'язку з активністю цитолізу, мезенхімально-запальним синдромом та синдромом холестазу.

У відповідь на первинне пошкодження (стеатоз печінки) відбувається інфільтрація імунокомпетентними клітинами, які шляхом респіраторного вибуху, тобто активної генерації та швидкого викиду у позаклітинний простір АФК та гідропероксидних сполук, зумовлюють прогресування цитолізу гепатоцитів у хворих на НАСГ. Як наслідок: запальний компонент [9].

Інтенсивний ОС торкається не лише ліпідів клітинних мембран, але й структурних та транспортних білків [4]. Нами встановлено вірогідне зростання інтенсивності ОМБ у обстежених хворих. Зокрема, у хворих 2-ї групи вміст АКДНФГНХ та АКДНФГОХ перевищував показники у ПЗО у 1,86 та 1,79 раза ($p < 0,05$) відповідно, тоді як у хворих 3-ї групи - у 2,40 та 1,85 раза ($p < 0,05$). У 1 групі вміст АКДНФГОХ був дещо нижчим від показника у 2 та 3-й групах порівняння, однак перевищував показник у групі контролю (у 1,73 раза ($p < 0,05$)). Уміст АКДНФГНХ у крові мав аналогічну тенденцію змін і перевищував показник у групі контролю (у 1,7 раза ($p < 0,05$)).

Слід також зазначити, що інтенсивність процесів ОМБ у хворих на НАСГ із коморбідними ОА та ОЖ, хоч і меншою мірою, ніж процеси ПОЛ, корелює із ступенем активності цитолітичного, мезенхімально-запального та синдрому холестазу ($p < 0,05$).

Оцінюючи стан функціонування системи АОЗ, ми виявили такі зміни (табл. 1). Перш за все, слід відзначити суттєво знижений вміст у Ер ГВ у всіх клінічних групах спостереження. Так, зменшення рівня ГВ у хворих 1-ї групи становило 1,2 раза, 2 групи - 1,58 раза, 3-ї групи - 1,86 раза ($p < 0,05$) порівняно з ПЗО, із вірогідною відмінністю ($p < 0,05$) між групами.

Проведений кореляційний аналіз вказує на наявність зворотного кореляційного зв'язку між вмістом у крові ГВ та активністю АЛТ ($r = -0,42$; $p < 0,01$); вмістом ГВ та загального білірубіну ($r = -0,75$; $p < 0,01$); вмістом ГВ та МА ($r = -0,73$; $p < 0,01$); вмістом ГВ та ППЗ ($r = -0,78$; $p < 0,01$); вмістом ГВ та активністю аргінази ($r = -0,50$; $p < 0,01$). Зниження вмісту ГВ у крові може призводити не лише до істотного зниження потужності системи АОЗ клітини, але й сприяти ослабленню процесів печінкової детоксикації ендогенних токсинів та ксенобіотиків.

У функціонуванні глутатіонзалежного ферменту (глутатіонпероксидаза) також виявлені зміни (табл. 1). Так, серед груп хворих максимальне підвищення активності ферменту ГП відповідно у 1,72 раза ($p < 0,05$) порівняно з контролем встановлено у групі 3. Вірогідно нижчі від зазначених ($p < 0,05$) показники активності цього ферменту встановлені у хворих 2-ї групи і перевищували ПЗО у 1,51 раза ($p < 0,05$); хворих 1 групи - відповідно у 1,28 раза ($p < 0,05$). Активацію ферментів системи глутатіону можна розглядати як компенсаторний механізм. Проте цього недостатньо для підтримання вмісту ГВ на нормальному рівні [1;9].

Дослідження активності каталази показало вірогідне компенсаторне її зростання у групах хворих. Зокрема, у хворих 2-ї групи зареєстровано максимальне підвищення активності каталази - у 1,62 раза порівняно з ПЗО, у хворих 1 та 2 груп - у 1,19 та 1,41 раза ($p < 0,05$).

Таким чином, розвиток НАСГ на тлі ожиріння виникає внаслідок депонування у печінці переважно, а за деякими даними літератури - лише окиснено модифікованих ліпідів [12]. Крім того, інтенсивний ОС, тобто агресія АФК відносно циркулюючих ЛПНГ, збільшує їх ліпотоксичні властивості у сотні разів, що сприяє істотному збільшенню їх атерогенності на тлі відносної та абсолютної недостатності антиатерогенних фракцій - ЛПВГ [3]. Саме внаслідок ОС у хворих із синдромом ІР виникає НАСГ, його прогресування до ЦП, а також розвиток вторинних ішемічних та метаболічних змін у печінковій тканині [3,9,12].

За рахунок зниження вмісту у крові ГВ відбувається зменшення резерву компенсаторних можливостей АОЗ із зростанням інтенсивності цитолізу [8]. Збільшення активності ферментів ГП та каталази у хворих на НАСГ із коморбідною патологією засвідчує про відповідне напруження функціональних можливостей системи АОЗ під час зростання інтенсивності ОС за умов ІР [9]. Рівень компенсації процесів ВРОЛ у хворих на НАСГ, що розвинувся на тлі ожиріння та ОА, відображає ступінь активності патологічного процесу у печінці. У пацієнтів із НАСГ та коморбідними ОЖ і ОА, порівняно із пацієнтами з власне НАСГ, спостерігається наростання інтенсивності метаболічної інтоксикації: накопичення проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ та ОМБ, дезінтеграція активності ферментів протирадикального захисту, що, у свою чергу, призводить до зниження чутливості інсулінових рецепторів до впливу гормону та поглиблення інсулінорезистентності, зниження енергетичного забезпечення гепатоцитів, гальмування процесів β -окиснення вільних жирних кислот із накопиченням нейтрального жиру в печінці [10].

Висновок

Підвищення інтенсивності процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків у хворих на неалкогольний стеатогепатит, що розвинувся на тлі ожиріння та остеоартрозу, зумовлює ступінь активності патологічного процесу у печінці. За коморбідності НАСГ із ОЖ та ОА зростає інтенсивність оксидативного стресу: накопичення проміжних (ізолюваних подвійних зв'язків, дієнових кон'югатів) та кінцевих (малонового альдегіду, кетодієнів та спряжених триєнів) продуктів пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків (альдегід- та кетон-динітрофенілгідразонів основного та нейтрального характеру), на тлі дезінтеграції активності чинників протирадикального захисту (зниження вмісту в еритроцитах глутатіону відновленого, компенсаторне зростання активності каталази, глутатіонзалежного ферменту (глутатіонпероксидази)).

Перспективою подальших досліджень у цьому напрямку є дослідження оксидантно-антиоксидантного статусу під впливом різних гепатотропних засобів за коморбідності НАСГ із ОЖ та ОА.

Список літератури

1. Бабак ОЯ. Глутатион в нормі і при патології: біологічна роль і можливості клінічного застосування. Здоров'я України. 2015;1:1-3.
2. Белялов ФІ. Лечение внутренних болезней в условиях

коморбидності: монографія. 9-е изд., перераб. и допол. Иркутск; 2013. 297 с.

3.Звягинцева ТД, Глушенко СВ. L-карнитин и оксидативный стресс - стресс при неалкогольном стеатогепатите. В: Материалы 41-й Научной сессии ЦНИИГ гастроэнтерологии Расширяя границы; 2015 Мар 3-5; Москва. Москва; 2015, с. 19-20.

4.Колеснікова ОВ, Дубров КЮ, Крахмалова ЕО. Взаємозв'язки між неалкогольним стеатозом печінки, інсулінорезистентністю та антропометричними показниками у хворих з ознаками метаболічного синдрому. Український терапевтичний журнал. 2010;3:81-6.

5.Про затвердження Методичних рекомендацій для лікарів загальної практики - сімейної медицини з приводу консультування пацієнтів щодо основних засад здорового харчування. Наказ МОЗ України від 14.01.2013 № 16 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2013[цитовано 2018 Тра 15]. Доступно: <https://www.zakon-i-normativ.info/index.php/component/lica/?href=0&view=text&base=1&id=1326436&menu=1>

6.Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія". Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2005[цитовано 2018 Тра 22]. Доступно: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050613_271.html

7.Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ревматологія". Наказ МОЗ України від 12.10.2006 № 676 [Інтернет]. Київ: МОЗ України; 2006[цитовано 2018 Тра 22]. Доступно: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20061012_676.html

8.Харченко НВ, Анохіна ГА, Чекман СІ, Коруля ІА, Харченко ВВ. Гепатопротектори в лікуванні захворювань печінки: клініко-біохімічні механізми дії. Здоров'я України. 2013;1:28-9.

9.Хухліна ОС, Коломоєць МЮ. Неалкогольна жирова хвороба печінки та інсулінорезистентність: патогенез, клініка, діагностика та лікування глутаргіном: монографія. Чернівці: БДМУ; 2008. 320 с.

10.Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J [Internet]. 2012[cited 2018 Jan 21];5(1):9-19. Available from: <https://waojournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1097/WOX.0b013e3182439613> doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613

11.Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory diseases (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). Osteoarthritis Cartilage. 2013; 21(1):16-21. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012

12.Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. Hepatology. 2012;54(4):1208-16. doi: 10.1002/hep.24491

13.Loesser RF, Goldrina SR, Scancello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. Arthritis Rheum. 2012;64(6):1697-707. doi: 10.1002/art.34453

References

1.Babak OYa. Glutathione in norm and in pathology: a biological role and the possibilities of clinical application. Zdorov'ia Ukrainy. 2015;1:1-3. (in Russian).

2.Belyalov FI. Lechenie vnutrennikh bolezney v usloviyakh komorbidnosti [Treatment of internal diseases in conditions of comorbidity]: monografiya. 9-е изд., перераб. i dopol. Irkutsk; 2013. 297 p. (in Russian).

3.Zvyagintseva TD, Glushchenko SV. L-karnitin i oksidativnyy

stress - stress pri nealkogol'nom steatogepatite [L-carnitine and oxidative stress - stress in non-alcoholic steatohepatitis]. V: Materialy 41-y Nauchnoy sessii TsNIIG gastroenterologii Ras-shiryaya granitsy; 2015 Mar 3-5; Moskov. Moskov; 2015, p. 19-20. (in Russian).

4.Kolesnikova OV, Dubrov KYu, Krakhmalova EO. Vzaiemo-zv'iazky mizh nealkohol'nyim steatozom pechinky, insulino-rezystentnistiu ta antropometrychnymy pokaznykamy u khvorykh z oznakamy metabolichnoho syndromu [Correlation between nonalcoholic liver steatosis, insulin resistance and anthropometrical indicators at patients with a metabolic syndrome]. Ukrainian therapeutical journal. 2010;3:81-6. (in Ukrainian).

5.Pro zatverdzhennia Metodychnykh rekomendatsii dlia likariv zahal'noi praktyky - simeinoi medytsyny z pryvodu konsul'tuvannia patsiientiv schodo osnovnykh zasad zdorovoho kharchuvannia [On Approval of Methodological Recommendations for General Practitioners - Family Medicine on Consultation of Patients on the Basic Principles of Healthy Nutrition]. Nakaz MOZ Ukrainy vid 14.01.2013 № 16 [Internet]. Kiev: MOZ Ukrainy; 2013[tsytovano 2018 Tra 15]. Dostupno: <https://www.zakon-i-normativ.info/index.php/component/lica/?href=0&view=text&base=1&id=1326436&menu=1> (in Ukrainian).

6.Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy za spetsial'nistiu "Hastroenterolohiia" [On Approval of Protocols for the Provision of Medical Aid in the Specialty "Gastroenterology"]. Nakaz MOZ Ukrainy vid 13.06.2005 № 271 [Internet]. Kiev: MOZ Ukrainy; 2005[tsytovano 2018 Tra 22]. Dostupno: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20050613_271.html (in Ukrainian).

7.Pro zatverdzhennia protokoliv nadannia medychnoi dopomohy za spetsial'nistiu "Revmatolohiia" [On Approval of Protocols for the Provision of Medical Aid in the Specialty "Rheumatology"]. Nakaz MOZ Ukrainy vid 12.10.2006 № 676 [Internet]. Kiev: MOZ Ukrainy; 2006[tsytovano 2018 Tra 22]. Dostupno: http://old.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20061012_676.html (in Ukrainian).

8.Kharchenko NV, Anokhina HA, Chekman SI, Korulia IA, Kharchenko VV. Hepatoprotektory v likuvanni zakhvoriuvan' pechinky: kliniko-biokhimichni mekhanizmy dii [Hepatoprotectors in the treatment of liver diseases: clinical and biochemical mechanisms of action]. Zdorov'ia Ukrainy. 2013;1:28-9. (in Ukrainian).

9.Khukhlina OS, Kolomoiets MYu. Nealkohol'na zhyrova khvoroba pechinky ta insulino-rezystentnist': patohenez, klinika, diahnozytika ta likuvannia hlutarhinom [Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of glutargin]: monohrafiia. Chernivtsi: BDMU; 2008. 320 p. (in Ukrainian).

10.Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ J [Internet]. 2012[cited 2018 May 21];5(1):9-19. Available from: <https://waojournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1097/WOX.0b013e3182439613> doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613

11.Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory diseases (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). Osteoarthritis Cartilage. 2013; 21(1):16-21. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012

12.Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, Lee E, Hui JM, Saracco G, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. Hepatology. 2012;54(4):1208-16. doi: 10.1002/hep.24491

13.Loesser RF, Goldrina SR, Scancello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. Arthritis Rheum. 2012;64(6):1697-707. doi: 10.1002/art.34453

Відомості про авторів:

Хухліна О.С. - д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Ляхович О.Д. - аспірант кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" м. Чернівці

Мандрик О.Є. - к.мед.н., асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет" м. Чернівці

Дудка І.В. - к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ

України "Буковинський державний медичний університет" м. Чернівці
Дудка Т.В. - к.мед.н., асистент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, ВДНЗ
України "Буковинський державний медичний університет" м. Чернівці

Сведения об авторах:

Хухліна О.С. - д.мед.н., профессор, заведуюча кафедрой внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"
Ляхович О.Д. - аспирант кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"
Мандрик О.Е. - к. мед. н., ассистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"
Дудка И.В. - к. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"
Дудка Т.В. - к. мед. н., ассистент кафедры внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, ВГУЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет"

Information about the authors:

Khukhlina O.S. - Doctor of Medical Sciences (PhD), Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher state educational institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University"
Liakhovych O.D. - postgraduate, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University"
Mandryk O.Je. - PhD, Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University"
Dudka I.V. - Candidate of Medical Science (PhD), Assistant professor, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University"
Dudka T.V. - Candidate of Medical Science (PhD), Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University"

Стаття надійшла до редакції 2.08.2018

Рецензент – проф. І.А. Плеш

© О.С. Хухліна, О.Д. Ляхович, О.Є. Мандрик, І.В. Дудка, Т.В. Дудка, 2018