

УДК 616.36-002:615.243.3

К.С. Іщенко, М.М.Рябушко, О.С.Кігура, В.П.Білан  
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

### ВПЛИВ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ НА СТАН ПРООКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ

Основна частина морфофункціональних змін при неалкогольному стеатогепатиті пов'язана з ефектами перекисного окислення ліпідів, як одного з універсальних патогенетичних механізмів захворювання. На тлі проведеного лікування у пацієнтів основної групи через два тижні рівень малонового діальдегіду знизився на 30,6 % ( $p < 0,001$ ), рівень дієнових кон'югат – на 27,3% ( $p < 0,001$ ), підвищився вмісту глутатіону відновленого на 60,8 % та активності каталази на 14,4 % ( $p < 0,001$ ).

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, перекисне окислення ліпідів, система антиоксидантного захисту, бурштинова кислота

*Робота ініціативною.*

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) на сьогоднішній день вважається однією із найактуальніших проблем гепатології, який є в 60—80 % випадків причиною розвитку цирозу печінки неясної етіології при несвоєчасному встановленні діагнозу [1, 3, 14]. За даними медичної статистики захворюваність на стеатоз печінки та НАСГ як в Україні, так і в інших країнах світу має неухильну тенденцію до зростання [5, 16].

Патогенетичні та патофізіологічні механізми НАСГ останніми роками детально вивчалися [3, 8, 15, 16]. Патогенетичною основою первинного НАСГ є інсулінорезистентність, яка розвивається внаслідок мутації генів, які регулюють експресію TNF- $\alpha$ , процеси окислення вільних жирних кислот та окисної рівноваги в клітині. Основна частина морфофункціональних змін при НАСГ пов'язана з ефектами перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) як одного з універсальних патогенетичних механізмів захворювання.

Патогенетична концепція двох ударів як модель патогенезу розкриває особливості перебігу НАСГ: перший удар — формування стеатозу печенки за рахунок збільшення поступлення в печінку вільних жирних кислот при вісцеральному ожирінні, другий удар — оксидантний стресс в наслідок роз'єднання окислювальних процесів та фосфорилування під впливом вільних жирних кислот і TNF- $\alpha$  та інших цитокінів. При цьому виснажується запас мітохондріальної АТФ та перенос електролітів на молекулу кисню з утворенням його активних форм, що призводить до тканьової та біоенергетичної гіпоксії. Також процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) відіграють важливу роль у формуванні синдрому інтоксикації при гепатитах [5].

Одним із можливих процесів інгібування ПОЛ є активація антиоксидантної системи плазми крові, до складу якої входять глутатіон відновлений із ферментами його обміну та інші сполуки, що перешкоджають реакціям пероксидації. Глутатіонова система антиоксидантної активності забезпечує функціонування системи детоксикації, усуваючи при цьому надлишок утворених активних форм кисню за допомогою глутатіону відновленого (ГВ) та інших систем антиоксидантного захисту (АОЗ). Нині розробляються нові підходи до лікування й медичної реабілітації хворих з НАСГ, причому стає очевидним, що в більшості випадків доцільно включати до комплексної терапії стеатогепатитів одночасно з гепатопротекторами і засоби антиоксидантної та імуномодулювальної дії [2, 3, 9].

«Реамберин» — сучасний детоксикаційний препарат вираженої гепатозахисної дії, який має фармакологічні властивості цитопротектора і органопротектора [7, 10, 11]. Найважливішою складовою його є сіль бурштинової кислоти (натрію сукцинат), яка активно включається в енергетичний обмін у циклі Кребса та сприяє поліпшенню енергозабезпеченості печінки й інших органів і тканин [10, 12], також він чинить антигіпоксичну, антиоксидантну, нефрон- та кардіопротекторну дію [7, 11, 12]. За даними експериментальних та клінічних досліджень він зумовлює компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижує ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса, активує систему мітохондріальних ферментів, а також збільшує внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук — АТФ та креатинфосфату [6].

**Метою** роботи була оцінка впливу «Реамберину» на показники перекисного окислення ліпідів та системи антиоксидантного захисту хворих на НАСГ.

**Матеріал та методи дослідження.** Під спостереженням перебували 38 хворих на НАСГ віком від 35 до 60 років, з них 20 чоловіків (52,6 %) та 18 жінок (47,4 %). Критерії включення в дослідження: наявність ожиріння, цукрового діабету 2-го типу або підвищення толерантності до глюкози, гіперліпідемія, гіпертригліцеридемія, гіперхолестеринемія; підвищення рівнів АЛТ, АСТ, ГГТП при біохімічному дослідженні крові; наявність дифузного або вогнищового стеатозу за даними УЗД, МРТ, КТ; відсутність маркерів вірусних гепатитів; відсутність вживання алкоголю, наркотичних речовин, тривалого прийому медикаментів. Діагноз НАСГ встановлено відповідно до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (наказ МОЗ України № 271 від 13.06.05 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (УЗД органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [13]. Обстежених було розподілено на дві групи — основну (20 хворих) і порівняння (18

особи), які рандомізовано за віком, статтю, тяжкістю й частотою загострень НАСГ. Всім пацієнтам призначалась загальноприйнята терапія — есенціале Н 500мг внутрішньовенно струминно з одночасним прийомом перорально 2 капсули 3 рази на добу, препарати розторопші плямистої — «Легалон» 140 мг 3 рази на добу згідно з чинними рекомендаціями [2, 3, 10]. Крім того, хворі основної групи додатково одержували «Реамберин» по 400,0 мл 1 раз на добу внутрішньовенно краплинно протягом 7 діб. На початку та через два тижні лікування проводилась оцінка клінічного стану, дослідження стану ПОЛ та системи АОЗ. Інтенсивність ПОЛ оцінювали за вмістом у крові малонового діальдегіду (МДА) та дієнових кон'югат (ДК). Стан системи АОЗ оцінювали за вмістом в крові відновленого глутатіону та активністю каталази.

Статистичну обробку одержаних результатів здійснювали за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica.

**Результати дослідження та їх обговорення.** До початку проведення лікування у обстежених хворих обох клінічних груп мали місце загальна слабкість, швидка втомлюваність, нудота, тяжкість в правому підребер'ї, порушення ритму сну (табл.1).

Таблиця 1

**Клінічна характеристика обстежених хворих**

	Основна група		Контрольна група	
	(n=20)	%	(n=18)	%
Астенічний синдром	5	25	5	27,8
Диспептичний синдром	6	30	4	22,2
Больовий синдром	4	20	5	27,8
Більше двох синдромів	5	25	4	22,2

В результаті проведеного дослідження виявлено позитивний вплив препарату «Реамберин» на динаміку інтоксикаційного синдрому. Так у пацієнтів основної групи через два тижні лікування зникли ознаки астенічного, диспептичного синдромів, лише у 2 (10 %) пацієнтів зберігався больовий синдром. У пацієнтів контрольної групи – у 2 (11,1 %) пацієнтів зберігався диспептичний синдром, у 3 (16,6 %) – больовий, у 3 (16,6 %) – астенічний. На початку лікування в обстежених хворих було встановлено підвищенням вмісту продуктів ПОЛ – вмісту проміжних продуктів (ДК) та кінцевого (МДА) у сироватці крові. Так рівень ДК у пацієнтів основної групи склав  $17,6 \pm 0,36$  мкмоль/л, у пацієнтів контрольної групи -  $17,4 \pm 0,31$  мкмоль/л, що в 1,8 раз перевищує показники норми ( $p < 0,001$ ). Рівень МДА у пацієнтів основної групи склав  $7,5 \pm 0,26$  мкмоль/л та контрольної групи -  $7,4 \pm 0,27$  мкмоль/л, що у 2,3 рази вище норми ( $p < 0,001$ ). На фоні проведеного лікування динаміка показників ПОЛ була достовірною у пацієнтів основної групи: через два тижні рівень МДА знизився на 30,6 % у пацієнтів основної групи ( $p < 0,001$ ), у пацієнтів контрольної групи – на 9,4 % ( $p > 0,05$ ); рівень ДК у пацієнтів основної групи знизився на 27,3% ( $p < 0,001$ ), у пацієнтів контрольної групи – на 4,0 % ( $p > 0,05$ ).

При дослідженні стану системи антиоксидантного захисту до лікування виявлено зниження рівня ГВ у пацієнтів обох клінічних груп. Рівень ГВ в основній групі склав  $0,46 \pm 0,013$  мкмоль/л, в контрольній –  $0,47 \pm 0,011$  мкмоль/л, що в 2,1 рази нижче показників норми ( $p < 0,001$ ). Також виявлено пригнічення активності каталази в 1,3 рази в порівнянні з нормою ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів основної групи активність каталази до лікування склала  $24,84 \pm 0,454$  мкмоль/хв<sup>л</sup>, у пацієнтів контрольної групи –  $24,97 \pm 0,446$  мкмоль/хв<sup>л</sup>.

Після проведеного лікування у пацієнтів, які отримували «Реамберин», відмічено достовірне підвищення вмісту ГВ на 60,8 % та активності каталази на 14,4 % ( $p < 0,001$ ). У пацієнтів контрольної групи динаміка цих показників була недостовірною: вміст ГВ зріс на 23,4 %, активність каталази – на 3,5% ( $p > 0,05$ ).

### Висновки

1. Застосування «Реамберину» в комплексі із загальноприйнятою терапією у хворих на НАСГ забезпечує зниження інтенсивності перекисних процесів в організмі: через два тижні лікування рівень МДА знизився на 30,6 % ( $p < 0,001$ ), рівень ДК – на 27,3% ( $p < 0,001$ ).
2. Застосування бурштинової кислоти призводить підвищення активності системи АОЗ, а саме відмічено зростання вмісту ГВ на 60,8 % ( $p < 0,001$ ) та активності каталази на 14,4 % ( $p < 0,001$ ).
3. «Реамберин» показав себе високоефективним препаратом в лікуванні інтоксикаційного синдрому у хворих з неалкогольним ураженням печінки.

*Перспективи подальших досліджень.* Планується подальше вивчення ефективності застосування бурштинової кислоти в лікуванні пацієнтів з іншою патологією гепатобіліарної системи.

### Література

1. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерол.— 2010.— № 4 (54).— С. 8—16.
2. Бабак О.Я. Решенные и нерешенные вопросы терапии неалкогольной жировой болезни печени в рамках метаболического синдрома / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова // Укр. терап. журн. — 2006. — № 3. — С. 4—8.
3. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов // Клини. перспект. гастроентерол., гепатол. — 2009. — № 1. — С. 3—9.
4. Гриневич В.Б. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиникосоциальные аспекты проблемы / В.Б. Гриневич, Е.И. Сас // Рос. мед. вестн. — 2010. — Т. 15, № 1. — С. 54—62.
5. Ильина Н.А. Роль перекисного окисления липидов при инфекциях различной этиологии / Н.А. Ильина, Г.В. Криушинская // Естествознание и гуманизм. Современный мир, природа и человек: Сб. науч. тр. — Томск, 2007. -Т. 4, № 1.-С. 40.

6. Клінічна фармакологія / Під ред. Бабака О.Я., Біловола О.І., Чекмана І.С. — К.: Медицина, 2010. — 776 с.
7. Клиническая эффективность реамберина у больных с механической желтухой и бактериальным холангитом / Е.И. Дрогомирецкая, В.К. Балашов, А.А. Кокая [и др.] // Междунар. мед. журн. — 2007. — № 4. — С. 355—357.
8. Кособян Е.П. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени / Е.П. Кособян, О.М. Смирнова // Сахарный диабет. — 2010. — № 1. — С. 55—64.
9. Неалкогольний стеатогепатит: лікування з урахуванням патофізіології / А.С. Свінцицький, Г.А. Соловійова, К.Л. Кваченюк, Н.Є. Долгая // Суч. гастроентерологія. — 2008. — № 4 (42). — С. 38—43.
10. Моргунов С.С. Коррекция реамберином тканевой гипоксии и состояние про и антиоксидантной систем у хирургических больных с гастродуоденальными кровотечениями / С.С. Моргунов // Вестн. интенс. терапии. — 2006. — № 3. — С. 58—62.
11. Оболенский С.В. Реамберин — новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний / С.В. Оболенский. — СПб., 2002. — 22 с.
12. Реамберин как антиоксидантный метаболический корректор окислительного стресса у больных с тяжелой термической травмой / Г.В. Илюкевич, О.Н. Почепень, О.И. Светлицкая, Т.М. Юрага // Вестник интенсивной терапии. -2007.-№3.- С.66-69.
13. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації/ Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк та ін. —К., 2005. — 56 с.
14. Степанов Ю.М. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита / Ю.М. Степанов, А.Ю. Филиппова // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 1.— С. 17 — 24.
15. Фадеенко Г.Д. Патофизиологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 3 (23). — С. 88—95.
16. Чимпой К.А. Роль про- та антиоксидантной систем плазмы крови в порушенні тиреоїдного гомеостазу у хворих на хронічні дифузні захворювання печінки. — Буковинський медичний вісник. — 2010. — Том 14, № 1 (53) — С.95-97.
17. Brunt E.M. Nonalcoholic steatohepatitis definition and pathology / E.M. Brunt // Sem. Liv. Dis. — 2001. — Vol. 21. — P. 3—16.

#### Реферати

##### ВЛИЯНИЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ НА СОСТОЯНИЕ ПРООКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ У БОЛЬНЫХ НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ

Иштейкин К.Е., Рябушко М.М., Китюра О.Е., Билаш В.П.

Основная часть морфофункциональных изменений при неалкогольном стеатогепатите связана с эффектами перекисного окисления липидов как одного из универсальных патогенетических механизмов заболевания. На фоне проведенного лечения динамика показателей была достоверной у пациентов основной группы: через две недели уровень малонового диальдегида снизился на 30,6% (p <0,001), уровень диеновых конъюгатов - на 27,3% (p <0,001), повысились содержания глутатиона восстановленного на 60,8% и активности каталазы на 14,4% (p<0,001).

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты, янтарная кислота.

##### INFLUENCE OF SUCCINIC ACID ON THE STATE OF PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS AT PATIENTS WITH UNALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

Ischeikin K.Ye., Pyabushko M.M., Kitura O.Ye., Bilash S.M.

Basic part of morphofunctional changes at unalcoholic steatohepatitis is related to the effects of peroxidation of lipids as one of universal nosotropic mechanisms of disease. On a background the conducted treatment in patients of basic group in two weeks the level of malonic dialdehyde went down on 30,6% (p <0,001), level of diene conjugates - on 27,3% (p <0,001), maintenances of glutathione recovered on 60,8% and activity of catalase on 14,4% (p<0,001).

**Key words:** unalcoholic steatohepatitis, peroxidization of lipids, system of antioxidative defence, succinic acid.

Стаття надійшла 15.10.2012 р.

УДК: 612.017.1:616-092.9

С.А. Кашенко, В.В. Ерохина, М.В. Гончарова, Г.А. Тихунова  
ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск

#### АНАЛИЗ ОСНОВНЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У КРЫС РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ

В работе изложены основные показатели различных субпопуляций Т-лимфоцитов у крыс в норме и при различных патологических состояниях. Проведен анализ зависимости между данными показателями.

**Ключевые слова:** крысы, Т-хелперы, Т-супрессоры.

*Работа является фрагментом научно-исследовательской темы кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии «Особенности строения органов иммунной, эндокринной и нервной систем под действием экзогенных факторов» (номер государственной регистрации 0106U006009).*

В связи тенденцией к возрастанию различных иммунных нарушений у населения возникает необходимость проведения экспериментальных исследований, направленных на подробное изучение морфофункционального состояния внутренних органов и оценки иммунологических показателей при различных условиях. В настоящее время Украина является одной из экологически неблагополучных стран Европы, это приводит к увеличению количества иммунных нарушений у населения. Поэтому на сегодня изучение иммунного статуса организма при различных экзо - и эндогенных воздействиях, на наш взгляд, является одной из главных задач экспериментальной медицины.

**Целью** работы было изучение этиопатогенетических аспектов иммунных заболеваний. Одним из наиболее существенных моментов является рассмотрение и оценка иммунозависимых состояний в контексте дисбаланса хелперных (CD4) и супрессорных (CD8) субпопуляций Т-лимфоцитов. Поскольку при проведении иммунобиологических исследований на животных нередко возникает потребность сопоставить полученные результаты с результатами других исследователей, целью нашей работы был анализ и обобщение имеющихся иммунобиологических показателей у крыс различных видов.