

УДК 616.314.17-008.1:616.017-008.64  
© Терьохин В.О., 2010

## АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІМУНОАКТИВНОГО ПРЕПАРАТУ ПОЛІОКСИДОНІУ Терьохин В.О.

*Луганський державний медичний університет*

**Терьохин В.О.** Активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на неалкогольний стеатогепатит при застосуванні імуноактивного препарату поліоксидонію // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 4. – С. 109-111.

У хворих на неалкогольний стеатогепатит має місце зниження активності ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ) – каталази в 1,6-1,65 рази, супероксиддисмутази в 2-2,1 рази. Включення імуноактивного препарату поліоксидонію в комплексну терапію сприяло вираженій позитивній клінічній динаміці та відновленню активності ферментів АОЗ.

**Ключові слова:** неалкогольний стеатогепатит, антиоксидантний захист, поліоксидоній.

**Терешин В.А.** Активность ферментов системы антиоксидантной защиты у больных на неалкогольный стеатогепатит, при применении иммуноактивного препарата полиоксидония // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 4. – С. 109-111.

У больных с неалкогольным стеатогепатитом, имеет место снижение активности ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) – каталазы в 1,6-1,65 раза, супероксиддисмутази в 2-2,1 раза. Включение иммуноактивного препарата полиоксидония в комплексную терапию способствовало выраженной положительной клинической динамики и восстановлению активности ферментов АОЗ.

**Ключевые слова:** неалкогольный стеатогепатит, антиоксидантная защита, полиоксидоний.

**Tereshin V.A.** Activity enzymes of antioxidant system at the patients with nonalcoholic steatohepatitis at the using of polioxidonium // Український морфологічний альманах. – 2010. – Том 8, № 4. – С. 109-111.

At the patients with nonalcoholic steatohepatitis take place increase of activity of enzymes of antioxidant system (AOS) – catalase (1,6-1,65) superoxidismutase (2,0-2,1). Inclusion immunactive preparation polioxidonium provided to positive dynamic and normalization of AOS enzymes.

**Key words:** nonalcoholic steatohepatitis, antioxidant system, polioxidonium.

**Вступ.** У теперішній час поряд з хронічними ураженнями печінки вірусного та алкогольного генезу все більшу увагу дослідників привертає проблема неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), який складає досить значну частку хронічної патології печінки у сучасних умовах [3, 11, 12, 16, 20]. Вважають, що НАСГ формується на тлі попереднього ожиріння печінки, тобто стеатозу, при впливі на організм хворого додаткових патогенних агентів, які викликають оксидантний стрес, та підвищення вмісту у крові прозапальних цитокінів (так звана концепція „другого поштовху”) [1, 2, 15].

Встановлено, що активація процесів перекисного окислення ліпідів у печінці призводить до накопичення потенційно токсичних проміжних продуктів – лісових кон'югат (ЛК), які можуть викликати або посилювати запальні процеси в тканині печінки [15, 20]. Активація процесів ліпопероксидації у хворих з хронічною патологією печінки, зокрема НАСГ, сприяє формуванню оксидативного стресу, тобто патологічного стану, при якому відмічається виражене посилення процесів ПОЛ, що показано в наших попередніх роботах. Внаслідок цього у крові та інших біологічних середовищах організму накопичується значна кількість вільних радикалів та інших токсичних речовин, що негативно впливають на стан клітин печінки та інших органів і тканин. Відомо, ферменти системи антиоксидантного захисту (АОЗ) запобігають ушкоджуючій дії продуктів ліпопероксидації: каталаза (КТ) запобігає накопиченню в крові перекису водню, який утворюється в організмі при аеробному окислюванні, а супероксиддисмутаза (СОД) каталізує процес дисмутації супероксидних радикалів [4].

Саме тому вважаємо доцільним включення до лікувального комплексу у хворих на хронічну патологію печінки препаратів, які володіють імуномодельючими, імунотропними властивостями та, поряд з цим, антиоксидантним та мембранопротекторними ефектами [7]. Нашу увагу в цьому плані привернула можливість застосування в комплексі патогенетичного лікування хворих на НАСГ сучасного препарату поліоксидонію. Поліоксидоній – це сучасний імуномодулюючий препарат, основна фармакологічна дія якого полягає в активації процесів фагоцитозу і стимуляції природних кілерів (НК-клітин), посиленні процесів антигістоутворення і продукції цитокінів. Поряд з імуномодулюючою дією, поліоксидоній володіє антиоксидантною активністю, підвищує стійкість мембран клітин до цитотоксичної дії лікарських препаратів і хімічних речовин, знижує їх токсичність [5, 6, 18].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, темами:** робота вивчалася відповідно до основного плану НДР Луганського державного медичного університету і представляє фрагмент теми «Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на неалкогольний стеатогепатит» (№ держреєстрації 0109U007770).

**Метою роботи** було вивчення впливу імуноактивного препарату поліоксидонію на активність ферментів АОЗ у хворих на НАСГ.

**Матеріали та методи дослідження.** Під наглядом знаходилося 89 хворих на НАСГ. Пацієнти, які були під спостереженням підлягали обстеженню на наявність в крові маркерів вірусу гепатиту В - HBsAg та HBeAg - радіоімунним методом, анти-HBc та анти-HBe за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), при наявності позитив-

тивних результатів вони підлягали обов'язковому виключенню з подальшого дослідження.

До початку проведення лікування ці хворі в більшості випадків отримували в періоді диспансерного нагляду лише загальноприйняту терапію без використання імуноактивних препаратів протягом останніх 9 – 12 місяців. Клінічна картина захворювання була типовою та відповідала встановленим критеріям щодо даного діагнозу.

Усі хворі були розподілені на дві групи – основну (47 осіб) і зіставлення (42 пацієнта), які були рандомізовані за віком, статтю, клінічним перебігом та тривалістю захворювання вираженістю НАСГ.

В основній групі для лікування пацієнтів з діагнозом НАСГ поряд з загальноприйнятими препаратами, призначався поліоксидоній внутрішньом'язово по 0,06 г через день, всього 5 ін'єкцій, потім по 0,06 г 2 рази на тиждень ще 10 ін'єкцій.

У всіх хворим вивчали активність ферментів системи АОЗ – СОД [13] та КТ [9] спектрофотометрично. Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 2000+ MHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Windows<sup>®</sup> professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica), враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях [19].

Таблиця 1. Активність ферментів системи АОЗ у хворих на НАСГ до початку лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=47)	зіставлення (n=42)	
КТ, МО мг/Нб	392±11,0	238±10,1**	244±9,9**	>0,05
СОД, МО мг/Нб	29,5±2,4	13,9±1,7***	14,1±1,4***	>0,05

Примітки: стовпчик P – різниця між показниками в основній групі та групі зіставлення; ймовірність різниці відносно норми \* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001.

Отже, активність ферментів системи АОЗ у пацієнтів з НАСГ до початку лікування в цілому була нижче норми. Водночас виявлені зсуви в обох досліджуваних групах були однотипними, що є необхідною умовою для подальшого вивчення ефективності імуноактивного препарату поліоксидонію.

При повторному біохімічному обстеженні після завершення лікування було встановлено виражений позитивний вплив поліоксидонію на

**Отримані результати і їх аналіз.** До початку проведення лікування у переважна більшість хворих на НАСГ скаржились на загальну м'язову слабкість, нездування, підвищену фізичну стомлюваність. Часто у обстежених пацієнтів виявляли різного ступеня виразності гепатомегалію, обкладення язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала піркота у роті, тяжкість в правому підребер'ї.

При біохімічному дослідженні до початку лікування у переважної більшості хворих на НАСГ встановлено суттєве зниження рівня СОД та різнонаправлені зсуви концентрації КТ, що свідчило про загальне падіння активності системи АОЗ. Так, активність КТ у 18 (20,2 %) обстежених пацієнтів підвищилася відносно норми, у 10 осіб (11,2%) рівень КТ відповідав межах норми, але у переважної більшості пацієнтів (61 особа (68,6%)) концентрація КТ була нижче норми. Врешті-решт узагальнена активність КТ була знижена відносно норми в середньому в 1,65 рази (при нормі 392±11,0 МО мг/Нб; P<0,01) в основній групі і становила 238±10,1 МО мг/Нб, та в групі зіставлення в - 1,6 рази, складаючи при цьому 244±9,9 МО мг/Нб (P<0,01). Активність СОД в основній групі дорівнювала 13,9±2,2 МО/мгНб, що було в середньому в 2,1 рази нижче норми (при нормі 28,4±0,9 МО/мгНб; P<0,001) та у групі зіставлення цей показник був вище норми в – 2 рази (P<0,001) та становив 14,1±2,3 МО/мгНб.

активність ферментів АОЗ. Дійсно, концентрація КТ у переважної більшості пацієнтів основної групи підвищилася відносно вихідного рівня в середньому в 1,62 рази до 385±10,8 МО мг/Нб, що практично не відрізнялося від показника норми (P>0,05). Активність СОД під впливом запропонованого лікування зросла стосовно початкового рівня у середньому в 2,1 рази до 29,2±1,8 МО мг/Нб, і це відповідало нижній межі норми (P>0,05) (табл.2).

Таблиця 2. Активність ферментів системи АОЗ у хворих на НАСГ після завершення лікування (M±m)

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=47)	зіставлення (n=42)	
КТ, МО мг/Нб	392±11,0	385±10,8	312±10,1*	<0,05
СОД, МО мг/Нб	29,5±2,4	29,2±1,8	17,8±1,5*	<0,05

З таблиці 2 видно, що загальноприйняте лікування у хворих групи зіставлення також позитивно впливає на активність ферментів системи АОЗ, але позитивні ефекти менш виражені ніж в основній групі (яка додатково отримувала поліоксидоній). Так, у пацієнтів групи зіставлення активність КТ після завершення загальноприйнятого лікування підвищилася відносно вихідного рівня в середньому в 1,3 рази і становила 312±10,1 МО мг/Нб, що все ж таки було меншим як стосовно норми в 1,26 рази (P<0,05), так і відповідного показника основної групи в 1,23 рази (P<0,05). Одно-

часно активність СОД у хворих групи зіставлення також децю підвищилася відносно початкового рівня в середньому в 1,26 рази до 17,8±1,5 МО мг/Нб, але це було нижче показника норми в середньому в 1,66 рази (P<0,05) та аналогічного показника основної групи в 1,64 рази (P<0,05). Таким чином, використання імуноактивного препарату поліоксидонію сприяє вираженому підвищенню та навіть нормалізації активності ферментів АОЗ у хворих на НАСГ, тобто володіє вираженим антиоксидантним ефектом.

Отримані результати показують, що викорис-

тання імуноактивного препарату поліоксидонію сприяє зворотному розвитку клінічної симптоматики як НАСГ, а також позитивній динаміці та навіть нормалізації активності ферментів АОЗ. Це дозволяє вважати клінічно доцільним та патогенетично обґрунтованим застосування даного препарату в комплексній терапії хворих на НАСГ.

#### Висновки:

1. До початку проведення лікування переважна більшість хворих на НАСГ скаржились на загальну м'язову слабкість, нездужання, підвищену фізичну стомлюваність. Часто у обстежених пацієнтів виявляли різного ступеня виразності гепатомегалію, обкладеність язика, чутливість краю печінки при пальпації, іноді турбувала пірkota у роті, тяжкість в правому підребер'ї.

2. При біохімічному дослідженні до початку лікування у переважної більшості хворих на НАСГ встановлено суттєве зниження рівня СОД та різнонаправлені зсуви концентрації КТ, що свідчило про загальне падіння активності системи АОЗ. Так, активність КТ у 20,2 % пацієнтів підвищилася відносно норми, у 11,2% відповідала межах норми, у 68,6 % – була нижче норми. Узагальнена активність КТ була нижче норми в середньому в 1,6-1,65 рази, активність СОД в 2-2,1 рази.

3. Включення імуноактивного препарату поліоксидонію сприяло вираженій позитивній клінічній динаміці НАСГ, при цьому у переважної більшості пацієнтів основної групи протягом 3-х тижнів зникли скарги з боку гепатобіліарної системи.

4. Під впливом поліоксидонію у обстежених пацієнтів спостерігалось суттєве підвищення та навіть нормалізація активності ферментів АОЗ - КТ та СОД, що свідчить про виражений антиоксидантний ефект при застосуванні даного препарату.

5. Отримані результати дозволяють вважати включення імуноактивного препарату поліоксидонію до лікувальних заходів у хворих на НАСГ патогенетично обґрунтованим та клінічно доцільним, і рекомендувати широке застосування цього засобу в терапевтичній практиці.

6. В подальшому можна вважати доцільним вивчити вплив комбінації поліоксидонію на інші показники метаболічного гомеостазу, зокрема на рівень середніх молекул у крові хворих на НАСГ, як показник виразності клініко-біохімічного синдрому метаболічної інтоксикації.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Богомолов П.О. Неалкогольний стеатогепатит: патофізіологія, патоморфологія, клініка та підходи до лікування / П.О. Богомолов, Т.В. Павлова // Фармація. – 2003. - №10. – С. 31-39.
2. Буеверов А.О. Жирная печень: причины и последствия / А.О. Буеверов // Практикующий врач. – 2002. - №1. – С. 36-38.
3. Голубчиків М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів / М.В. Голубчиків // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – №2. – С. 53 – 85.
4. Гріднев О.Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О.Є.Гріднев // Сучасна гастроентерологія. - 2005. - №5 (25). - С. 80 - 83.
5. Добротина Н.А. Влияние полиоксидония и нативных иммуномодуляторов на иммунологические реакции in vitro / Н.А. Добротина // Иммунология. – 2005.

– Т.26, № 3. – С. 152–156.

6. Дьяконова В.А. Изучение механизма действия полиоксидония на молекулярном уровне / В.А. Дьяконова, С.В. Дамбаева, Н.М. Голубева // Физиология и патология иммунной системы. – 2004. – Т.8, №2. – С. 100 - 115.

7. Єліпшин А.В. Ефективність імуноактивних засобів при хронічних запальних захворюваннях гепатобіліарної системи / А.В. Єліпшин, Н.А. Хабарова, Т.Ю. Чернець // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 2 (8). – С. 93 – 94.

8. Ивашкин В.Т. Неалкогольный стеатогепатит / В.Т. Ивашкин, Ю.О. Шупельникова // Болезни органов пищеварения. – 2003. - №2. – С. 41 – 45.

9. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.И. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. - № 1. – С. 16-18.

10. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич // – Киев: Морион, 2000. – 320 с.

11. Мансуров Х.Х. Неалкогольный стеатогепатит – сравнительно новая патология в гепатологии / Х.Х. Мансуров // Проблемы гастроэнтерологии. – 2001. - №1-2. – С. 4-9

12. Опанасюк Н.Д. Неалкогольный стеатогепатит: современные представления, подходы к лечению / Н.Д. Опанасюк // Ліки України. – 2004. - №4. – С.27-31

13. Поберезкина Н.Б., Осинская Л.Ф. Биологическая роль супероксиддисмутазы / П.Б. Поберезкина, Л.Ф. // Украинский биохимический журнал. – 1989. – Т. 61, № 2. – С. 14 – 27.

14. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // Гепатология. - 2003. - №3. - С. 7 - 13.

15. Фадеенко Г.Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А.Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3. – С. 88 – 95.

16. Філіппов Ю.О. Рівень поширеності і захворюваності на хвороби органів травлення в Україні серед дорослих людей та підлітків / Ю.О. Філіппов, З.М. Шмігель, Г.П. Котельникова // Міжвідомчий збірник. – Гастроентерологія. – Вип. №32 – Дніпропетровськ, 2001 – С. 3-6.

17. Фролов В.М. Иммуные и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция / В.М. Фролов, Б.П. Романок, А.М. Петруня. – Луганск: изд-во ЛГМУ, 1994. – Т. 1. – 194 с.

18. Хантов Р.М. Современные представления о механизме действия полиоксидония / Р.М. Хантов // Иммунология. – 2005. – Т.26, № 4. – С. 197.

19. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. – [2-е изд., доп.]. – СПб.: ВМедА, 2005. – 292 с.

20. Charlton M. Nonalcoholic steatohepatitis - sometimes is more / M. Charlton // Congress of gastroenterology & Hepatology, 2001. – P. 283 – 289.

21. Pessayre P. Nonalcoholic steatohepatitis: potential causes and pathogenic mechanism / P. Pessayre, A. Mansouri, B. Fromenty // Hepatol. – 2000. – P. 57-76.

Надійшла 20.10.2010 р.  
Рецензент: проф. В.М.Волошин