

STATISTICA и EXCEL : учеб. пособие / Э. А. Вуколов. – М. : Форум, 2008. – 464 с.

9. Heiskanen N. Obstetric prognosis in sisters of preeclamptic women — implications for genetic linkage studies / N. Heiskanen, S. Heinonen, P. Kirki-

nen // BMC Women's Health. – 2003. – Vol. 3. – P. 1.

10. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women / J. M. Said, J. R. Higgins, E. K. Moses [et al.] // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 115, N 1. – P. 5–13.

11. Migliacci R. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism / R. Migliacci, C. Becattini // Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 97. – P. 444–504.

12. Sibai B. M. Thrombophilia and severe preeclampsia / B. M. Sibai // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 1252.

УДК 618.3-008.6:616.151.5:612.6.05

В. Г. Марічереда

РОЛЬ СПАДКОВИХ ФАКТОРІВ У ЕТІОЛОГІЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ

Мета цього дослідження — оцінка впливу спадкових факторів на формування гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) у вагітних із преєклампсією (ПЕ). До когортного дослідження увійшли вагітні зі встановленою ПЕ різного ступеня тяжкості (основна група, n=172) і вагітні жінки без патології (контрольна група, n=95). Визначали рівень го-моцистеїну в плазмі крові методом високоефективної рідинної хроматографії та виявляли поліморфізм у гені *MTHFR 677C3T*. Встановлено, що мутації гена *MTHFR* асоціюються з підвищенням ризику ПЕ, відношення шансів становить 1,35 (0,47–3,95; ДІ 95 %). Визначення рівня го-моцистеїну повинне бути включене в преграві-дарну підготовку жінок із групи ризику з розвитку пре-еклампсії.

Ключові слова: преєклампсія, гіпергомоцистеїнемія, вагітні жінки, спадкові фактори.

UDC 618.3-008.6:616.151.5:612.6.05

V. Marichereda

ROLE OF THE INHERITED FACTORS IN ETIOLOGY OF HYPERHOMOCYSTEINEMIA IN PREECLAMPSIA

The aim of this research was to estimate influence of the inherited factors on forming hyperhomocysteinemia (HHcyE) for pregnant women with preeclampsia (PE). Cohort research was conducted with pregnant women with established PE of different degree of severity (main group, n=172) and pregnant women without pathology (control group, n=95). It was determined the level of homocystein in plasma by the method of high-efficiency liquid chromatography and polymorphism in the gene *MTHFR 677C3T*. It is established the mutations of gene *MTHFR* associate with the increase of risk of PE, the ratio is 1.35 (0.47–3.95; CI 95%).

Key words: preeclampsia, hyperhomocysteinemia, pregnant women, congenital factors.

УДК 616.329-008.843.3:616.34-002.44

Л. А. Пономаренко¹,

О. А. Лихолат², д-р біол. наук, проф.,

О. А. Пономаренко³, канд. мед. наук

ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ ІЗ КИСЛОТОЗАЛЕЖНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

¹ ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», Дніпропетровськ,

² Академія митної служби України, Дніпропетровськ,

³ Міська лікарня № 9, Дніпродзержинськ

Вступ

У сучасній гастроентерології залишається актуальним питання патогенезу таких кислотозалежних захворювань (КЗЗ), як гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) і виразкова хвороба (ВХ), що, насамперед, пов'язане з широкою розповсюджені-

стю та соціальною значущістю цих хвороб. Незважаючи на той факт, що ГЕРХ і ВХ є окремими нозологічними одиницями, до формування цих захворювань причетні деякі спільні патологічні механізми. Згідно з сучасною точкою зору, важливу роль у розвитку ГЕРХ і ВХ відіграє переважаєння факторів агресії (водневих іонів,

жовчних кислот, пепсину, гелікобактерій та ін.) над факторами захисту слизової оболонки (СО) травного каналу, порушення моторної діяльності верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ), розлади у психоемоційній та вегетативній сферах [1]. Дія зазначених патогенетичних чинників призводить до змін мікро-

циркуляції, гіпоксії, порушення трофіки СО з подальшою активацією катаболічних процесів. Зниження активності біоенергетичних процесів, що розвиваються внаслідок гіпоксії, супроводжується не лише інгібіцією протективних властивостей СО, але й включенням іншого компонента патологічного процесу — інтенсифікації вільнорадикальних реакцій, посилення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). Дані літератури вказують, що кінцевою ланкою численних складових патогенезу ГЕРХ і ВХ є дисбаланс роботи прооксидантних та антиоксидантних систем, результатом чого стає розвиток оксидативного стресу, який найчастіше вважають домінуючим фактором при утворенні ерозій і виразок СО верхніх відділів ШКТ [2; 3].

Тому метою роботи стало вивчення показників ПОЛ і систем антиоксидантного захисту (АОЗ) у хворих із КЗЗ.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконані у 58 пацієнтів із КЗЗ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в клініці Державної установи «Інститут гастроентерології НАМН України» у відділенні захворювань шлунка і дванадцятипалої кишки. Середній вік пацієнтів — $(44,1 \pm$

$\pm 2,6)$ року. Діагноз встановлювали на підставі даних анамнезу, клінічних проявів, фізикального, лабораторних та інструментальних методів дослідження. Усіх обстежених було поділено на 2 групи залежно від нозологічної форми захворювання верхніх відділів ШКТ. До I групи увійшли 33 пацієнти із ГЕРХ, до II — 25 хворих із ГЕРХ у поєднанні з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки. Контрольну групу утворили 15 осіб, порівнянних за віком і статтю, без гастроентерологічної патології.

У крові пацієнтів усіх груп визначали кількість ТБК-активних продуктів (ТБКАП) [4], концентрацію відновленого глутатіону (ВГ) [5], активність каталази (Кат) (КФ 1.11.1.6) [4], супероксиддисмутази (СОД) (КФ 1.15.1.11) [6], глутатіонредуктази (ГР) (КФ 1.6.4.2) [4], глутатіонпероксидази (ГПО) (КФ 1.11.1.9) [7]. Концентрацію гемоглобіну досліджували з використанням уніфікованого гемоглобінціанідного методу. Отримані результати обробляли методами варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Аналізи результатів вивчення прооксидантно-антиоксидантних систем свідчать, що в крові хворих із КЗЗ спостерігалась активація ПОЛ, яка су-

проводжувалась збільшенням кількості токсичних продуктів перекисного каскаду в плазмі й еритроцитах (табл. 1).

Було встановлено, що у 42,4 % хворих I групи концентрація ТБКАП плазми крові зростала на 31,6 % ($p < 0,004$) порівняно з контрольною групою. У II групі у 60,0 % пацієнтів рівень ТБКАП плазми був збільшений на 35,2 % ($p < 0,01$) щодо контрольних індексів. У I групі показник кількості ТБКАП еритроцитів мав тенденцію до збільшення, тоді як у хворих II групи рівень ТБКАП еритроцитів був вищим на 30,7 % ($p < 0,001$) щодо контрольних показників у 80,0 % хворих. Наявність вірогідних розбіжностей ($p < 0,005$) між показниками ТБКАП еритроцитів I та II груп свідчить про більший ступінь інтенсифікації ПОЛ у крові хворих II групи.

Причиною збільшення продуктів ПОЛ у крові хворих, можливо, є недостатня ефективність внутрішньоклітинних і плазмових антиоксидантних механізмів. Так, у хворих обох груп наявна інактивація СОД — ензиму, що здійснює рекомбінацію радикалів супероксиду з утворенням перекису водню (H_2O_2) і триплетного кисню. Встановлено, що у пацієнтів I групи у 72,7 % випадків спостерігалось інгібування СОД на 27,9 % ($p < 0,001$) щодо показників групи контролю. У

Таблиця 1

Показники перекисного окиснення ліпідів і системи антиоксидантного захисту крові в обстежених хворих

Показник	Контрольна група, n = 15	I група, n = 33	II група, n = 25
ТБКАП, нмоль/мл крові плазма	$2,50 \pm 0,12$	$3,29 \pm 0,21^*$	$3,38 \pm 0,28^*$
еритроцити	$11,38 \pm 0,48$	$13,02 \pm 0,66^\#$	$14,88 \pm 0,59^{**}$
СОД, ум. од.	$0,104 \pm 0,003$	$0,075 \pm 0,003^{**}$	$0,068 \pm 0,002^{**}$
Каталаза, ммоль H_2O_2 / (гНв·хв)	$4,70 \pm 0,19$	$4,41 \pm 0,11$	$4,22 \pm 0,12^*$
ГПО, мкмоль H_2O_2 / (гНв·хв)	$62,28 \pm 2,65$	$47,71 \pm 3,64^{**}, \#$	$38,04 \pm 3,20^{**}$
ВГ, ммоль/л	$2,08 \pm 0,06$	$1,81 \pm 0,05^*$	$1,71 \pm 0,05^{**}$
ГР, нмоль NADPH / (гНв·хв)	$0,2930 \pm 0,0097$	$0,237 \pm 0,009^*$	$0,236 \pm 0,009^*$

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$ — вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою; # — $p < 0,05$ — вірогідність відмінностей між I та II групами.

II групі у 84 % хворих даний показник був знижений на 34,6 % ($p < 0,001$) щодо контрольних даних. Відомо, що регуляція активності СОД здійснюється всією багатокомпонентною редокс-системою клітини. Інтермедіати окиснювально-відновлювального метаболізму, які є генераторами супероксиду, можуть виконувати тригерну роль: індукувати синтез ензиму при збільшенні концентрації донорів електронів або пригнічувати його активність при зсуві донорно-акцепторної рівноваги у бік нагромадження акцепторів. Активність СОД пов'язана з інтенсивністю процесів ПОЛ і залежить від нагромадження токсичних перекисних продуктів [8]. Можливо, інактивація СОД, наявна у пацієнтів обох груп, зумовлена надмірним збільшенням кількості H_2O_2 — відомого інгібітора даного ензиму, за надлишку якого СОД може утворювати $\cdot OH$, який атакує саму ферментну молекулу, призводячи до її фрагментації. Крім того, нагромаджені інтермедіати ПОЛ, взаємодіючи з іонами металів в активному центрі ензиму або впливаючи на ступінь їх відновленості, також можуть призводити до зниження активності СОД. Для ефективного функціонування СОД потребує узгодженої роботи інших компонентів АОЗ — насамперед, пероксидаз. Це стосується синергіста СОД — Кат, ензиму, що перешкоджає нагромадженню продукту супероксиддисмутаційної реакції — перекису водню. Якщо у пацієнтів I групи у 60,6 % випадків активність Кат залишалася в межах нормальних індексів, то в II групі зафіксоване вірогідне зниження даного показника більш ніж у половині хворих на 10,3 % ($p < 0,05$) щодо контрольних даних. Іншим антиперекисним ферментом в еритроцитах є ГПО, що

входить до складу глутатіонової системи, впливає на метаболізм H_2O_2 та відновлює нестійкі гідропероксиди клітинних мембран. Зміни активності ГПО в I групі були різноспрямованими: у 54,5 % пацієнтів спостерігалась інактивація даного ензиму на 30,6 % ($p < 0,005$) щодо контрольних індексів, тоді як у 21,2 % випадків даний показник мав тенденцію до збільшення. Описаний феномен є характерним для компенсаторно-адаптивної реакції в умовах інтенсифікації вільнорадикальних процесів. У II групі у 64 % пацієнтів відбувалася інактивація ГПО на 63,7 % ($p < 0,001$) порівняно з контрольними даними, що свідчить про пригнічення відновлювального потенціалу клітин. Слід зазначити, що ГПО має більшу спорідненість до H_2O_2 , ніж Кат, тому ГПО ефективніше працює за низьких, фізіологічних концентрацій H_2O_2 . Крім того, ГПО не тільки запобігає виникненню органічних пероксидів, а й ефективно їх відновлює. В еритроцитах дефіцит саме ГПО, а не Кат, призводить до передчасного старіння та гемолізу цих формених елементів крові [9]. Водночас, за даними деяких авторів [10], Кат, крім знешкодження H_2O_2 , бере участь у процесі оксигенації гемоглобіну.

Лімітуючим фактором для прояву активності ГПО може виступати знижена кількість ВГ, що зафіксовано у пацієнтів обох груп. Так, у I групі даний показник був знижений на 15 % ($p < 0,05$) щодо контрольних індексів у 39,4 % хворих. У II групі вірогідне зниження кількості ВГ на 21,6 % ($p < 0,001$) порівняно з показниками групи контролю зафіксоване у 48 % обстежених пацієнтів. До того ж, виснаження внутрішньоклітинного пулу ВГ надалі дезорганізує роботу антиокси-

дантних ензимів: у цитозолі та мітохондріях нагромаджується H_2O_2 . Певною мірою концентрація H_2O_2 стримується Кат, але її захисний ефект є недостатнім. Акумуляція H_2O_2 інгібує СОД, а зростання кількості $\cdot O_2$ інгібує Кат. Крім того, ВГ безпосередньо здійснює регулювальний вплив на активність СОД, відновлюючи Cu^{2+} за допомогою SH-групи глутатіону, що спричинює прискорення окиснювально-відновлювального циклу $Cu^{2+} - Cu^+$ і як наслідок — збільшення ферментативної дисмутації. Так, в обох групах виявлений прямий кореляційний зв'язок між активністю СОД і кількістю ВГ: $r = 0,56$ ($p < 0,005$) у I групі та $r = 0,69$ ($p < 0,005$) у II групі.

Відновлення окисної форми глутатіону, насамперед, залежить від активності ГР. За умов окиснювального стресу внаслідок високої потреби клітин у ВГ збільшується навантаження на ГР. Водночас у пацієнтів обох груп відбувалося зниження активності ГР: у I групі у 63,6 % хворих наявне інгібування ГР на 19,2 % ($p < 0,001$), у II групі інгібіція активності ензиму — 19,5 % ($p < 0,001$), що спостерігалось у 64 % пацієнтів. Інактивація ГР у хворих обох груп, можливо, пов'язана з недостатньою кількістю його коферменту — відновленого NADPH.

Результати кореляційного аналізу в I групі довели наявність прямої кореляції між показниками системи глутатіону, а саме, ВГ і ГПО ($r = 0,55$, $p < 0,005$), а також ВГ і ГР ($r = 0,87$, $p < 0,005$), що, на нашу думку, свідчить про збережену збалансованість роботи даної антиоксидантної ланки. Крім того, у I групі виявлений зворотний кореляційний зв'язок між активністю ГПО і кількістю ТБКАП плазми ($r = -0,68$, $p < 0,005$). У II групі за-

фіксована пряма кореляція між показниками активності Кат і ГР ($r = 0,53$, $p < 0,005$).

Порушення балансу прооксидантів-антиоксидантів у клітинах крові може мати важливі патофізіологічні наслідки як для функціонування еритроцитів, так і для всього організму в цілому. Так, зниження потенціалу системи АОЗ, збільшення вмісту АФК в еритроцитах, активація ПОЛ можуть супроводжуватися гемолізом еритроцитів, а як результат — зниженням транспорту кисню до тканин, порушенням мікроциркуляції, розвитком гіпоксії. Виявлені зміни вмісту продуктів ПОЛ і компонентів АОЗ у крові хворих обох дослідних груп свідчать про генералізацію патологічного процесу. Тому у плазмі й еритроцитах крові показники ТБКАП і компонентів антиоксидантної системи, що об'єктивно відображають стан захисних систем організму і тяжкість патологічного процесу, можуть бути використані як додатковий тест при оцінці результатів лікування хворих із досліджуваною патологією.

Висновки та перспективи подальших досліджень

Отже, результати, отримані в ході дослідження процесу ПОЛ та антиоксидантного ста-

тусу пацієнтів із КЗЗ, дають підстави стверджувати про порушення в них окиснювального гомеостазу. Про це свідчить вірогідне збільшення рівня ТБКАП крові на тлі дисбалансу в активності антиоксидантних ензимів і вірогідного виснаження пулу ВГ. Це дає змогу для обґрунтування та розробки терапевтичних заходів, що мають покращити показники окиснювального метаболізму у СО езофагогастроудоденальної зони, сприяючи загоєнню ерозивно-виразкових уражень, та запобігти розвитку ускладнень у пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Циммерман Я. С. Особенности язвенной болезни двенадцатиперстной кишки и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при их сочетанном течении / Я. С. Циммерман, Л. Г. Вологжанина // Клиническая медицина. – 2007. – № 3. – С. 53–58.
2. Нейко Є. М. До питання етіології і патогенезу виразкової хвороби на сучасному етапі / Є. М. Нейко, Н. Р. Матковська // Галицький лікарський вісник. – 2006. – Т. 13, № 1. – С. 122–128.
3. Oxidative damage in an experimentally induced gastric and gastroduodenal reflux model / Y. Erbil, U. Turkoglu, U. Barbaros [et al.] // Surgical Innovation. – 2005. – Vol. 12, N 3. – P. 219–225.
4. Овсяннікова Л. М. Біохімічні та біофізичні методи оцінки порушень окислювального гомеостазу в осіб,

що зазнали радіаційного впливу внаслідок аварії на ЧАЕС (методичні рекомендації) / Л. М. Овсяннікова, С. М. Альохіна, О. В. Дробінська. – К., 1999. – 20 с.

5. Горячковский А. М. Клиническая биохимия / А. М. Горячковский. – О. : Астропринт, 1998. – 608 с.

6. Переслегина И. А. Активность антиоксидантных ферментов слюны здоровых детей / И. А. Переслегина // Лабораторное дело. – 1989. – № 11. – С. 20–23.

7. Разыграев А. В. Определение глутатионпероксидазной активности в сыворотке крови человека с использованием пероксида водорода и 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислоты) / А. В. Разыграев, А. В. Арутюнян // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 6. – С. 13–16.

8. Милякова М. Н. Возможный механизм и патофизиологическая значимость регуляции активности супероксиддисмутазы свободными радикалами кислорода / М. Н. Милякова, В. В. Шабанов // Биомедицинская химия. – 2006. – Т. 52, № 2. – С. 130–137.

9. Коржов В. И. Роль системы глутатиона в процессах детоксикации и антиоксидантной защиты (обзор литературы) / В. И. Коржов, В. Н. Жадан, М. В. Коржов // Журнал АМН України. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 3–19.

10. Сторожук П. Г. Ферменты прямой и косвенной антирадикальной защиты эритроцитов и их роль в иницировании процессов оксигенации гемоглобина, антибактериальной защите и делении клеток / П. Г. Сторожук // Вестник интенсивной терапии. – 2000. – № 3. – С. 8–13.

УДК 616.329-008.843.3:616.34-002.44
Л. А. Пономаренко, О. А. Лихолат, О. А. Пономаренко
ОСОБЛИВОСТІ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ ІЗ КИСЛОТОЗАЛЕЖНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

Досліджено стан систем перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ) крові у 33 хворих на гастроэзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ) і 25 пацієнтів із ГЕРХ, поєднаною з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки. Встановлено, що посилення ПОЛ відбувалося на тлі дисбалансу в роботі АОЗ. Досліджені показники систем ПОЛ і АОЗ можуть бути використані як додатковий тест для оцінки результатів лікування хворих із кислотозалежною патологією.

Ключові слова: гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, виразкова хвороба, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

UDC 616.329-008.843.3:616.34-002.44
L. A. Ponomarenko, O. A. Lykholat, O. A. Ponomarenko
PECULIARITIES OF THE SYSTEM OF ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE PATIENTS WITH ACID-DEPENDENT DISEASE

We studied the system of lipid peroxidation (LP) and system of antioxidant protection (AOP) in 33 patients with gastroesophageal reflux disease (GERD) and 25 patients with GERD combined with duodenal ulcer. The high activation of LP took place against AOP disbalance. The system of lipid peroxidation and system of antioxidant protection may be used as a supplementary test of treatment quality of the patients with acid-dependent disease.

Key words: gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, lipid peroxidation, antioxidant protection.