

DOI: 10.26693/jmbs05.03.151

УДК 616.36-004-039.51-036-06:616-008.8:612.015.11

Абрагамович М. О.¹, Абрагамович О. О.¹, Фаюра О. П.¹, Фаюра Л. Р.²

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗУ У ЦИРОЗНИХ ХВОРИХ ЗІ СИНТРОПІЧНИМИ КОМОРБІДНИМИ УРАЖЕННЯМИ ЗАЛЕЖНО ВІД ТЯЖКОСТІ ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

²Інститут біології клітини Національної академії наук України, Львів, Україна

fayurchuk@ukr.net

Мета роботи – охарактеризувати показники редокс-гомеостазу у цирозних хворих зі синтропічними коморбідними ураженнями залежно від тяжкості цирозу печінки.

До дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю цирозу печінки залучено 75 хворих (23 жінки (30,7 %), 52 чоловіки (69,3 %), середній вік – 47,2±10,4 років), які перебували на комплексному обстеженні та стаціонарному лікуванні у Львівському обласному гепатологічному центрі. Усім хворим проведено комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження відповідно до діючих протоколів Міністерства охорони здоров'я України. З метою визначення показників редокс-системи вивчали вміст каталази та продуктів тіобарбітурової кислоти, а саме малонового діальдегіду. Після отримання результатів досліджень охарактеризовано вміст показників редокс-гомеостазу – малонового діальдегіду та каталази у хворих на цироз печінки зі синтропічними коморбідними ураженнями залежно від його ступеня тяжкості.

Виявлено, що у хворих на цироз печінки, поряд з наростанням його тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд-Р. Н. П'ю, збільшується вміст малонового діальдегіду та зменшується вміст каталази у хворих зі синтропічними ураженнями травної системи – варикозно розширеними венами стравоходу, цирозною гастропатією, варикозно розширеними гемороїдальними венами; серцево-судинної системи – цирозною кардіоміопатією, порушеннями ритму серця, артеріальною гіпотензією; дихальної системи – гепатопульмональним синдромом; сечовидільної системи – гепаторенальним синдромом;

нервової системи – печінковою енцефалопатією; кістково-суглобової системи – остеопорозом; кровотворної системи – анемією, коагулопатією; ураженнями шкіри, її придатків та слизових оболонок.

У хворих на цироз печінки зі синтропічними коморбідними ураженнями існує достовірність між показниками системи про- та антиоксидантів та тяжкістю цирозу печінки за критеріями Ч. Г. Чайлд-Р. Н. П'ю – збільшення вмісту малонового діальдегіду та зменшення вмісту каталази, що дозволяє припустити їх причинно-наслідковий зв'язок.

Ключові слова: цироз печінки, редокс-гомеостаз, активні форми кисню, коморбідні ураження, синтропія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР «Особливості стану гепатобіліарної системи у хворих з ко- та поліморбідними ураженнями внутрішніх органів», № держ. реєстрації 0117U001077.

Вступ. Одним із найбільш актуальних питань практичної медицини сьогодні є вивчення коморбідностей, як невід'ємної частини цирозу печінки (ЦП). Синтропічні коморбідні ураження серцево-судинної, дихальної, травної, нервової, кістково-суглобової та кровотворної систем у цирозних хворих суттєво впливають на перебіг ЦП, а також якість життя цієї категорії хворих та часто стають причиною смерті [1-3]. Та що ж є патогенетичною основою цих уражень, залишається дискусійним питанням. Відомо, що внаслідок дії етіологічних чинників виникнення ЦП, а саме вірусів, алкоголю, медикаментозних або токсичних середників [4-12] в організмі хворих на ЦП у мітохондріях,

клітинах К. В. фон Купфера, тобто локально у печінковому руслі, утворюється велика кількість активних форм кисню (АФК). Як результат цього виникає порушення редокс-гомеостазу з посиленням оксидативного стресу та ослабленням антиоксидантного захисту.

Тому метою даного дослідження було охарактеризувати показники редокс-гомеостазу у цирозних хворих зі синтропічними коморбідними ураженнями залежно від тяжкості ЦП.

Матеріал та методи дослідження. У відповідності до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України та отримання письмової згоди на проведення обстеження до дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП (накази МОЗ України № 593 від 12.12.2004 р., № 271 від 13.06.2005 р., № 433 від 03.07.2006 р., № 436 від 03.07.2006 р., № 128 від 19.03.2007 р., № 647 від 30.06.2010 р., № 280 від 11.05.2011 р.) залучено 75 хворих (23 жінки (30,7 %), 52 чоловіки (69,3 %), середній вік – 47,2±10,4 років), які перебували на комплексному клінічно-лабораторно-інструментальному обстеженні та стаціонарному лікуванні у Львівському обласному гепатологічному центрі, створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету та гастроентерологічного відділу Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня». Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

У 50 хворих (66,7 %) ЦП був алкогольного ґенезу, а вірус гепатиту С був причиною хвороби у шести пацієнтів (8,0 %). У 25,3 % випадків (19 осіб) діагностовано ураження печінки змішаного ґенезу - поєднані. Не вдалося виявити причину ЦП в однієї особи (1,3 %). У класі А, за критеріями Ч. Г. Чайлд - Р. Н. П'ю, було 19 (25,3 %) хворих (3 жінки (33,3 %), 16 чоловіків (84,2 %), середній вік – 43,8±9,9 років), В – 29 (38,7 %) хворих (9 жінок (31,0 %), 20 чоловіків (69,0 %), середній вік – 45,6±9,4 років), С – 27 (36,0 %) хворих (11 жінок (40,7 %), 16 чоловіків (59,3 %), середній вік – 51,3±10,8 років).

Усім хворим проведено комплексне клінічно-лабораторне обстеження організму, а саме - серцево-судинної (Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03.07.2006 р. № 436 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»»), дихальної (Накази Міністерства охорони здоров'я України № 433 від 03.07.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»», № 128 від 19.03.2007 «Про за-

твердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»»), кровотворної (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 647 від 30.06.2010 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим зі спеціальності «Гематологія»»), кістково-суглобової (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 676 від 12.10.2006 р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»»), нервової (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 487 від 17.08.2017 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної за спеціальністю «Неврологія»») систем.

Серед показників редокс-гомеостазу визначали вміст малонового діальдегіду (МДА) та каталази (КАТ). Для визначення вмісту МДА використовували методику, яка ґрунтується на активації пероксидного окиснення ліпідів йонами двовалентного заліза (Fe^{2+}) до кількості, яка реєструється спектрофотометрично з використанням реактивів Sigma-Aldrich, США. За високої температури, у кислому середовищі МДА реагує з 2-тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений триметиновий комплекс, що володіє максимумом поглинання за 532 нм [13]. Для визначення вмісту КАТ використовували методику, яка базується на здатності пероксиду водню (H_2O_2) утворювати зі солями молібдену стійкий забарвлений комплекс зі застосуванням реактивів Sigma-Aldrich, США. Інтенсивність забарвлення пероксидних сполук молібдену залежить від кількості H_2O_2 в розчині, адже КАТ, розкладаючи H_2O_2 , зменшує інтенсивність забарвлення в пробі [14].

Після отримання результатів досліджень було охарактеризовано вміст показників редокс-гомеостазу - МДА та КАТ у хворих на ЦП зі синтропічними коморбідними ураженнями залежно від його тяжкості.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмах Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4 із використанням описової статистики. Кожен показник проходив перевірку на нормальність розподілу. Для порівняння вибірок із нормальним розподілом застосовували t-критерій Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета), порівняння трьох і більше ґруп – ANOVA (з пост-хок Дж. Тьюкі). Для порівняння вибірок з ненормальним розподілом застосовували критерій Г. Б. Манна-Д. Р. Уїтні, порівняння трьох і більше ґруп – В. Краскела-В. А. Уолліса (з пост-хок О. Дж. Дана). Для виявлення та оцінювання взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз методом параметричної кореляції з визначенням лінійного коефіцієнта кореляції К. Пірсона (r-Pearson) у випадку нормального розподілу та коефіцієнта кореляції Ч. Спірмена

(r-Spearman) у випадку ненормального розподілу з подальшою якісною характеристикою тісноти зв'язку за шкалою Р. Е. Чеддока. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження. Вміст показників редокс-гомеостазу - МДА та КАТ у хворих на ЦП зі синтропічними коморбідними ураженнями залежно від його ступеня тяжкості відображено у **табл. 1**.

Таблиця 1 – Синтропічні коморбідні ураження та вміст деяких показників редокс-гомеостазу у хворих на цироз печінки залежно від його тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд-Р. Н. П'ю

| МДА, мкмоль/л; М±σ КАТ, Од/мл; Ме (25%; 75%) | Коморбідні ураження | Класи тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд-Р. Н. П'ю | | | | | | Достовірність, p | | |
|--|--|--|------|---------------------|------|--------------------|------|------------------|---------|----------|
| | | A | | B | | C | | AvsB | BvsC | AvsC |
| | | N | % | N | % | N | % | | | |
| | <i>Варикозно розширені вени стравоходу (ВРВС)</i> | 19 | 25,7 | 29 | 39,2 | 26 | 35,1 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| | МДА | 5,22±1,94 | | 8,37±2,59 | | 10,82±3,48 | | p<0,001 | p=0,005 | p<0,001 |
| | КАТ | 26,5 (17,04; 60,82) | | 20,31 (8,33; 30,47) | | 9,51 (5,29; 12,08) | | p=0,03 | p=0,003 | p=0,0001 |
| | <i>Цирозна гастропатія (ЦГП)</i> | 13 | 19,7 | 27 | 40,9 | 26 | 39,4 | p=0,04 | p>0,05 | p=0,02 |
| | МДА | 5,49±1,85 | | 8,52±2,61 | | 10,82±3,48 | | p=0,0001 | p=0,009 | p<0,001 |
| | КАТ | 26,5 (17,04; 60,82) | | 20,31 (8,33; 30,47) | | 9,51 (5,29; 12,08) | | p=0,04 | p=0,001 | p=0,001 |
| | <i>Варикозно розширені гемороїдальні вени (ВРГВ)</i> | 9 | 15,5 | 22 | 37,9 | 27 | 46,6 | p=0,05 | p=0,02 | p=0,0002 |
| | МДА | 4,89±2,27 | | 8,16±2,55 | | 11,12±3,77 | | p=0,002 | p=0,002 | p<0,001 |
| | КАТ | 35,00 (23,16; 74,06) | | 17,00 (6,98; 30,31) | | 9,51 (5,29; 12,08) | | p>0,05 | p=0,008 | p=0,0009 |
| | <i>Цирозна кардіоміопатія (ЦКМП)</i> | 5 | 17,9 | 7 | 25,0 | 16 | 57,1 | p>0,05 | p=0,007 | p=0,02 |
| | МДА | 5,37±1,66 | | 9,67±2,91 | | 11,59±3,32 | | p=0,009 | p>0,05 | p<0,001 |
| | КАТ | 24,66 (12,49; 43,60) | | 18,66 (6,31; 29,84) | | 9,51 (5,29; 12,08) | | p>0,05 | p>0,05 | p=0,03 |
| | <i>Порушення ритму серця</i> | 7 | 20,6 | 8 | 23,5 | 19 | 55,9 | p>0,05 | p=0,001 | p=0,02 |
| | МДА | 5,17±2,04 | | 9,49±2,74 | | 11,74±3,06 | | p=0,004 | p>0,05 | p<0,001 |
| | КАТ | 24,66 (12,49; 43,60) | | 18,66 (6,31; 29,84) | | 9,51 (5,29; 12,08) | | p>0,05 | p=0,04 | p=0,01 |
| | <i>Артеріальна гіпотензія</i> | 7 | 15,9 | 14 | 31,8 | 23 | 52,3 | p>0,05 | p=0,003 | p=0,0007 |
| | МДА | 4,60±2,09 | | 8,89±3,03 | | 10,81±3,35 | | p=0,001 | p>0,05 | p<0,001 |
| | КАТ | 24,66 (12,49; 43,60) | | 18,66 (6,31; 29,84) | | 9,51 (5,29; 12,08) | | p=0,02 | p>0,05 | p=0,003 |
| | <i>Гепатопульмональний синдром</i> | 17 | 23,3 | 29 | 38,7 | 27 | 37,0 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| | МДА | 5,17±1,72 | | 8,37±2,59 | | 11,12±3,77 | | p<0,001 | p=0,003 | p<0,001 |
| | КАТ | 26,50 (17,05; 60,82) | | 20,31 (8,33; 30,47) | | 9,51 (5,29; 12,08) | | p>0,05 | p=0,003 | p=0,0004 |
| | <i>Гепаторенальний синдром</i> | 0 | 0,0 | 4 | 26,7 | 11 | 73,3 | - | p=0,02 | - |
| | МДА | - | | 7,00±1,17 | | 9,96±4,00 | | - | p=0,04 | - |
| | КАТ | - | | 12,36 (8,33; 14,79) | | 9,51 (4,6; 11,68) | | - | p>0,05 | - |

Закінчення табл. 1

| МДА, мкмоль/л; M±σ КАТ, Од/мл; Me (25%; 75%) | Коморбідні ураження | Класи тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд-Р. Н. П'ю | | | | | | Достовірність, p | | |
|--|------------------------|--|------|---------------------|------|--------------------|------|------------------|----------|----------|
| | | A | | B | | C | | AvsB | BvsC | AvsC |
| | | N | % | N | % | N | % | | | |
| Печінкова енцепалопатія (ПЕ) | | 9 | 15,8 | 24 | 42,1 | 24 | 42,1 | p=0,01 | p>0,05 | p=0,003 |
| МДА | | 5,25±1,82 | | 8,34±2,54 | | 11,14±3,37 | | p=0,0005 | p=0,002 | p<0,001 |
| КАТ | | 24,66 (12,49; 43,60) | | 20,31 (8,33; 30,47) | | 9,51 (5,29; 12,08) | | p>0,05 | p=0,006 | p=0,006 |
| Остеопенія | | 6 | 85,7 | 1 | 14,3 | 0 | 0,0 | p=0,02 | - | - |
| МДА | | 4,84±2,05 | | - | | - | | - | - | - |
| КАТ | | 29,25 (21,87; 56,27) | | - | | - | | - | - | - |
| Остеопороз | | 4 | 7,5 | 23 | 43,4 | 26 | 49,1 | p<0,001 | p<0,001 | p<0,001 |
| МДА | | 6,40±2,20 | | 8,73±2,67 | | 11,08±3,83 | | p>0,05 | p=0,02 | p=0,002 |
| КАТ | | 31,32 (10,32; 47,36) | | 20,31 (8,33; 30,47) | | 9,51 (5,29; 12,08) | | p>0,05 | p=0,02 | p>0,05 |
| Анемія | | 11 | 21,6 | 21 | 41,2 | 19 | 37,3 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| МДА | | 5,80±1,84 | | 8,05±2,49 | | 10,35±3,41 | | p=0,007 | p=0,02 | p=0,0001 |
| КАТ | | 26,50 (17,05; 60,82) | | 20,31 (8,33; 30,47) | | 9,51 (5,29; 12,08) | | p>0,05 | p=0,0009 | p=0,002 |
| Коагулопатія | | 15 | 21,7 | 28 | 40,6 | 26 | 37,7 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| МДА | | 5,51±1,81 | | 8,48±2,70 | | 11,02±4,02 | | p=0,0001 | p=0,01 | p<0,001 |
| КАТ | | 25,58 (14,77; 54,89) | | 18,66 (7,66; 30,23) | | 9,51 (5,29; 12,08) | | p>0,05 | p=0,006 | p=0,0009 |
| Ураження шкіри, її придатків та слизових оболонки | | 15 | 23,1 | 26 | 40,0 | 30 | 46,2 | p>0,05 | p>0,05 | p>0,05 |
| МДА | | 5,29±2,03 | | 8,41±2,78 | | 11,35±4,20 | | p=0,0002 | p=0,01 | p<0,001 |
| КАТ | | 26,50 (17,05; 60,82) | | 20,31 (8,33; 30,47) | | 9,51 (5,29; 12,08) | | p=0,01 | p=0,01 | p=0,0006 |

Виявлено, що у хворих на ЦП поряд з наростанням тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд-Р. Н. П'ю збільшується вміст МДА та зменшується вміст КАТ у хворих зі синтропічними ураженнями травної системи – ВРВС (A vs B – p<0,001; B vs C – p=0,005; A vs C – p<0,001/A vs B – p=0,03; B vs C – p=0,005; A vs C – p<0,001 відповідно), ЦГП (A vs B – p=0,0001; B vs C – p=0,009; A vs C – p<0,001/A vs B – p=0,04; B vs C – p=0,001; A vs C – p=0,001 відповідно), ВРГВ (A vs B – p=0,002; B vs C – p=0,002; A vs C – p<0,001/A vs B – p>0,05; B vs C – p=0,008; A vs C – p=0,0001 відповідно); серцево-судинної системи - ЦКМП (A vs B – p=0,009; B vs C – p>0,05; A vs C – p<0,001/A vs B – p>0,05; B vs C – p>0,05; A vs C – p=0,03 відповідно), порушеннями ритму серця (A vs B – p=0,004; B vs C – p>0,05; A vs C – p<0,001/A vs B – p>0,05; B vs C – p=0,04; A vs C – p=0,01 відповідно), артеріальною гіпотензією (A vs B – p=0,001; B vs C – p>0,05; A vs C – p<0,001/A vs B – p=0,02; B vs C – p>0,05; A vs C – p=0,003 відповідно); дихальної системи -

гепатопульмональним синдромом (A vs B – p<0,001; B vs C – p=0,003; A vs C – p<0,001/A vs B – p>0,05; B vs C – p=0,003; A vs C – p=0,0004 відповідно); сечовидільної системи - гепаторенальним синдромом (B vs C – p=0,04/B vs C – p>0,05); нервової системи - ПЕ (A vs B – p=0,0005; B vs C – p=0,002; A vs C – p<0,001/A vs B – p>0,05; B vs C – p=0,006; A vs C – p=0,006 відповідно); кістково-суглобової системи - остеопорозом (A vs B – p>0,05; B vs C – p=0,02; A vs C – p=0,002/A vs B – p>0,05; B vs C – p=0,02; A vs C – p>0,05 відповідно); кровотворної системи – анемією (A vs B – p=0,007; B vs C – p=0,02; A vs C – p=0,0001/A vs B – p>0,05; B vs C – p=0,0009; A vs C – p=0,002 відповідно), коагулопатією (A vs B – p=0,0001; B vs C – p=0,01; A vs C – p<0,001/A vs B – p>0,05; B vs C – p=0,006; A vs C – p=0,0009 відповідно); ураженнями шкіри, її придатків та слизових оболонок (A vs B – p=0,0002; B vs C – p=0,01; A vs C – p<0,001/A vs B – p=0,01; B vs C – p=0,01; A vs C – p=0,0006 відповідно).

Обговорення отриманих результатів. Виявлено, що у хворих на ЦП зі синтропічними коморбідними ураженнями (ЦГП, ВРГВ, ЦКМП, порушеннями ритму, артеріальною гіпотензією, ПЕ, коагулопатією, остеопорозом) достовірно збільшується вміст МДА та зменшується вміст КАТ, підтверджуючи порушення балансу у редокс-системі. Враховуючи те, що печінка - орган з дуже інтенсивними метаболічними та синтетичними функціями, вона однією з перших піддається дії АФК [4-12], які стають ключовими медіаторами пошкодження ендотеліальних клітин [15]. Основною АФК, до якої чутливі ендотеліоцити є супероксидний аніон (O_2^-), який утворюється в активованих лейкоцитах. Проте він погано дифундує через мембрани і спонтанно дисмує у пероксид водню (H_2O_2), який діє локально та є більш стабільною субстанцією, яка здатна проникати крізь клітинні мембрани, а отже бути більш цитотоксичною. У відповідь на утворення H_2O_2 відбувається активація ферменту КАТ як однієї з найважливіших «захисних» субстанцій організму від оксидативного стресу, що характеризується більшою стабільністю [16], у порівнянні з деякими іншими антиоксидантами, і перетворює H_2O_2 на воду та молекулярний кисень, найбільшу активність проявляючи саме в ендотелії [17-21]. Внаслідок дії АФК виникають незворотні зміни ліпідів, білків, порушення процесу транскрипції генів та апоптозу клітин [22, 23]. Зокрема, що у процесі ферментативного пероксидного окиснення ліпідів, здебільшого арахідинових та лінолевих кислот, під дією АФК утворюються вторинні сполуки – дієнові альдегіди, серед яких продукти тіобарбітурової кислоти, у

тому числі МДА. Він, окрім сприяння посиленню запалення шляхом активації профібротичних стимулів - ядерного фактора κB і 4-гідроксинафталу, що зумовлює утворення проколагену [24], зокрема і у зірчастих клітинах печінки [25-27], модифікує ліпіди, взаємодіє з аміногрупами нуклеотидів і білків шляхом зв'язування вільних аміногруп, призводячи до порушення функції багатьох клітин, зокрема ендотеліоцитів [28-31]. У подальшому це зумовлює порушення обміну вазоактивних гуморально-метаболічних речовин, а саме ендотеліну 1, оксиду азоту, а отже й циклічного гуанозиномонофосфату, компонентів ренін-ангіотензин-альдостеронової та симпатoadреналової систем, мозкового натрійуретичного пептиду, призводячи до ендотеліальної дисфункції, в результаті якої виникають позапечінкові синтропічні коморбідні ураження, що стають причиною інвалідазації та смерті осіб часто ще у працездатному віці [1, 2, 3].

Висновки. У хворих на цироз печінки зі синтропічними коморбідними ураженнями існує достовірність між показниками системи про- та антиоксидантів та тяжкістю цирозу печінки за критеріями Ч. Г. Чайлд-Р. Н. П'ю – збільшення вмісту МДА та зменшення вмісту КАТ, - що дозволяє припустити їх причинно-наслідковий зв'язок.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення синтропічних коморбідних уражень внутрішніх органів у цирозних хворих та вплив на їх виникнення оксидативного стресу є перспективним напрямом дослідження, адже одержані результати дозволять попередити їх виникнення та/або наростання тяжкості.

References

1. Abrahamovych MO, Abrahamovych OO, Faiura OP, Tolopko SY, Ferko MR. Umist deiakykh endoteliizaleznykh vazoaktyvnykh substansii u krvi khvorykh zalezhno vid tiazhkosti tsyroznykh pechinky ta stanu redoks-systemy organizmu. *Lvivskyi klinichnyi visnyk*. 2019; 4(28): 18-27. [Ukrainian]. DOI: 10.25040/lkv2019.04.014
2. Abrahamovych MO, Abrahamovych OO. Klasyfikatsiia tsyroznykh pechinky: retrospektyvnyi pohliad na problemu ta suchasne yii vyrishennia z urakhuvanniam synthropichnykh ko- ta polimorbidnykh urazhen khvoroho. *Medytsyna transportu Ukrainy*. 2013; 2: 10-6. [Ukrainian]
3. Abrahamovych O, Abrahamovych M, Tolopko S, Fayura O, Ferko M. Character and Frequency of the Variations of Co - and Polymorbid Syntropic Extrahepatic Lesions and Their Dependence on the Hepatopulmonary Syndrome Severity Degree in Cirrhotic Patients. *Georgian Medical News*. 2016; 1(260): 34-41.
4. Alexander V, Ivanov O, Khomich A, Birke B. Oxidative Stress in Hepatitis C Infection. The Liver. *Oxid Stress Diet Antioxidants*. 2018: 1-13. DOI: 10.3390/v5020439
5. Assimakopoulos SF, Gogos C, Lambropoulou-Karatzas C. Could antioxidants be the "magic pill" for cirrhosis-related complications? A pathophysiological appraisal. *Med Hypotheses*. 2011; 77: 419-23. DOI: 10.1016/j.mehy.2011.05.034
6. Fujita N, Sugimoto R, Ma N, Tanaka H, Iwasa M, Kobayashi Y, et al. Comparison of hepatic oxidative DNA damage in patients with chronic hepatitis B and C. *J Viral Hepat*. 2008; 15(7): 498-507. DOI: 10.1111/j.1365-2893.2008.00972.x
7. Li H, Huang MH, Jiang JD, Peng ZG. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory/hepatoprotective therapy. *World J Gastroenterol*. 2018; 24(47): 5297-311. DOI: 10.3748/wjg.v24.i47.5297
8. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med*. 2009; 47: 469-84. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032
9. Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension? *J Hepatol*. 2010; 53(5): 976-80. DOI: 10.1016/j.jhep.2010.07.004

10. Xu XM, Zhou XY, Li XY, Guo J, Wang HZ, Li Y, et al. Increased oxidative damage of RNA in liver injury caused by hepatitis B virus (HBV) infection. *Free Radic Res.* 2018; 52(4): 426-33. DOI: 10.1080/10715762.2018.1439165
11. Zampino R, Marrone A, Rinaldi L, Guerrera B, Nevola R, Boemio A, et al. Endotoxemia contributes to steatosis, insulin resistance and atherosclerosis in chronic hepatitis C: the role of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress. *Infection.* 2018; 46(6): 793-9. DOI: 10.1007/s15010-018-1185-6
12. Zhou C, Lai Y, Huang P, Xie L, Lin H, Zhou Z, et al. Naringin attenuates alcoholic liver injury by reducing lipid accumulation and oxidative stress. *Life Sci.* 2019; 216: 305-12. DOI: 10.1016/j.lfs.2018.07.031
13. Tymrbulatov RR, Seleznev EY. Metod povysheniya yntensyvnoy svobodnoradykalnoho okysleniya lypidosoderzhashchykh komponentov krovy y eho dyahnostycheskoe znachenye. *Lab delo.* 1981; 4: 209–11. [Russian]
14. Koroliuk MA, Ivanova LY, Maiorova YH, Tokarev VE. Metod opredeleniya aktyvnosti katalazy. *Laboratornoe delo.* 1983; 10: 16–8. [Russian]
15. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Gustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem.* 2006; 52: 601-23. DOI: 10.1373/clinchem.2005.061408
16. Boueiz A, Hassoun PM. Regulation of endothelial barrier function by reactive oxygen and nitrogen species. *Microvasc Res.* 2009; 77: 26–34. DOI: 10.1016/j.mvr.2008.10.005
17. Federico A, Conti V, Russomanno G, Dallio M. A Long-term Treatment with Silybin in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis Stimulates Catalase Activity in Human Endothelial Cells. *In Vivo.* 2017; 31(4): 609–18. DOI: 10.21873/invivo.11101
18. Ishikawa T, Seki S. The association between oxidative stress and endothelial dysfunction in early childhood patients with Kawasaki disease. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 Feb 9; 18(1): 30. doi: 10.1186/s12872-018-0765-9
19. Luu AZ, Chowdhury B, Al-Omran M, Teoh H, Hess DA, Verma S. Role of Endothelium in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. *Send to Microcirculation.* 2018; 25(7): e12486. DOI: 10.1111/micc.12486
20. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW, et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 2015; 16: 26087–124. DOI: 10.3390/ijms161125942
21. Shrestha B, Prasai PK, Kaskas AM, Khanna A, Letchuman V, Letchuman S, et al. Differential arterial and venous endothelial redox responses to oxidative stress. *Microcirculation.* 2018; 25(7): e12486. DOI: 10.1111/micc.12486
22. Kim CH, Zou YN, Kim DH, Kim ND, Yu BP, Chung HY. Proteomic analysis of nitrated and 4-hydroxy-2-nonenal modified serum proteins during aging. *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2006; 61: 332-8.
23. Moreau R, Nguyen BT, Doneanu CE, Hagen TM. Reversal by aminoguanidine of the age-related increase in glycoxidation and lipoxidation in the cardiovascular system of Fischer 344 rats. *Biochem Pharmacol.* 2005; 69: 29-40.
24. Diesen DL, Kuo PC. Nitric oxide and redox regulation in the liver: Part II. Redox biology in pathologic hepatocytes and implications for intervention. *J Surg Res.* 2011; 167: 96–112. DOI: 10.1016/j.jss.2009.10.006
25. Cichoż-Lach H, Michalak A. Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 8082–91. DOI: 10.3748/wjg.v20.i25.8082
26. Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, Kumagai T, Nagata K. Progression of alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis: Common metabolic aspects of innate immune system and oxidative stress. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2011; 26: 30–46. DOI: 10.2133/dmpk.dmpk-10-rv-087
27. Wu D, Cederbaum AI. Oxidative stress and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis.* 2009; 29: 141–54. DOI: 10.1055/s-0029-1214370
28. Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. *J Clin Gastroenterol.* 2007; 41(10, Suppl 3): S288–94. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181468b4c
29. Sessa WC. eNOS at a glance. *J Cell Sci.* 2004; 117(Pt 12): 2427–9. DOI: 10.1242/jcs.01165
30. Shah V, Haddad FG, Garcia-Cardena G, Frangos JA, Mennone A, Groszmann RJ, et al. Liver sinusoidal endothelial cells are responsible for nitric oxide modulation of resistance in the hepatic sinusoids. *Journal of Clinical Investigation.* 1997; 100(11): 2923–30. DOI: 10.1172/JC1119842
31. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology.* 1999; 117(5): 1222–8. DOI: 10.1016/s0016-5085(99)70408-7

УДК 616.36-004-039.51-036-06:616-008.8:612.015.11

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РЕДОКС-ГОМЕОСТАЗА

У ЦИРРОТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С СИНТРОПИЧЕСКИМИ КОМОРБИДНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЯЖЕСТИ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

Абрагамович М. О., Абрагамович О. О., Фаюра О. П., Фаюра Л. Р.

Резюме. Цель – охарактеризовать показатели редокс-гомеостаза у цирротических больных с синтропическими коморбидными поражениями в зависимости от тяжести цирроза печени. К исследованию по рандомизированному принципу с предыдущей стратификацией при наличии цирроза печени приняли участие 75 больных (23 женщины (30,7%), 52 мужчины (69,3%), средний возраст – 47,2±10,4 лет),

которые находились на комплексном обследовании и стационарном лечении в Львовском областном гепатологическом центре. Всем больным проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование в соответствии с действующими протоколами Министерства здравоохранения Украины. С целью определения показателей редокс-системы изучали содержание каталазы и продуктов тиобарбитуровой кислоты, а именно малонового диальдегида. После получения результатов исследования охарактеризовано содержание показателей редокс-гомеостаза у больных циррозом печени с синтропическими коморбидными поражениями в зависимости от степени его тяжести. Выявлено, что у больных циррозом печени, наряду с нарастанием его тяжести по критериям Ч. Г. Чайлд-Р. Н. Пью, увеличивается содержание малонового диальдегида и уменьшается содержание каталазы при наличии синтропических поражений пищеварительной системы – варикозно расширенных вен пищевода, циррозной гастропатии, варикозно расширенных геморроидальных вен; сердечно-сосудистой системы – циррозной кардиомиопатии, нарушений ритма сердца, артериальной гипотензии; дыхательной системы – гепатопульмонального синдрома; мочевыделительной системы – гепаторенального синдрома; нервной системы – печеночной энцефалопатии; костно-суставной системы – остеопороза; кроветворной системы – анемии, коагулопатии; поражений кожи, ее придатков и слизистых оболочек. У больных циррозом печени с синтропическими коморбидными поражениями существует достоверность между показателями системы про- и антиоксидантов и тяжестью цирроза печени по критериям Ч. Г. Чайлд-Р. Н. Пью – увеличение содержания малонового диальдегида и уменьшение содержания каталазы, что позволяет предположить их причинно-следственную связь.

Ключевые слова: цирроз печени, редокс-гомеостаз, активные формы кислорода, коморбидные поражения, синтропия.

UDC 616.36-004-039.51-036-06:616-008.8:612.015.11

Characteristics of Redox Homeostasis Parameters in Cirrhotic Patients With Syntropic Comorbid Lesions depending on the Liver Cirrhosis Severity

Abrahamovych M. O., Abrahamovych O. O., Fayura O. P., Fayura L. R.

Abstract. *The purpose of the study was to characterize the parameters of redox homeostasis in cirrhotic patients with syntropic comorbid lesions, depending on the liver cirrhosis severity.*

Material and methods. The study was conducted in two stages. 75 patients (23 females (30.7%), 52 males (68.3%) with the mean age of 47.2 ± 10.4 years were included in the randomized trial with the preliminary stratification by the presence of liver cirrhosis. All of them were hospitalized and treated at Lviv Regional Hepatology Center. All patients underwent the complex comprehensive clinical laboratory and instrumental examination of all organs and systems in accordance with the requirements of the modern medicine. To study the redox homeostasis, we determined the contents of catalase and thiobarbituric acid products, in particular malondialdehyde. After obtaining the results, we characterized the content of redox homeostasis parameters in patients with liver cirrhosis and syntropic comorbid lesions, depending on its severity. The received results were handled on a personal computer in programs Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 and R Commander v.2.4-4 using descriptive statistics. The results obtained in the case of normal distribution were presented as $M \pm \sigma$, n (the number of patients examined in the group), in case of abnormal distribution it was Me [25.0%; 75.0%]. The difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results and discussion. The study showed that in patients with liver cirrhosis along with the increase in its severity according to the criteria of C. G. Child-R. N. Pugh, the content of malondialdehyde increases and the content of catalase decreases in the presence of syntropic lesions of the digestive system, such as varicose veins of the esophagus, cirrhotic gastropathy, varicose hemorrhoidal veins; cardiovascular system: cirrhotic cardiomyopathy, heart rhythm disorders, arterial hypotension; respiratory system: hepatopulmonary syndrome; urinary system: hepatorenal syndrome; nervous system: hepatic encephalopathy; osteoarticular system: osteoporosis; hematopoietic system: anemia, coagulopathy; lesions of the skin, its appendages and mucous membranes.

Conclusion. There is significance between the parameters of the pro- and antioxidant system and the cirrhosis severity in patients with liver cirrhosis and syntropic comorbid lesions, obtained according to the criteria of C. G. Child-R. N. Pugh (malondialdehyde content increase and catalase level decrease), which suggests their causal relationship.

Keywords: liver cirrhosis, redox homeostasis, reactive oxygen species, comorbid lesions, syntropy.

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 12.02.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування