

**ВЛАСТИВОСТІ 8-ІЗОПРОСТАГЛАНДИНУ ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК
З ОКСИДАТИВНИМ СТРЕСОМ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ
2 ТИПУ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ
(огляд літератури та власні дослідження)¹**

Кравчун Н. О., Дорош О. Г., Овсяннікова Т. М.¹, Алексеєва І. І.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;

¹Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна

admin@iper.com.ua

Історія відкриття простагландинів бере свій початок з середини ХХ сторіччя. Так, у 1949 році в роботах С. Бергстрома вперше з'явилася інформація про природні речовини — простагландини (ПГ). Вчений висловився, що «простагландин це більше, ніж одна хімічна сполука», а у 1957 році С. Бергстром виділив перші два кристалічні простагландини. Простагландини являють собою окрему групу біогенних фізіологічно активних речовин, котрі відрізняються за хімічною будовою і фізіологічною (фармакологічною) активністю [1].

Натепер ідентифіковано 14 природних ПГ, 13 з яких у різних, але достатніх для забезпечення фізіологічних процесів, концентраціях, знайдені в усіх тканинах ссавців і людини. Є відомості про наявність ПГ і в організмах деяких нижчих тварин і рослинних об'єктів: в берегових японських коралах, водоростях і каланхое Блоссфельда [2].

За хімічною будовою ПГ є ненасиченими поліоксікислотами — похідними гіпотетичної простанової кислоти, що складається з 20-членного вуглеводного ланцю-

га, частина якого включена в циклопентанове ядро. С₇-карбоксіалкільний ланцюг ПГ зветься α -ланцюгом, а С₈-алкільний — ω -ланцюгом [3]. Існують ПГ з фізіологічними ефектами (ПГ D₂, I₂, E₂, F_{2 α}), котрі стимулюють запалення, розширення судин, підвищення їх проникності, хемотаксис.

Простагландини утворюються в результаті метаболізму арахідонової кислоти циклооксигеназним шляхом. Під впливом циклооксигенази спочатку утворюється простагландин G₂ та простагландин H₂. Ці сполуки нестабільні і далі перетворюються в більш стабільні ПГ. Класифікація ПГ по групах (А—J) відбувається згідно особливостей положення замісника в циклопентановому кільці сполуки. В залежності від числа подвійних зв'язків у бокових ланцюгах кожна група підрозділяється на серії та нумерується числовим індексом, наприклад, ПГА₁, ПГЕ₂, ПГІ₃ і т. д. Індксація буквами α і β положення замісника в асиметричному центрі прийнята тільки в кільці молекули (α — під, β — над площиною кільця), наприклад — ПГF_{2 α} , ПГF_{2 β} [4]. Найважливіші фізіо-біохімічні властивості мають ПГА

¹Власні дослідження виконані авторами в межах НДР відділення фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Розробка патогенетично обґрунтованих алгоритмів діагностики та лікування неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих на цукровий діабет 2 типу» (номер держреєстрації 0111 U 000174).

Організацією, що фінансує роботу, є НАМН України.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

и ПГЕ. Простагландини займають особливе місце серед численних молекулярних біорегуляторів, здійснюючих координацію різноманітних біологічних функцій живих організмів [5]. Також означені види ПГ виказують широкий спектр фізіологічних ефектів і належать до найбільш активних біогенних речовин, що виконують в організмі ссавців та людей три основні функції [6]: підтримуюча (підтримання нормального рівня фізіологічних та біохімічних процесів, що відбуваються в організмі); молекулярна (зміна активності інших механізмів регуляції); медіаторна (опосередкований вплив на клітини інших біологічно активних речовин).

Найбільш вивченими є простагландин I₂ (простациклін), простагландин F_{2α}, простагландин E₂, простагландин D₂, тромбаксан A₂. Натепер вже відомі деякі ефекти простагландинів (див. табл.), та вони активно продовжують вивчатися. Так, наприклад, простагландин D₂ утворюється, в основному, в тучних клітинах, поява його в сироватці крові є свідомством дегрануляції та розвитку ранньої фази алергічної реакції. Утворення простагландину D₂ блокують нестероїдні протизапальні препарати [7].

Основними властивостями та функціями ПГ є противірусні ефекти. Про здатність ПГА інгібувати реплікацію вірусів і перешкоджати розвитку персистентних інфекцій вперше повідомив в 1980 р.

М. G. Santoro [8]. Описано антивірусну активність природного ПГА як *in vitro*, так і *in vivo* в концентраціях, нетоксичних для клітин хазяїна (10–5 моль/л) [9]. Ефективний захист клітин спостерігався як у випадку ДНК-, так і РНК-вірусів, включаючи герпесвіруси, параміксовіруси, ортоміксовіруси, рабдовіруси, ретровіруси [9]. Механізм антивірусної активності ПГА детально вивчався на двох моделях (–) РНК вірусів: рабдовіруса (VSV) або параміксовіруса Сендай (SV). В обох випадках показано, що циклопентенові ПГ діють більш ніж на один процес в ході вірусного циклу [10].

Останнім часом активно вивчається протипухлинна активність ПГ. За силою антипроліферативної активності ПГ можна розташувати в такій послідовності: ПГЕ₂ > E₁ > A₁ > A₂ > B₁ > B₂ > F_{1α} ≈ F_{2α} ≈ TxB₂ [11]. Протипухлинна дія спостерігалася за досить високої фармакологічної концентрації ПГ, причому ефективні концентрації для циклопентенових ПГ були на порядок нижчі ніж для ПГЕ [12, 13]. Більш того, у більшості клітин пухлин антипроліферативні ефекти ПГЕ₁ та ПГЕ₂ вимагали попереднього дегідрування циклопентанового кільця, тобто перетворення ПГЕ у ПГА [12].

Встановлено, що ПГ є активними локальними регуляторами клітинного імуніте-

Т а б л и ц я 1

Дія метаболітів арахідонової кислоти [7]

Ефект	Метаболіти арахідонової кислоти
Скорочення гладких м'язів, бронхоспазм	Простагландини D ₂ , E ₂ , F _{2α} , тромбаксан A ₂ , лейкотрієни C ₄ , D ₄ , E ₄
Розширення судин та підвищення їх проникності	Простагландини D ₂ та E ₂ , лейкотрієни C ₄ , D ₄ , E ₄
Звуження судин легенів	Простагландини F _{2α} , та I ₂ , тромбаксан A ₂
Підвищення секреції слизу	Лейкотрієни C ₄ , D ₄ , E ₄
Підвищення реактивності бронхів	Лейкотрієн E ₄
Хемотаксис і адгезія лейкоцитів	Тромбаксан A ₂ , лейкотрієн B ₄
Придушення секреторної і проліферативної активності лімфоцитів	Простагландини D ₂ , E ₂ , I ₂ , лейкотрієн B ₄
Підвищення агрегації та активація тромбоцитів	Тромбаксан A ₂

ту [14, 15]. Так, показана здатність ПГА₂ до виразної стимуляції фагоцитозу перитоніальними макрофагами миші за відсутності впливу на швидкість їх проліферації [15]. На відміну від ПГ групи Е, фізіологічні концентрації даного ПГ не інгібують продукцію лейкоцитами інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), необхідного для проліферації Т-клітин [14].

Регуляція функціонування видільної системи представлена дією п'яти ейкозаноїдів: ПГЕ₂, F_{2α}, I₂, D₂ и ТхА₂, що забезпечують регуляцію найважливіших ниркових функцій. Особлива роль серед них належить ПГЕ₂, який є основним в кількісному відношенні нирковим ПГ та виконує багатофункціональну активність: пригнічує осмотичну проникність в збиральних трубках кіркової речовини (через EP3-рецептор), підсилює транспорт Na⁺ (через EP₁), збільшує секрецію реніну [16]. Є дані щодо здатності ПГЕ₂ брати участь у регуляції функціонального стану гладких м'язів сечового міхура [17]. ПГЕ₂ гіперполяризує плазматичну мембрану, зменшує тривалість потенціалу дії та амплітуду скорочення гладком'язових клітин, причому до його дії не настає десенситизація. Привертає увагу, що дані ефекти реалізуються шляхом безпосередньої дії на гладком'язові клітини без залучення в цей процес циклічних нуклеотидів [17].

Простагландини групи Е, особливо ПГЕ₂, мають безліч ефектів по відношенню до кісткової тканини, включаючи стимуляцію як росту і формоутворення кісток, так і їх резорбцію. Тому введення екзогенних ПГЕ або пригнічення їх ендогенного синтезу спричиняє зміни будови, хімічного складу, активності біосинтетичних процесів і міцності кісток, виразність яких залежить від віку організму і тривалості впливу [18].

Відповідно до сучасних уявлень, фізіологічні ефекти ПГ груп Е забезпечуються їх зв'язуванням зі специфічними простаноїдними рецепторами плазматичних мембран, асоційованими з G-білками, та ініціацією відповідних систем сигнальної трансдукції: аденілатциклазної, фосфатиділінозитольної та кальцієвої [19].

На теперішній час активно вивчається роль ПГ у розвитку оксидативного стресу

(ОС). Інформативним показником інтенсивності ОС останнім часом вважається концентрація в крові або сечі 8-ізопростагландину (ізопростану) [20].

За сучасними уявленнями, ОС є основним патофізіологічним механізмом розвитку багатьох захворювань, у тому числі серцево-судинних та патології з боку гепатобілярної системи, найчастіше — неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) [21, 22].

Виникнення серцево-судинних захворювань під впливом ОС викликане розвитком патології ендотелію. При НАЖХП надлишок вільних радикалів і активація системи цитохрому P450 призводять до хронічної активації ендотелію з розвитком ендотеліальної дисфункції, руйнування ліпідів клітинних мембран, пошкодження ДНК і інших внутрішньоклітинних білків гепатоцитів з подальшим розвитком фіброзу і цирозу печінки. Це підтверджують результати біопсії хворих на НАЖХП, у яких спостерігалися більш високі рівні пероксидації ліпідів, ніж у нормі [23].

У патогенезі НАЖХП в поєднанні з серцево-судинною патологією або за умов окремого розвитку даних захворювань головна роль належить синдрому інсулінорезистентності (ІР), адипоцитокінам, медіаторам запалення під впливом ОС [24].

На даний час існує достатньо доказів щодо частого розвитку НАЖХП у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу [25–28]. Встановлено, що НАЖХП є одним з важливих факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань. У формуванні НАЖХП відіграє роль надлишкова кількість вільних жирних кислот у крові, а також зниження чутливості тканин до інсуліну — ІР. НАЖХП і ЦД 2 типу тісно взаємопов'язані з такими складовими метаболічних порушень, як ІР, вісцеральне ожиріння, гіпертригліцеридемія. Також, на додаток до цього, провідна роль у формуванні неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) належить такому ключовому патогенетичним механізму, як ОС.

Оксидативний стрес є станом, за якого продукція вільних радикалів перевищує здатність організму їх інактивувати. Дисбаланс між активними формами кисню та анти-

оксидантною захисною системою є результатом порушеної регуляції обміну глюкози. Оксидативний стрес може відігравати значну роль у хронічному запаленні, що сприяє розвитку атеросклерозу [29].

Сучасні уявлення про патогенез НАЖХП включають два етапи її розвитку — теорія «двох ударів» («*two-hits model*») або множинних ударів («*multi-hits model*»). Інсулінорезистентність призводить до вивільнення і збільшеного поглинання гепатоцитами вільних жирних кислот (ВЖК) і блокування процесу β -окиснення. Компенсаторна гіперінсулінемія зменшує синтез аполіпопротеїну В-100, що і є «першим ударом». У відповідь на це збільшується чутливість печінки до стресорних факторів «другого удару», формування якого належить активним формам кисню і прозапальним цитокінам, таким як фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інтерлейкін-8 (ІЛ-8). Саме на цьому етапі відбувається трансформація стеатозу в стеатогепатит з наступним розвитком сполучної тканини і фіброзу печінки [30, 31]. Таким чином, збільшене надходження жирних кислот у печінку призводить до їх окиснення, а далі відбувається прискорення процесу глюконеогенезу, тобто в основі розвитку НАСГ лежить абсолютний надлишок жирів [32, 33].

За сучасними даними під «оксидативним стресом» також розуміють стан, при якому кількість утворених в організмі вільних радикалів перевищує активність ендogenous антиоксидантних систем, що забезпечують їх елімінацію [34]. Індикатором активності ОС може бути збільшення продуктів перекисного окиснення ліпідів і ступінь втрати антиоксидантних ресурсів. Клітинні відповіді на окислювальний стрес різноманітні, найбільш значущими з них є активація генів проліферації, генів апоптозу, експресія цитокінів, пошкодження ДНК, цитотоксичність.

Продукти вільнорадикального перекисного окиснення ліпідів (ВПОЛ) дають наступні ефекти: пошкоджують безпосередньо, а також беруть участь в реакціях деструкції флогогенного агенту; змінюють фізико-хімічний стан мембран клітин тканин

і лейкоцитів, що знаходяться у вогнищі запалення; модифікують активність клітинних і позаклітинних ферментів.

Помірне посилення ВПОЛ викликає: зворотне підвищення проникності мембран клітин і стінок мікросудин; збільшення каталітичної активності ферментів, що сприяє інтенсифікації метаболізму в клітинах, міграції лейкоцитів у вогнище запалення, підвищенню ефективності фагоцитозу, проліферації і дозріванню клітин.

Надмірна інтенсифікація ВПОЛ і ліпопероксидних процесів обумовлює: утворення в клітинних мембранах наскрізних каналів проникності і мікророзривів; пошкодження мембранних рецепторних структур; пригнічення ферментативних реакцій.

В сукупності ці зміни супроводжуються суттєвою альтерацією і руйнуванням клітин, а також позаклітинних структур у вогнищі запалення.

Для захисту організму від шкідливої дії активних форм кисню, особливо від кисневих радикалів, існує антиоксидантна система. Саме вона підтримує такий баланс продукції і дезактивації вільних радикалів та інших активованих метаболітів кисню, при якому їх концентрація знаходиться на досить низькому, але завжди відмінному від нуля і постійному рівні, оптимальному для організму [35, 36]. На сьогоднішній день, незважаючи на досить велику кількість вивчених ефектів продуктів ВПОЛ, залишається невизначеною їх роль у формуванні стадійного перебігу НАЖХП у хворих на ЦД 2 типу і не встановлена їхня активність, що безперечно є актуальним.

Як було зазначено вище, рівень в крові або сечі 8-ізопростагландину є важливим показником інтенсивності ОС. 8-ізопростагландин — продукт метаболізму в реакціях перекисного окиснення арахідонової кислоти, ізомірний простагландин F_{2 α} (PGF 2 α) [37, 38]. 8-ізопростагландин відносять до сімейства ейкозаноїдів, утворення якого відбувається за неферментативним (вільнорадикальним) окисненням фосфоліпідів клітинних біомембран. Будучи продуктом метаболізму арахідонової кислоти, 8-ізопростан може бути надійним маркером активності ОС в організмі за різної

патології [37, 39]. В сучасній науковій літературі представлені дані щодо підвищення рівня 8-ізопростану при нейродегенеративних захворюваннях [40], ішемічній хворобі серця [41], артеріальній гіпертензії [42].

Існують дані про визначення 8-ізопростагландину як показника швидкості перекисного окиснення ліпідів серед населення Італії [43]. Вивченням 8-ізопростагландину, як індикатора окисного стресу за природних умов, займалися вчені США. Доведено також, що рівень 8-ізопростагландину збільшується у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда порівняно з пацієнтами зі стабільною стенокардією та пацієнтами без істотних змін у коронарних судинах і може бути маркером розвитку атеросклерозу [44].

G. Desideri та C. Ferry (2003) виявили статистично значуще підвищення рівня 8-ізопростагландину- 2α у осіб з ожирінням в порівнянні з особами без ожиріння [45]. Доведено, що цей показник в досліджуваній когорті асоціювався з підвищеним рівнем циркулюючого СД40 L, який являє собою трансмембранний протеїн із сімейства фактора некрозу пухлин. СД40 L знаходиться в неактивному стані на тромбоцитах, але при стимуляції їх швидко активується і експресує на поверхні тромбоцитів. Це дослідження розкриває один з механізмів формування протромботичного стану за ожиріння. Ці ж дослідники зробили ще одне важливе спостереження. У осіб з ожирінням після 16 тижнів інтервенційних заходів, що складаються з обмеження калорій в їжі і призводять до втрати ваги, рівні СД40 L і 8-iso-PGF $_{2\alpha}$ знижувалися з паралельним зменшенням індексу маси тіла. Підвищений рівень 8-ізопростана визначається при клінічному прогресуванні серцевої недостатності [20].

Через те, що хворі на НАЖХП у більшості випадках мають надлишкову масу тіла і супутню серцево-судинну патологію, серед якої найчастіше переважає артеріальна гіпертензія, вітчизняними вченими проведено дослідження, в результаті якого доведено, що за артеріальної гіпертензії збільшується вміст 8-ізопростану в сироватці крові порівняно з практично здоровими особами, причому ступінь збільшення залежить

від рівня підвищення артеріального тиску. За надмірної маси тіла посилюється ОС. У осіб з артеріальною гіпертензією, поєднаною з надлишковою масою тіла, задокументовано статистично значуще перевищення рівня 8-ізопростану у порівнянні з аналогічним показником за нормальної маси тіла. Комбінована антигіпертензивна терапія протягом 14 днів сприяла нормалізації вмісту 8-ізопростану. Більш швидка позитивна динаміка рівня 8-ізопростану на тлі комбінованої антигіпертензивної терапії спостерігається при прийомі фозиноприлу в комбінації з гідрохлортіазидом. Більш плавне і максимальне зниження рівня 8-ізопростану у хворих з артеріальною гіпертензією досягається комбінацією лацидипіну з кандесартаном [46].

Китайські вчені проводили дослідження з визначенням рівня 8-ізопростагландину в експерименті на мишах і довели його збільшення при НАСГ. Це дослідження підтверджує можливість використання 8-ізопростагландину як діагностичного маркера НАСГ у людей [47]. Також китайські вчені вивчили рівень 8-ізопростагландину у сечі хворих на судинну деменцію і дійшли висновку, що збільшення рівня досліджуваного показника є потенційним маркером ОС в обстежених хворих, який важливо враховувати при постановці діагнозу [48].

Цікаве дослідження провели вчені з Каліфорнії, дослідивши рівень 8-ізопростагландину в сечі як показника ОС у жінок, які зловживають табакокурінням. Доведено, що жінки-курці мають більш високий ступінь окисного пошкодження порівняно з чоловіками, не дивлячись на більш високий ступінь антиоксидантного захисту [49].

Норвезькі вчені в експерименті на щурах за допомогою визначення 8-ізопростагландину вивчали протизапальні та антиоксидантні властивості лікарського засобу левосимендан і довели, що даний препарат можна розглядати як лікарський засіб для профілактики та лікування захворювань, які супроводжуються гострим або хронічним запаленням.

Займалися вивченням 8-ізопростагландину і кардіологи, які довели, що у хворих на рецидивуючу форму фібриляції перед-

сердь рівень ОС вищий порівняно з особами без порушення серцевого ритму.

Нами, в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», також проводилося визначення активності 8-ізопростагландину в хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП та встановлення його взаємозв'язку з показниками вуглеводного, ліпідного, білкового обмінів та функціонального стану печінки.

Було обстежено 77 хворих на ЦД 2 типу, яких було поділено на такі групи:

I група — 23 хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖБП, середній вік — $57,26 \pm 2,06$ роки, тривалість ЦД — $8,3 \pm 1,5$ роки;

II група — 30 пацієнтів із ЦД 2 типу, середній вік — $55,9 \pm 1,72$ роки, тривалість ЦД — $8,4 \pm 0,68$ років;

III група — 24 пацієнти із ЦД 2 типу з НАЖБП в стадії стеатозу на тлі терапії, середній вік — $61,4 \pm 6,96$ років, тривалість ЦД — $9,5 \pm 0,96$ років;

IV група — 10 здорових осіб, середній вік — $33,8 \pm 3,03$ роки.

У всіх хворих імуноферментним методом за допомогою набору «8-iso-prostane ELISA» («Enzo Life Sciences», США) було визначено вміст 8-ізопростану в сироватці крові.

Дослідження виконувались з дотриманням морально-етичних норм і принципів Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи з прав людини (1997), Міжнародного кодексу медичної етики (1983).

Отримані дані представлені як відносні величини (%), як середнє арифметичне значення та статистична похибка середнього арифметичного ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$). З огляду на нормальний характер розподілу даних, порівнян-

ня між групами проводили з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Нами виявлено, що середній рівень 8-ізопростагландину у пацієнтів з ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП становить $386,29 \pm 42,23$ пг/мл, що значуще ($p < 0,05$) перевищує рівні у пацієнтів з ЦД 2 типу без НАЖХП ($202,2 \pm 84,5$ пг/мл) і є в 10 разів вище ніж у здорових осіб ($38,8 \pm 6,03$ пг/мл, $p < 0,001$).

В групі хворих із ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП в стадії стеатозу на тлі терапії встановлено значуще менші рівні 8-ізопростагландину ($30,8 \pm 4,0$ пг/мл) порівняно з хворими на ЦД 2 типу ($p < 0,01$).

Таким чином, проведене нами дослідження дозволило встановити різну ступінь активності 8-ізопростагландину у хворих на ЦД 2 типу в поєднанні з НАЖХП і без неї. Крім того, у хворих на ЦД 2 типу з НАЖХП в стадії стеатозу, які отримували регулярне курсове лікування гепатопротекторами, ми змогли простежити за змінами активності при початкових проявах НАЖХП. Встановлено, що середній рівень 8-ізопростагландину значно вище у хворих із поєднаною патологією порівняно до здорових осіб та хворих на ЦД 2 типу без патології печінки.

Викладені дані далеко не вичерпують всі накопичені до цього часу відомості про фізіологічні ефекти і молекулярні механізми дії ПГ, які продовжують постійно досліджуватись. Проте, визначення 8-ізопростагландину як інформативного маркера оксидативного стресу видається і надалі актуальним за різноманітних захворювань та у різного контингенту хворих.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mashkovskij MD. *Farmakologija* 1972; 1:109-115.
2. Sergeev PV. *Biohimicheskaja farmakologija, Moskva*, 1982: 517 p.
3. Lahvich FA, Pashkovskij FS, Koroleva EV. *Uspehi Himii* 1992; 61(2): 456-495.
4. Varfolomeev SD, Mevh AT. *Prostaglandiny — molekulyarnye bioregulyatory, Moskva*, 1985: 308 p.
5. Gubich OI, et al. *Himija, struktura i funkcija biomolekul: tezisy II mezhdunar. konf., Minsk*, 2006:PR-40.
6. Azhgin IS. *Prostaglandiny, Moskva*, 1978: 416 p.
7. Novik GA. *Mehanizmy allergicheskikh reakcij i metody allergoobsledovanija v klinicheskoy praktike*, pod red. IM.Voroncova, *Sankt-Peterburg*, 2004: 77 p.

8. Santoro MG, Benedetto A, Carruba G. *Science* 1980; 209:1032-1034.
9. Straus DS, Glass CK. *Med Res Rev* 2001; 21(3):185-210.
10. Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. *Pharmacol Rev* 2001; 46(2):205-229.
11. Ma X, et al. *Cancer Res* 2006; 66(6):2923-2927.
12. Straus DS, Pang KJ. *Exp Cell Res* 1984; 151:87-95.
13. Niho N, et al. *Cancer Sci* 2005; 96(5):260-264.
14. Cornelussen RNM, Gupta S, Knowlton AA. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33:1447-1454.
15. Rappoport RS, Dodge GR. *J Exp Med* 1982; 155:943-948.
16. Parnova RG. *Biol Membrany* 1999; 16(2):230-239.
17. Peljuh PF. Vlijanie prostaglandinov E2 i F2 α na jelektricheskiju i mehanicheskiju aktivnost' gladkih myshc mochetohnika morskoj svinki, *L'vov*, 1991:17 p.
18. Corla N, et al. *Br J Exp Pathol* 1983; 64(4):388-395.
19. Coleman RA, Smith WL, Narumiya S. *Pharmacol Rev* 2001; 46(2):205-229.
20. Zayika MN, Kovalyova ON. Sixteen European Meeting on Hypertension, *Madrid*, 2006: 341.
21. Duncombe WC. *Biochem J* 1963; 188(1):7-10.
22. Torer N, Ozenirler S, Yucel A, et al. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42(9): 1095-1101.
23. Milner K, Van der Poorten D, Xu A, et al. *Hepatology* 2009; 49(6): 1926-1934.
24. Kawata S. *Clin J Gastroenterol* 2008; 1(1):1-6.
25. Ametov AS. Saharnyj diabet 2 tipa. Problemy i reshenija, *Moskva*, 2012: 704 p.
26. Kozak BM, Tjota MY, Close KL. *J Diabetes* 2013; 4:8-17.
27. Hvorostinka VM, Vlasenko AV. *Mezhdunar Jendokrinol Zhurn* 2007; 5(11):65-70.
28. Myhal'chuk LM, Jefimov AS. *Mezhdunar Jendokrinol Zhurn* 2010; 2:1-12.
29. Saharnyj diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika, pod red. II. Dedova, MV. Shestakovoj, *Moskva*, 2011: 808 p.
30. Day CP, James OFW. *Gastroenterology* 1998; 114:842-45.
31. Garc MC. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 24:395-402.
32. Fassio E, Alvarez E, Dominguez N, et al. *Hepatology* 2004; 40(4):820-826.
33. Vendemiale G, Grattagliano I, Caraceni P, et al. *Hepatology* 2001; 33: 808-815.
34. El'chaninova SA, Galaktionova LP, Tolmacheva NV, et al. *Terapevt Arh* 2000; 4:51-53.
35. Vladimirov JuA, Archakov AI. Perekisnoe okislenie lipidov v biologicheskikh membranah, *Moskva*, 1972: 252 p.
36. Vladimirov JuA. *Sorosovskij Obrazovat Zhurn* 2000; 6(12):13-19.
37. Cracowski JL, Stanke-Labesque F, Bessard G. *Rev Med Intern* 2000; 21: 304-307.
38. Ciabattoni G, Consoli A, Vitacolonna E, et al. *Thromb Haemost* 1998; 29:232-233.
39. Lawson JA, Rokach J, FitzGerald GA. *J Biological Chem* 1999; 274: 24441-24444.
40. Greco A, Mingetti L, Levi G. *Neurochem Res* 2000; 25:1357-1364.
41. Meydani M. *Nutr Rev* 1997; 55:404-407.
42. Polivoda SN, Cherepok AA, Sychev RA. *Krovoobigta Gemostaz* 2005; 2: 34-39.
43. Tacconelli S, Capone ML, Patrignani P. *Methods Mol Biol* 2010; 644: 165-178.
44. Elesber AA, Best PJ, Lennon RJ, et al. *Free Radic Res* 2006; 40(4):385-391.
45. Decideri G, Ferry C. *JAMA* 2003; 289:1781-1782.
46. Gerasimchuk NN, Kovaljova ON, Safargalina-Kornilova NA. *Kardiovaskuljarnaja Terapija i Profilaktika* 2012; 11:33.
47. Xu W, Shao L, Zhou C, et al. *Hepatogastroenterology* 2011; 58(112): 2077-80.
48. Shi GX, Liu CZ, Wang LP, et al. *Can J Neurol Sci* 2012; 39(1):65-68.
49. Hakim IA, Harris R, Garland CA, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(12):2193-200.

**ВЛАСТИВОСТІ 8-ІЗОПРОСТАГЛАНДИНУ ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК
З ОКСИДАТИВНИМ СТРЕСОМ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ
З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ
(огляд літератури та власні дослідження)**

Кравчун Н. О., Дорош О. Г., Овсяннікова Т. М.¹, Алексеєва І. І.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків;

¹*Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна
admin@iper.com.ua*

Подано огляд наукової літератури щодо ролі простагландинів (ПГ) як важливих фізіологічно активних речовин в організмі, які виказують протівірусну і протипухлинну дію, а також є локальними регуляторами клітинного імунітету. Результати власного дослідження авторів продемонстрували різну ступінь активності 8-ізопростагландину у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2 типу в сполученні з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП). Доведено, що середній рівень 8-ізопростагландину у хворих з поєднаною патологією є значно вищим, ніж у здорових осіб та хворих на ЦД 2 типу без патології печінки, але він значуще менший в групі хворих з початковими проявами НАЖХП.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, цукровий діабет 2 типу, перекисне окиснення ліпідів, оксидативний стрес, 8-ізопростагландин.

**СВОЙСТВА 8- ИЗОПРОСТОГЛАНДИНА И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ
С ОКСИДАТИВНЫМ СТРЕССОМ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
2 ТИПА С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ
(обзор литературы и собственные исследования)**

Кравчун Н. А., Дорош Е. Г., Овсянникова Т. М.¹, Алексеєва И. И.

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков;*

¹*Харковский национальный университет им. В. Н. Каразина
admin@iper.com.ua*

Представлен обзор научных публикаций, касающихся роли простагландинов как важных физиологически активных вещества в организме, обладающих противовирусной и противоопухолевой активностью, а также являющихся локальными регуляторами клеточного иммунитета. Результаты собственных исследований авторов продемонстрировали различную степень активности 8-изопростагландина у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Установлено, что средний уровень 8-изопростагландина у больных с сочетанной патологией значительно выше, чем у здоровых лиц и больных СД 2 типа без патологии печени, но он значимо меньше в группе больных с начальными проявлениями НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, сахарный диабет 2 типа, перекисное окисление липидов, оксидативный стресс, 8-изопростагландин.

**THE PROPERTIES OF 8-ISOPROSTAGLANDIN AND ITS RELATIONSHIP WITH
OXIDATIVE STRESS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND NON-
ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
(review and own research)**

N. O. Kravchun, O. G. Dorosh, T. M. Ovsyannikova¹, I. I. Alekseeva

SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv;

*¹V. Karazin Kharkiv National University
admin@ipep.com.ua*

Presented an overview of scientific publications concerning of the role of prostaglandins as important physiologically active body substance that have antiviral and antitumor activity, as well as potential local regulators of cellular immunity. Results of the authors research have demonstrated varying degrees of activity 8-isoprostaglandin in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) in combination with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). It was found that the middle level of 8-isoprostaglandin in patients with comorbid pathology is significantly higher than in healthy individuals and patients with type 2 diabetes without liver disease, but it was significantly lower in the group of patients with initial manifestations of NAFLD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, type 2 diabetes mellitus, lipid peroxidation, oxidative stress, 8-isoprostaglandin.