

DOI: 10.26693/jmbs05.01.179

УДК 159.944.4:616.36-003.826:616.12-008.331.1

Просоленко К. О.

ПОКАЗНИКИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ АКТИВНОСТІ ПРИ КОМОРБІДНОСТІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Харківський національний медичний університет, Україна

prosolenko2005@ukr.net

Відомо, що оксидативний стрес є одним з найважливіших патогенетичних механізмів серцево-судинних захворювань. Також загальновідома його роль у розвитку та прогресуванні хронічних захворювань печінки та нирок.

Метою дослідження було вивчення стану перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки та її коморбідністю з гіпертонічною хворобою або ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією, а також оцінка основних факторів, що впливають на антиоксидантний захист у цієї категорії хворих.

Об'єктом дослідження були 269 пацієнтів, з них з неалкогольною жировою хворобою печінки (60 пацієнтів), з коморбідністю неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою (121 пацієнтів), з коморбідністю неалкогольна жировою хвороба печінки та ренопаренхіматозної артеріальної гіпертензії (88 пацієнтів). Контрольну групу склали 20 здорових осіб. Клінічне обстеження хворих включало оцінку параметрів об'єктивного огляду: зокрема антропометричні дані та артеріальний тиск за стандартними методиками.

Використовували ультразвуковий метод дослідження, на ультразвуковій діагностичній системі "GE", США. Біохімічні показники крові визначалися за стандартними загальноприйнятими методиками, визначали: аланінамінотрансферазу, рівні інсуліну з визначенням індексу HOMA, загальний холестерин, рівні адипонектину, концентрацію фактору некрозу пухлин- α , швидкості клубочкової фільтрації за формулою СКД-EPI. Стан прооксидантної системи оцінювався за рівнями молекулярних продуктів дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду, а стан ферментативної системи антиоксидантного захисту – за активністю супероксиддисмутази.

Нами було виявлено значне збільшення обох показників оксидативного стресу у всіх трьох групах по відношенню до групи контролю ($p < 0,001$). Окрім збільшення показників перекисного окиснен-

ня ліпідів, що свідчить про оксидативний стрес у досліджених хворих, було виявлено зменшення супероксиддисмутази. Найсуттєвішим воно було у групі з ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією – $25,15 \pm 3,28$ од/мг Hb хв. Було виявлено вплив показників оксидативного стресу майже на всі параметри, що досліджувались при неалкогольній жировій хворобі печінки та її коморбідністю з артеріальною гіпертензією. Було зафіксовано відмінності, у першу стосовно показників артеріального тиску, загального холестерину, індексу маси тіла та швидкості клубочкової фільтрації. За даними двохфакторного дисперсійного аналізу MANOVA було виявлено суттєвий вплив фактору «неалкогольна жирова хвороба печінки» та фактору «артеріальна гіпертензія» на кожний з трьох показників системи перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту ($p < 0,001$). Дуже важливим є виявлений нами факт, що на показники оксидативного стресу потужний вплив здійснює не тільки кожен фактор окремо, але і їх взаємодія. Найбільш потужний вплив було виявлено для показника супероксиддисмутази – $F = 40,9$ ($p < 0,001$).

Нами встановлено, що процеси перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту порушуються у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки. Коморбідність з гіпертонічною хворобою /ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією робить ці порушення більш вираженими, що може впливати як на перебіг так і на виникнення цих захворювань. Спектр вагомих кореляційних зв'язків є різним між пацієнтами з ізольованою неалкогольною жировою хворобою печінки та її коморбідністю, що може свідчити про дещо різні патогенетичні механізми виникнення та прогресування цих захворювань. При коморбідності неалкогольною жировою хворобою печінки та гіпертонічною хворобою /ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією порушення показників перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту пов'язані з взаємнообтяжувальним впливом цих нозологій.

Ключові слова: оксидативний стрес, неалкогольна жирова хвороба печінки, артеріальна гіпертензія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в рамках НДР кафедри внутрішньої медицини №1 ХНМУ «Оптимізувати діагностику та корекцію судинних уражень у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ожирінням на основі вивчення функціонального стану ендотелію та генетичних порушень» (№ держ. реєстрації 011U002385), та «Оптимізація лікування неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі гіпертонічної хвороби з урахуванням метаболічних, судинних аспектів та поліморфізму гена AGTR1» (№ держ. реєстрації 015U000236).

Вступ. Відомо, що оксидативний стрес є одним з найважливіших патогенетичних механізмів серцево-судинних захворювань (ССЗ) [2]. Також загальновідомо його роль у розвитку та прогресуванні хронічних захворювань печінки та нирок [4, 6]. Підвищена продукція вільних радикалів сприяє порушенню функції ендотелію з перевагою вазоконстрикторних ефектів. Активність вільнорадикальних окиснювальних процесів оцінюється за вмістом у сироватці крові продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА) і шиффових основ [2]. Ефективність антиоксидантного захисту (АОЗ) оцінюється за змінами активності супероксиддисмутази (СОД), яка зв'язує активні форми кисню з утворенням перекису водню, а також глутатіонпероксидази та каталази [9].

ПОЛ представляє собою процес, при якому ліпіди, насамперед поліненасичені жирні кислоти, атакуються вільними радикалами. Серед різних альдегідів, які можуть бути утворені в якості вторинних продуктів ПОЛ, найбільш дослідженим є МДА. МДА є одним з найбільш надійних маркерів визначення окиснювального стресу у клініці [4, 9]. Дія МДА полягає в тому, що він через утворення основ Шиффа (кінцевих продуктів ПОЛ) дестабілізує мембрани і сприяє їх деструкції, а також може стимулювати агрегацію тромбоцитів, підвищувати синтез тромбоксанів, сприяючи адгезії тромбоцитів до клітин ендотелію [2]. Іншими продуктами ПОЛ є ДК, які також мають пошкоджуючу дію на білки та ліпопротеїди.

Активності системи ПОЛ протидіє система АОЗ. Проте при багатьох хронічних захворюваннях, в першу чергу при їх коморбідності, її активність порушується, результатом чого є недостатня протидія пошкоджуючому впливові продуктів ПОЛ [9]. Дуже важливим компонентом системи АОЗ є СОД, антиоксидантна роль якої полягає у зв'язуванні активних форм кисню з утворенням перекису водню.

Оксидативний стрес прийнято вважати важливим пусковим механізмом формування неалкогольного стеатогепатиту [4]. Доведено, що у прогресію неалкогольного стеатогепатиту залучено також ряд генетичних механізмів. Виявлено, що підвищення ферменту марганецьзалежної СОД, яка локалізується в мітохондріях і контролює рівень вільних радикалів в клітці, асоційований з низьким ризиком прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), а варіант rs4880 гена MSOD2 призводить до збільшення активності цього ферменту і асоційований з більш низьким ризиком розвитку неалкогольного стеатогепатиту і фіброзу печінки [10].

Мета дослідження. Вивчити стан ПОЛ-АОЗ у пацієнтів з НАЖХП та її коморбідністю з гіпертонічною хворобою (ГХ) або ренопаренхіматозною артеріальною гіпертензією (РПАГ), а також оцінити основні фактори що впливають на антиоксидантний захист у цієї категорії хворих.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилось на базі відділення гастроентерології та терапії, а також поліклініки ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Клінічні та біохімічні дослідження проводились в клініко-діагностичній лабораторії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» та лабораторії «Альфа Лабсервіс». Функціональні дослідження були виконані у відділенні функціональної та ультразвукової діагностики.

Об'єктом дослідження були 269 пацієнтів, які входили у три групи: група I – пацієнти з НАЖХП (60 пацієнтів), група II – пацієнти з коморбідністю НАЖХП та ГХ II стадії, 2 ступеню (121 пацієнтів), група III – пацієнти з коморбідністю НАЖХП та ренопаренхіматозної артеріальної гіпертензії (РПАГ) II стадії, 2 ступеню (88 пацієнтів), які знаходилися на стаціонарному та амбулаторному лікуванні. Вік пацієнтів складав від 18 до 66 років. Середній вік пацієнтів складав $48,07 \pm 10,81$ років. Розподіл хворих за статтю був рівномірний. У всіх пацієнтів РПАГ діагностовано як наслідок хронічного пієлонефриту, який на момент дослідження був у ремісії. Також у цих пацієнтів не було значного зниження швидкості клубочком фільтрації, ступінь хронічної хвороби нирок (ХХН) була I-III.

У дослідження не включалися хворі із цукровим діабетом 1 та 2 типу, іншими дифузними та вогнищевими захворюваннями печінки (вірусні гепатити, алкогольна хвороба печінки, цироз печінки та інші), наявністю іншої супутньої патології у пацієнтів на НАЖХП: ішемічна хвороба серця (ІХС), ревматичні вади серця, онкологічні захворювання, системні захворювання сполучної тканини, ХСН II Б – III стадії, артеріальною гіпертензією (АГ) 1 та 3 ступеню, ГХ I та III стадії, ехонегативність,

відмова пацієнтів від дослідження, вагітністю та лактацією.

Контрольну групу склали 20 здорових осіб аналогічної вікової категорії чоловічої та жіночої статі.

Клінічне обстеження хворих включало оцінку параметрів об'єктивного огляду: зокрема антропометричні дані та артеріальний тиск (АТ) за стандартними методиками.

Для діагностики неалкогольного стеатозу використовували ультразвуковий метод дослідження, на ультразвуковій діагностичній системі "GE", США. Визначали краніо-каудальні розміри правої та лівої частин печінки, довжину та ширину жовчного міхура, довжину та ширину селезінки. Визначали 3 ступеня стеатозу печінки. Ступінь стеатозу печінки встановлювали за даними ультразвукового дослідження: ступінь I – незначне підвищення ехогенності паренхіми печінки, нормальна візуалізація внутрішньопечінкових судин і діафрагми; ступінь II – помірне дифузне підвищення ехогенності паренхіми печінки, незначне порушення візуалізації внутрішньопечінкових судин та діафрагми; ступінь III – виражене підвищення ехогенності паренхіми печінки, візуалізація внутрішньопечінкових судин, діафрагми та задньої частини правої долі значно порушена або взагалі відсутня. У частини пацієнтів: 46 з першої групи, 89 з другої групи та 77 з третьої групи ступінь стеатозу печінки було підтверджено за допомогою тесту «Фібромакс» «Biopredictive» (Франція). Також визначали гемодинамічні показники – пульсаційний індекс загальної печінкової артерії (PI ЗПА) та усереднену за часом швидкість кровотоку по воротній вені (Tmax BV).

З метою вивчення ендотеліязалежної вазодилатації проводили пробу з реактивною гіперемією за методикою Celermajer D. S. в модифікації Іваної О. В.

Біохімічні показники крові визначалися за стандартними загальноприйнятими методиками, які є найбільш інформативними для НАЖХП. Досліджували вміст аланінамінотрансферази (АЛТ), загального холестерину (ЗХС), інсуліну. Визначали індекс інсулінорезистентності (IP) НОМА.

При визначенні рівнів адипонектину використовували тест-систему «Avi Bion Human Adiponectin (Acsp30) Elisa Kit» («Ani Biotech Oy Organium Laboratories Busines Unit», Фінляндія).

Шляхом проведення імуноферментного аналізу з використанням наборів «Вектор-Бест» (Росія) визначали концентрацію ФНП-α.

ШКФ визначали за формулою СКД-ЕРІ. Мікроальбумінурію визначали за допомогою набору BioSystems (Іспанія).

Стан прооксидантної системи оцінювався за рівнями молекулярних продуктів ПОЛ – ДК і МДА, а стан ферментативної системи антиоксидантного захисту – за активністю СОД при проведенні спектрофотометрії.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Для участі у дослідженні пацієнти підписували форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні».

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel та STATISTICA з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Для оцінки достовірності різниці при парних змінах показників використовували критерій t – Стьюдента ($M \pm \sigma$). Різницю вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Нами було виявлено значне збільшення обох показників оксидативного стресу у всіх трьох групах по відношенню до групи контролю ($p < 0,001$), в якій він складав $29,93 \pm 3,24$ нмоль/мл (табл. 1). Так, МДА у групі I складав $34,44 \pm 1,39$ нмоль/мл, у другій групі – $36,43 \pm 1,93$ нмоль/мл, а в третій був достовірно найвищим серед всіх досліджених груп – $39,48 \pm 1,47$ нмоль/мл ($p < 0,001$). Цей показник серед пацієнтів був достовірно найнижчим у групі I, як відносно до групи II ($p < 0,001$), так і до групи III ($p < 0,001$).

Інший важливий показник ПОЛ – ДК був також збільшеним у пацієнтів всіх трьох груп. У групі контролю він становив $14,00 \pm 1,05$ нмоль/мл, та був меншим більше ніж у 2 рази стосовно пацієнтів всіх досліджених груп ($p < 0,001$). Як і стосовно МДА, коморбідність достовірно підвищувала показник ДК. У групі I він складав $29,96 \pm 4,38$ нмоль/мл, у групі II – $34,60 \pm 2,52$ нмоль/мл, у групі III – $38,34 \pm 2,92$ нмоль/мл ($p < 0,001$).

Окрім збільшення показників ПОЛ, що свідчить про оксидативний стрес у досліджених хворих, було виявлено зменшення СОД, як показника АОЗ.

Таблиця 1 – Показники ПОЛ та АОЗ у досліджених пацієнтів

Показник	Г Р У П И			р між I та II	р між I та III	р між II та III
	Група I, n = 60	Група II, n = 121	Група III, n = 88			
МДА, нмоль/мл	$34,44 \pm 1,39$	$36,43 \pm 1,93$	$39,48 \pm 1,47$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
ДК, нмоль/мл	$29,96 \pm 4,38$	$34,60 \pm 2,52$	$38,34 \pm 2,92$	$p < 0,01$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
СОД, од/мг Hb хв	$35,84 \pm 8,90$	$32,62 \pm 7,33$	$25,15 \pm 3,28$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

У групі контролю він складав (59,32±1,54) од/мг Нв хв та достовірно перевищував показники у групах досліджених хворих (р<0,001). Найсуттєвіше падіння СОД було виявлено у групі III – 25,15±3,28 од/мг Нв хв, що може мати значення у перебігу такого коморбідного стану як НАЖХП та РПАГ.

Далі проводили дослідження кореляційних зв'язків МДА, ДК та СОД з основними показниками, що характеризують важливі клініко-патогенетичні параметри досліджуваних захворювань, а саме: дисліпідемії, ІР, показники ураження печінки, ендотеліалезальну вазодилатацію, ІМТ, тривалість захворювання, АТ, ШКФ.

Було виявлено вплив показників ПОЛ та АОЗ майже на всі параметри, що досліджувались. При цьому стосовно показників АТ залежність виявлено тільки для систолічного АТ (САТ) та СОД $r = -0,265$ (р<0,05). Для діастолічного АТ (ДАТ) зв'язку виявлено не було.

При цьому вплив на ЕЗВД було зафіксовано (табл. 2). Досить сильним виявився зв'язок між показниками ПОЛ-АОЗ та ШКФ. Відомо, що НАЖХП сьогодні розглядається як мультисистемне захворювання, як може призводити до ХХН. Виявлені зміни можуть свідчити про участь ПОЛ у розвитку цього стану при НАЖХП [11].

Аналізуючи дані, отримані при проведенні кореляційного аналізу у групі II, слід також відмітити тісний зв'язок між оксидативним стресом та іншими показниками.

В цій групі зв'язок між показниками АТ та ПОЛ-АОЗ був сильним. Кореляційний зв'язок між показником ЗХС та СОД був достовірним $r = -0,245$ (р<0,01), зв'язку між показниками ЗХС та ПОЛ не було виявлено (табл. 3).

При дослідженні кореляційних зв'язків показників оксидативного стресу та інших клініко-лабораторних, анамнестичних та інструментальних

Таблиця 2 – Кореляції показників оксидативного стресу – антиоксидантного захисту з основними клініко-біохімічними показниками у пацієнтів з НАЖХП (група I)

Показники	МДА	РЗ	ДК	РЗ	СОД	РЗ
Тривалість НАЖХП	$r = 0,446$	$p < 0,001$	$r = 0,511$	$p < 0,001$	$r = -0,488$	$p < 0,001$
ІМТ	$r = 0,535$	$p < 0,001$	$r = 0,652$	$p < 0,001$	$r = -0,664$	$p < 0,001$
САТ	н/з	-	н/з	-	$r = -0,265$	$p < 0,05$
ДАТ	н/з	-	н/з	-	н/з	-
ЕЗВД	$r = -0,431$	$p < 0,01$	$r = -0,527$	$p < 0,001$	$r = 0,624$	$p < 0,001$
АЛТ	$r = 0,579$	$p < 0,001$	$r = 0,531$	$p < 0,001$	$r = -0,544$	$p < 0,001$
ЗХС	$r = 0,302$	$p < 0,05$	н/з	-	$r = -0,282$	$p < 0,05$
НОМА	$r = 0,693$	$p < 0,001$	$r = 0,609$	$p < 0,001$	$r = -0,576$	$p < 0,001$
Адипонектин	$r = -0,435$	$p < 0,001$	$r = -0,527$	$p < 0,001$	$r = 0,544$	$p < 0,001$
ФНП-альфа	$r = 0,605$	$p < 0,001$	$r = 0,688$	$p < 0,001$	$r = -0,572$	$p < 0,001$
ШКФ	$r = -0,318$	$p < 0,05$	$r = -0,360$	$p < 0,01$	$r = 0,451$	$p < 0,001$
РІ зпа	$r = 0,584$	$p < 0,001$	$r = 0,613$	$p < 0,001$	$r = -0,782$	$p < 0,001$
Тмах ВВ	$r = -0,325$	$p < 0,05$	$r = -0,389$	$p < 0,01$	$r = 0,290$	$p < 0,05$

Примітки: РЗ – рівень значущості; н/з – не достовірні кореляції.

Таблиця 3 – Кореляції показників оксидативного стресу – антиоксидантного захисту з основними клініко-біохімічними показниками у пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ГХ (група II)

Показники	МДА	РЗ	ДК	РЗ	СОД	РЗ
Тривалість НАЖХП	$r = 0,335$	$p < 0,001$	$r = 0,373$	$p < 0,001$	$r = -0,290$	$p < 0,01$
Тривалість ГХ	$r = 0,267$	$p < 0,01$	$r = 0,220$	$p < 0,05$	$r = -0,233$	$p < 0,01$
ІМТ	$r = 0,252$	$p < 0,01$	$r = 0,308$	$p < 0,001$	$r = -0,415$	$p < 0,001$
САТ	$r = 0,490$	$p < 0,001$	$r = 0,448$	$p < 0,001$	$r = -0,576$	$p < 0,01$
ДАТ	$r = 0,260$	$p < 0,01$	$r = 0,182$	$p < 0,05$	$r = -0,354$	$p < 0,001$
ЕЗВД	$r = -0,475$	$p < 0,001$	$r = -0,375$	$p < 0,001$	$r = 0,521$	$p < 0,001$
АЛТ	$r = 0,292$	$p < 0,01$	$r = 0,204$	$p < 0,05$	$r = -0,348$	$p < 0,001$
ЗХС	н/з	-	н/з	-	$r = -0,245$	$p < 0,01$
НОМА	$r = 0,276$	$p < 0,01$	$r = 0,223$	$p < 0,05$	$r = -0,334$	$p < 0,001$
Адипонектин	$r = -0,340$	$p < 0,001$	$r = -0,248$	$p < 0,01$	$r = 0,428$	$p < 0,001$
ФНП-альфа	$r = 0,473$	$p < 0,001$	$r = 0,471$	$p < 0,001$	$r = -0,604$	$p < 0,001$
ШКФ	$r = -0,407$	$p < 0,001$	$r = -0,202$	$p < 0,05$	$r = 0,515$	$p < 0,001$
РІ зпа	$r = 0,353$	$p < 0,001$	$r = 0,385$	$p < 0,001$	$r = -0,602$	$p < 0,001$
Тмах ВВ	$r = -0,239$	$p < 0,01$	$r = -0,341$	$p < 0,01$	$r = 0,469$	$p < 0,05$

Примітки: РЗ – рівень значущості; н/з – не достовірні кореляції.

показників було виявлено відсутність зв'язку між ІМТ та показниками ПОЛ, при наявності зв'язку з СОД $r = -0,339$ (р<0,01), відсутність зв'язку з ЗХС (табл. 4).

Цікаво, що зв'язок з ШКФ було виявлено тільки для показників ПОЛ, більше для ДК $r = -0,325$ (р<0,01), а зв'язок з СОД був відсутній.

Таким чином, нами виявлено різний профіль кореляційних зв'язків для трьох груп, що досліджувалися. Цей факт може бути корисним у розумінні

процесів розвитку та прогресування НАЖХП при наявності чи відсутності коморбідності з ГХ та РПАГ.

Далі за допомогою двохфакторного дисперсійного аналізу MANOVA проводили визначення на скільки наскільки фактори НАЖХП та ГХ/РПАГ впливають на показники ПОЛ-АОЗ. Визначали 2 фактори: 1- фактор «Діагноз» - наявність ГХ/РПАГ та 2 - фактор «Ступінь стеатозу».

Було виявлено суттєвий вплив окремо кожного фактора на кожний з трьох показників системи ПОЛ-АОЗ ($p < 0,001$).

Дуже важливим є виявлений нами факт, що на показники МДА, ДК та СОД потужний вплив здійснює не тільки кожен фактор окремо, але і їх взаємодія (табл. 5). Найбільш потужний вплив було виявлено для показника СОД - $F=40,9$ ($p < 0,001$).

Таким чином, наші дані підтверджують важливу роль оксидативного стресу у патогенезі НАЖХП [1, 5]. Добре вивченими та доведеними є порушення процесів ПОЛ у пацієнтів з ГХ [8]. Нами підтверджено факт взаємного обтяження перебігу НАЖХП та ССЗ, зокрема ГХ та РПАГ, з позицій впливу та процеси ПОЛ. Виявилось що наші дані частково співпадають з даними Авалуєва Е. Б., 2018 [1]. Так стосовно показників ПОЛ у пацієнтів з НАЖХП у наведеній роботі також зафіксовано збільшення цих показників, але показники АОЗ не знижувалися. Між тим у інших роботах у пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та ССЗ було зафіксовано погіршення як показників оксидативного стресу, так і показників АОЗ [3, 5]. Важливим, на нашу думку, є також виявлений нами зв'язок між показниками оксидативного стресу та показниками ниркової функції, як у пацієнтів з ізольованою НАЖХП так і при її коморбідності з ГХ або РПАГ.

Висновки

1. Процеси ПОЛ та АОЗ порушуються у пацієнтів з НАЖХП. Коморбідність з ГХ/РПАГ робить ці по-

Таблиця 4 – Кореляції показників оксидативного стресу – антиоксидантного захисту з основними клініко-біохімічними показниками у пацієнтів з коморбідністю НАЖХП та РПАГ (група III)

Показники	МДА	РЗ	ДК	РЗ	СОД	РЗ
Тривалість НАЖБП	н/з	-	$r = 0,384$	$p < 0,001$	$r = -0,333$	$p < 0,01$
Тривалість РПАГ	$r = 0,218$	$p < 0,05$	$r = 0,437$	$p < 0,001$	$r = -0,283$	$p < 0,01$
ІМТ	н/з	-	н/з	-	$r = -0,339$	$p < 0,01$
САТ	$r = 0,239$	$p < 0,05$	$r = 0,397$	$p < 0,001$	$r = -0,253$	$p < 0,05$
ДАТ	$r = 0,234$	$p < 0,05$	$r = 0,290$	$p < 0,01$	$r = -0,341$	$p < 0,01$
ЕЗВД	$r = -0,293$	$p < 0,01$	$r = -0,492$	$p < 0,001$	$r = 0,432$	$p < 0,001$
АЛТ	$r = 0,293$	$p < 0,01$	$r = 0,265$	$p < 0,05$	н/з	-
ЗХС	н/з	-	н/з	-	н/з	-
НОМА	н/з	-	$r = 0,220$	$p < 0,05$	$r = -0,336$	$p < 0,01$
адипонектин	н/з	-	$r = -0,536$	$p < 0,01$	$r = 0,472$	$p < 0,001$
ФНП-альфа	$r = 0,346$	$p < 0,01$	$r = 0,542$	$p < 0,001$	$r = -0,490$	$p < 0,001$
ШКФ	$r = -0,266$	$p < 0,05$	$r = -0,325$	$p < 0,01$	н/з	-
РІ зпа	$r = 0,331$	$p < 0,01$	$r = 0,544$	$p < 0,001$	$r = -0,444$	$p < 0,001$
Тмах ВВ	$r = -0,345$	$p < 0,01$	$r = -0,432$	$p < 0,001$	$r = 0,430$	$p < 0,001$

Примітки: РЗ – рівень значущості; н/з – не достовірні кореляції.

Таблиця 5 – Показники двохфакторного дисперсійного аналізу MANOVA у досліджених хворих

Показники	МДА		ДК		СОД	
	F	РЗ	F	РЗ	F	РЗ
Фактор «Діагноз»	$F=271,6$	$p < 0,001$	$F=275,4$	$p < 0,001$	$F=251,3$	$p < 0,001$
Фактор «Ступінь стеатозу»	$F=62,7$	$p < 0,001$	$F=151,7$	$p < 0,001$	$F=428,2$	$p < 0,001$
Взаємозв'язок обох факторів	$F=2,8$	$p < 0,05$	$F=11,8$	$p < 0,001$	$F=40,9$	$p < 0,001$

рушення більш вираженими, що може впливати як на перебіг так і на виникнення цих захворювань.

2. Показники ПОЛ-АОЗ тісно корелюють з основними анамнестичними, клініко-лабораторними та інструментальними показниками. Спектр вагомих кореляційних зв'язків є різним між пацієнтами з ізольованою НАЖХП та її коморбідністю з ГХ/РПАГ, що може свідчити про дещо різні патогенетичні механізми виникнення та прогресування цих захворювань.
3. При коморбідності НАЖХП та ГХ/РПАГ порушення показників ПОЛ-АОЗ пов'язані з взаємнообтяжувальним впливом цих нозологій.

Перспективами подальших досліджень стане дослідження ефективності комплексних схем корекції виявлених порушень.

References

1. Avalueva EB, Lapinskij IV, Bakulin IG i dr. Osobennosti antioksidantnoj sistemy i polimorfizmov nekotorykh genov-kandidatov u paczientov s nealkogol'noj zhirovoj bolezn'yu pecheni [Features of the antioxidant system and polymorphisms of certain candidate genes in patients with non-alcoholic fatty liver disease]. *Farmateka*. 2018; 9(362): 48-55. [Russian]

2. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014; 2014. ID 360438. doi: 10.1155/2014/360438
3. Belaya IE Markery` okislitel`nogo stressa u paczientov s ostrym infarktom miokarda s nealkogol`noj zhirovoj bolezn`yu pecheni [The markers of oxidative stress in patients with acute myocardial infarction with non-alcoholic fatty liver disease]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2014; (7): 98-104. [Russian] doi: 10.15829/1560-4071-2014-7-98-104
4. Bulatova IA, Schekotova AP, Suzdaltseva KN, i dr. Superoksiddismutaza i glutationperoksidaza pri hronicheskom gepatite C i nealkogolnoj zhirovoj boleznii pecheni [Superoxide dismutase and glutathione peroxidase in chronic hepatitis C and non-alcoholic fatty liver disease]. *Fundamentalnyie issledovaniya*. 2014; 7(3): 455–9. [Russian]
5. Khukhli`na OS, Kuzminska OB, Danilishin TM, Grinyuk OYe, Kropiva VV. Rol` oksidativnogo stressu v patogenezi` progresuvannya nealkogol`nogo steatogepatitu za umov komorbidnosti` z` i`shemi`chnoyu khvoroboyu serczya [The role of oxidative stress in the pathogenesis of progression of non-alcoholic steatohepatitis under conditions of comorbidity with coronary heart disease]. *Visnik Ukrayinskoyi medichnoyi stomatologichnoyi akademi`yi*. 2018; 4(64): 76-9. [Ukrainian]
6. Popov SS, Pashkov AN, Shulgin AK i dr. Aktivnost superoksiddismutazy, katalazy i sodержaniye α -tokoferola v syvotke krovi bolnykh sakharnym diabetom 2 tipa, oslozhnennym steatogepatitom, pri provedenii kombinirovannogo lecheniya s epifaminom [The activity of superoxide dismutase, catalase and the content of α -tocopherol in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus, complicated by steatohepatitis, during the combined treatment with epifamin]. *Kurskiy nauchno-prakticheskiy sbornik «Chelovek i zdorovye»*. 2014; 1: 92-7. [Russian]
7. Promenasheva TE, Kolesnichenko LS, Kozlova NM Rol` oksidativnogo stressa i sistemy` glutationa v patogeneze nealkogol`noj zhirovoj boleznii pecheni [The role of oxidative stress and glutathione in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease]. *Bulletin RSCC SB RAMS*. 2014; 5(99): 80-3. [Russian]
8. Shalimova AS Vpliv α -li`poyevoyi kisloti na oksidativnij stres u pacziyentiv z` gipertonichnoyu khvoroboyu i czukrovim diabetom 2 tipu [Effect of α -lipoic acid on oxidative stress in patients with type 2 hypertension]. *Simejna medicina*. 2013; 6(50): 116–9. [Ukrainian]
9. Weber D, Milkovic L, Bennett SJ, Griffiths HR, Zarkovic N, Grune T. Measurement of HNE-protein adducts in human plasma and serum by ELISA – Comparison of two primary antibodies. *Redox Biol*. 2013; 1(1): 226–33. PMID: 24024156. PMCID: PMC3757688. DOI: 10.1016/j.redox.2013.01.012
10. Al-Serri A, Anstee QM, Valenti L, Nobili V, Leathart JB, Dongiovanni P, et al. The SOD2 C47T polymorphism influences NAFLD fibrosis severity: evidence from casecontrol and intra-familial allele association studies. *J Hepatol*. 2012; 56(2): 448–54. PMID: 21756849. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.029
11. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Lippi G, Zoppini G, Chonchol M. Relationship between kidney function and liver histology in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; 5: 2166–71. PMID: 20724519. PMCID: PMC2994076. doi: 10.2215/CJN.05050610

УДК 159.944.4:616.36-003.826:616.12-008.331.1

ПОКАЗАТЕЛИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Просоленко К. А.

Резюме. Известно, что оксидативный стресс является одним из важнейших патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний. Также общеизвестна его роль в развитии и прогрессировании хронических заболеваний печени и почек.

Цель исследования – изучить состояние перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и ее коморбидностью с гипертонической болезнью или ренопаренхиматозной артериальной гипертензией, а также оценить основные факторы, влияющие на антиоксидантную защиту у этой категории больных.

Объектом исследования были 269 пациентов, из них с неалкогольной жировой болезнью печени – 60 пациентов, с ее коморбидностью с гипертонической болезнью – 121 пациент, с коморбидностью с ренопаренхиматозной артериальной гипертензией – 88 пациентов. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц. Клиническое обследование больных включало оценку параметров объективного осмотра: в частности антропометрические данные и артериальное давление по стандартным методикам. Использовали ультразвуковой метод исследования (ультразвуковой сканер "GE", США). Биохимические показатели крови определялись по стандартным общепринятым методикам определяли уровни: аланинаминотрансферазы, уровни инсулина с определением индекса НОМА, общего холестерина, уровни адипонектина, концентрацию фактора некроза опухоли- α , скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ. Состояние прооксидантной системы оценивалось по уровням диеновых конъюгат и малонового диальдегида, а состояние ферментативной системы антиоксидантной защиты - по активности супероксиддисмутазы.

Нами было выявлено значительное увеличение обоих показателей оксидативного стресса во всех трех группах по отношению к группе контроля ($p < 0,001$). Кроме увеличения показателей перекисного окисления липидов, у исследованных больных было выявлено уменьшение супероксиддисмутазы. Наиболее существенным оно было в группе коморбидности с ренопаренхиматозной артериальной гипертензией - $25,15 \pm 3,28$ ед/мг Hb мин. Было выявлено влияние показателей оксидативного стресса почти на все параметры, которые исследовались при неалкогольной жировой болезни печени и ее коморбидностью с артериальной гипертензией. Были зафиксированы различия, в первую очередь относительно показателей артериального давления, общего холестерина, индекса массы тела и скорости клубочковой фильтрации.

По данным двухфакторного дисперсионного анализа MANOVA было обнаружено существенное влияние фактора «неалкогольная жировая болезнь печени» и фактора «артериальная гипертензия» на каждый из трех показателей системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты ($p < 0,001$).

Очень важным, на наш взгляд, является обнаруженный факт, что на показатели оксидативного стресса мощное влияние оказывает не только каждый фактор в отдельности, но и их взаимодействие. Наиболее мощное воздействие было обнаружено для показателя супероксиддисмутазы – $F = 40,9$ ($p < 0,001$).

Процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты нарушаются у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени. Коморбидность с гипертонической болезнью или ренопаренхиматозной артериальной гипертензией делает эти нарушения более выраженными, что может влиять как на возникновение, так и на течение этих заболеваний. Спектр значимых корреляционных связей различен между пациентами с изолированной неалкогольной жировой болезнью печени и ее коморбидностью, что может свидетельствовать о несколько различных патогенетических механизмах возникновения и прогрессирования этих заболеваний. При коморбидности неалкогольной жировой болезнью печени с гипертонической болезнью или ренопаренхиматозной артериальной гипертензией нарушения показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты связаны с взаимоотношающим влиянием этих нозологий.

Ключевые слова: оксидативный стресс, неалкогольная жировая болезнь печени, артериальная гипертензия.

UDC 159.944.4:616.36-003.826:616.12-008.331.1

Indicators of Oxidative Stress and Antioxidant Activity in the Comorbidity of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Arterial Hypertension

Prosolenko K. O.

Abstract. It is known that oxidative stress is one of the most important pathogenetic mechanisms of cardiovascular diseases. Its role in the development and progression of chronic liver and kidney diseases is also well known.

The purpose of the work was to study the state of lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with non-alcoholic fatty liver disease and its comorbidity with essential hypertension or renoparenchymal arterial hypertension, as well as assess the main factors affecting antioxidant defense in this category of patients.

Material and methods. The object of the study was 269 patients, including 60 patients with non-alcoholic fatty liver disease, 121 patients with comorbidity and essential hypertension, 88 patients with comorbidity and renoparenchymal arterial hypertension. The control group consisted of 20 healthy individuals. Clinical examination of patients included an assessment of the objective examination parameters, in particular, anthropometric data and blood pressure according to standard methods. We used an ultrasonic research method (ultrasound scanner "GE", USA). Blood biochemical parameters were determined according to standard generally accepted methods: ALT, total cholesterol, insulin levels with the determination of the HOMA index, adiponectin levels, tumor necrosis factor- α concentration, glomerular filtration rate according to the CKD-EPI formula. The state of the prooxidant system was evaluated by the levels of diene conjugates and malondialdehyde, and the state of the enzymatic antioxidant defense system was assessed by the activity of superoxidedismutase.

Results and discussion. We found a significant increase in both indicators of oxidative stress in all three groups compared to the control group ($p < 0,001$). In addition to an increase in lipid peroxidation, we observed a decrease in superoxidedismutase in the studied patients. It was most significant in the group of comorbidity with renoparenchymal arterial hypertension – 25.15 ± 3.28 U / mg Hb min. The influence of oxidative stress indicators on almost all parameters that were investigated in non-alcoholic fatty liver disease and its comorbidity with

arterial hypertension was revealed. Differences were recorded, mainly according to blood pressure, total cholesterol, body mass index and glomerular filtration rate.

According to analysis of variance MANOVA, a significant effect of the factor "non-alcoholic fatty liver disease" and the factor "arterial hypertension" on each of the three indicators of the lipid peroxidation system and antioxidant defense ($p < 0.001$) was found.

In our opinion, the fact that the indicators of oxidative stress are strongly influenced not only by each factor individually, but also by their interaction is very important. The most powerful effect was found for the indicator of superoxidodismutase - $F = 40.9$ ($p < 0.001$).

Conclusion. Thus, the processes of lipid peroxidation and antioxidant protection are disrupted in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Comorbidity with essential hypertension or renoparenchymal arterial hypertension makes these disorders more pronounced, which can affect both the onset and course of these diseases. The spectrum of significant correlation is different between patients with isolated non-alcoholic fatty liver disease and its comorbidity, which may indicate several different pathogenetic mechanisms of the onset and progression of these diseases. When non-alcoholic fatty liver disease with essential hypertension or renoparenchymal arterial hypertension is comorbid, disturbances in lipid peroxidation and antioxidant defense are associated with the mutually beneficial effect of these nosologies.

Keywords: oxidative stress, non-alcoholic fatty liver disease, arterial hypertension.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування