

УДК 616.36/.366:577.352.38

І.Я. Макоїда

## ОСОБЛИВОСТІ РЕАЛІЗАЦІЇ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСУ ТА СТАНУ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ПАЦІЄНТІВ З УРАЖЕННЯМ ДУОДЕНОБІЛІАРНОЇ ЗОНИ

Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини (зав. – проф. В.С. Нейко)  
Державного вищого навчального закладу «Івано-Франківський національний медичний університет»

**Резюме.** Обстежено 120 хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та хронічний некалькульозний холецистит. Встановлено, що у всіх пацієнтів мають місце порушення показників процесів перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного та цитокінового статусів, що проявлялося збільшенням рівня прозапальних цитокінів

ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, TNF- $\alpha$ , та зростанням показників перекисної дації: продуктів тіобарбітурової кислоти та дієнових кон'югатів.

**Ключові слова:** перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний статус, цитокіновий профіль, дуоденобіліарна зона.

**Вступ.** На сучасному етапі процесу формування та перебігу запальних уражень шлунково-кишкового тракту важливого значення надають оксидантному стресу, зниженню захисної функції антиоксидантного захисту (АОЗ) та розбалансованості цитокінової регуляції [1, 5, 8]. Деорганізація структурно-функціональної цілісності біологічних субстратів характеризується розрізненням процесів окисного фосфорилювання, деструкцією білково-ліпідних структур, порушенням проникності клітинних мембран. Формування так званого „порочного кола”, до якого призводить надлишкова перекисація, при тривалому існуванні ініціює пошкодження та смерть клітин [3]. Ендогенна регуляція злагодженого функціонування організму значною мірою забезпечується продукцією групи біологічно активних пептидів – цитокінів [4]. Володіючи широким спектром біологічних властивостей, вони являють собою потужну комунікативну систему, котра ініціює та регулює запальні процеси усіх органів та систем, зокрема, органів травлення [6]. Порушення рівноваги між чинниками „агресії”: підвищена кислотність, інвазія *Helicobacter pylori* (Hр), та чинниками „захисту” слизової оболонки дванадцятипалої кишки (ДПК) призводить до формування виразок останньої [7]. Тривала персистенція запального процесу в ДПК, активуючи дискінетичні розлади біліарної зони, призводить до втягнення в патологічний процес жовчного міхура (ЖМ). Спотворення клінічної картини основного захворювання, що виникає при коморбідній патології, сприяє несвоєчасній діагностиці, хронізації процесу зі стертими періодами ремісії.

Контамінація Hр вважається одним із найважливіших чинників патогенезу виразкової хвороби (ВХ) ДПК [4, 7]. Зв'язуючись з ламініном базальної

мембрани, бактеріальний агент викликає деспітелізацію останньої та сприяє проникненню ліпиду А у власну пластинку. Таким чином, активація процесу синтезу антигенів Hр клітинами фагоцитозу призводить до підтримання постійної концентрації ліпиду А в lamina propria, що є персистувальним антигенним стимулом хронічного процесу [2].

Незважаючи на значну кількість досліджень, що вивчають особливості виникнення та формування вищезгаданих процесів, актуальним залишається питання специфіки змін при коморбідній патології, що дасть можливість виробити схему ранньої та своєчасної діагностики і запобігти хронізації процесу.

**Мета дослідження.** Вивчити особливості процесів перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту та цитокінової відповіді у хворих на ВХ ДПК, хронічний некалькульозний холецистит (ХНКХ) і при їх поєднанні.

**Матеріал і методи.** Обстежено 120 осіб віком від 19 до 74 років, 77 чоловіків та 43 жінки, що були розподілені на три групи залежно від виявленої патології. Перша група - 30 хворих на ВХ ДПК; друга – 30 хворих на ХНКХ; третя група – 60 хворих на ВХ ДПК у поєднанні з ХНКХ. З метою визначення показників норми обстежено 22 практично здорові особи віком 19-49 років.

Для вивчення стану перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та АОЗ використано такі показники в крові: визначення активних продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК), дієнові кон'югати (ДК), каталаза (К), церулоплазмін (ЦП) та насичення трансферину залізом (НТЗ).

Імунологічний статус визначали за рівнем інтерлейкінів: інтерлейкіну-1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та туморнекротичного фактора- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Детекцію показників проводили

в супернатанті з лімфоцитів периферичної крові, отриманому після безкисневої інкубації та центрифугування. Дані параметри оцінювали методом імуноферментного аналізу на аналізаторі "Stat Fax 303 Plus" за допомогою реагентів „ПроКон” (ТЗОВ „Протеїновий контур”, Росія).

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Аналіз показників активності ПОЛ засвідчив вірогідне збільшення ( $p < 0,001$ ) рівня ТБК і ДК у всіх трьох групах пацієнтів порівняно з контрольною групою.

Проте найбільш виражене збільшення рівня ТБК – у 2,07 раза та ДК у 2,10 раза, супроти групи контролю, зафіксували в пацієнтів із поєднаною патологією. Так само достовірно вищим у III групі вони залишалися відносно осіб I та II груп і становили відповідно 1,20 раза ( $p < 0,001$ ) та 1,10 раза ( $p < 0,001$ ) рівень ТБК; 1,40 раза ( $p < 0,001$ ) і 1,46 раза ( $p < 0,001$ ) рівень ДК.

Дисоціація показників АОЗ проявилася достовірним ( $p < 0,001$ ) зниженням К і НТЗ відносно контрольної групи в усіх обстежених: I та II групи – К у середньому в 1,40, а НТЗ – у середньому в 1,16 раза; у пацієнтів III групи К у 1,56 раза, НТЗ – у 1,43 раза. Причому в пацієнтів із коморбідною патологією їх зниження найвагомніше і коливалось у межах 1,10 – 1,13 раза ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ) рівень К та 1,22 – 1,25 раза ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ), рівень трансферину відносно обстежених із солітарною патологією. Збільшення концентрації ЦП спостерігалось при всіх виявлених формах захворювання ( $p < 0,001$ ). Встановлений середньої сили зворотний кореляційний зв'язок ( $r = -0,32$ ;  $p < 0,01$ ) між малоновим альдегідом і продуктами АОЗ.

Незаперечним є факт важливості вивчення запальної реакції організму з точки зору імунологічного аспекту, який на даний час займає профілююче місце серед механізмів розвитку дезорганізації внутрішнього гомеостазу клітини, а в подальшому ініціює ушкодження органів та систем.

Дисбаланс імунної відповіді, що виникає при запальних процесах, свідчить про характерність цитокінової картини досліджуваних патологій.

При ВХ ДПК рівень TNF- $\alpha$  був в 1,6 раза вищий норми і становив  $137,82 \pm 5,33$  пг/106 клітин, а IL-1 $\beta$  і IL-6 відповідно у 1,3 та 3,0 раза вищий норми ( $40,12 \pm 2,54$  пг/106 клітин;  $37,44 \pm 2,62$  пг/10 клітин). У хворих на ХНКХ рівні TNF- $\alpha$  і IL-1 $\beta$  підвищувались вище середніх значень групи здорових осіб в 1,5 та 1,2 раза відповідно і сягали  $128,35 \pm 6,71$  пг/10 клітин та  $37,28 \pm 1,97$  пг/106 клітин, IL-6 становив  $28,65 \pm 2,08$  пг/106 клітин проти  $12,56 \pm 1,07$  пг/106 клітин у контрольної групи. Концентрація протизапального IL-4 знижена при ВХ ДПК у 1,6 раза, при

ХНКХ – у 2,2 раза та при ВХ ДПК у поєднанні з ХНКХ у 2,5 раза.

Зіставлення показників вираженості контамінації Нр (за результатами гістологічного методу) та концентрації основних прозапальних цитокінів у плазмі крові обстежених продемонструвало залежність даних параметрів.

У хворих на ВХ ДПК рівні сироваткового TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$  достовірно вищі в *Helicobacter pylori* позитивних осіб. Їх концентрація знаходилась у прямій залежності від ступеня інфікування, максимально зростаючи у 2,2 (TNF- $\alpha$ ) та у 2,3 (IL-1 $\beta$ ) раза при Нр +++ ( $p < 0,001$ ). Рівень маркера гострої фази запалення IL-6 достовірно вищий від контрольних незалежно від вираженості гелікобактеріозу. Схожа картина спостерігалась і у випадку ВХ ДПК у поєднанні з ХНКХ. Показники: TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$  підвищувались у 2,3 і 2,7 раза відносно групи контролю ( $p < 0,001$ ).

Встановлено, що у хворих на ХНКХ достовірне підвищення рівня IL-8 відзначалося в усіх випадках ( $p < 0,001$ ). Особливістю цитокінової панелі є помірною активація імунної відповіді, яка виражається зростанням вмісту TNF- $\alpha$  та IL-1 $\beta$  у 1,9 і 1,6 раза.

У пацієнтів із ВХ ДПК простежено сильні прямі кореляційні зв'язки між вираженістю ступеня інфікування Нр та концентрацією основних прозапальних цитокінів: із TNF- $\alpha$   $r = 0,93$ ,  $p < 0,001$ ; IL-1 $\beta$   $r = 0,89$ ,  $p < 0,001$ ; IL-6  $r = 0,78$ ,  $p < 0,001$ . При ВХ ДПК у поєднанні з ХНКХ також простежено достовірну залежність контамінації Нр та активацією прозапальної імунної відповіді. Встановлено наявність прямого сильного кореляційного зв'язку із ступенем гелікобактеріозу та TNF- $\alpha$   $r = 0,89$ ,  $p < 0,001$ ; із IL-1 $\beta$   $r = 0,79$ ,  $p < 0,001$ ; із IL-6  $r = 0,79$ ,  $p < 0,001$ . ХНКХ супроводжується наявністю прямого сильного кореляційного зв'язку з вираженістю контамінації СО шлунка і прозапальних цитокінів TNF- $\alpha$   $r = 0,76$ ,  $p < 0,001$ ; із IL-1 $\beta$   $r = 0,74$ ,  $p < 0,001$ ; із IL-6  $r = 0,64$ ,  $p < 0,01$  середньої сили зв'язку.

У пацієнтів обох груп простежено достовірний прямий кореляційний взаємозв'язок ( $r > 0,7$ ;  $p < 0,05$ ) між основними прозапальними цитокінами.

#### Висновки

1. Активація запального процесу дуоденобілярної зони та наявність патогенної флори призводить до посилення процесів перекисного окиснення ліпідів з одночасним виснаженням системи антиоксидантного захисту.

2. Найбільш виражений зсув систем перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту траплявся при поєднаній патології дванадцятипалої кишки і жовчного міхура. Така картина спричинена

потенціюванням негативних чинників запального процесу дванадцятипалої кишки та жовчного міхура та тривалою їх персистенцією, що змінює опірність організму і певним чином посилює глибину ураження.

3. Зсуви з боку показників інтерлейкінового профілю характеризувалися вираженим дисбалансом між прозапальними та протизапальними цитокинами, а саме – підвищенням вмісту TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 і зниженням прозапального цитокіну IL-4.

Перспективи подальших досліджень полягатимуть у вивченні залежності між основними прозапальними цитокинами та ультрасонографічними параметрами гепатобіліарної зони у хворих з коморбідною патологією.

#### Література

1. Видиборець С.В. Трансферин: клінічне значення та лабораторна діагностика порушень / С.В. Видиборець // Лаб. діагност. – 2000. – №2. – С. 30-34.
2. Роль цитокинов в иммунопатогенезе заболеваний гастродуоденальной области при Helicobacter pylori инфекции / Л. В. Ковальчук, В. П. Мудров, В. Н. Нелюбин [и др.] // Иммунология. – 2003. – Т. 24, № 5. – С. 311–314.
3. Пасиешвили Л. М. Особенности реализации процессов свободнорадикального окисления у больных хроническим бескаменным холециститом / Л. М. Пасиешвили // Врач. практика. – 2005. – №3. – С. 23-27.
4. Скрипник І.М. Патогенетичні механізми, особливості клінічного перебігу та сучасні підходи до лікування хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки в поєднанні з хронічним холециститом / І.М. Скрипник // Врач. практика. - Харьков. – 2002. -№3. -С. 23-31.
5. Трегубова Н. В. Перекисное окисление липидов и функционирование некоторых антиокислительных ферментативных систем в крови больных острым и хроническим холециститом / Н. В. Трегубова, А. А. Гуцол // Теорет. і експерим. мед. – 2002. – № 1. – С.21–22.
6. Царгородцева Т. М. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения / Т. М. Царгородцева, Т. И. Серова // Терапевт. арх. – 2003. – Т. 75. – С. 7–8.
7. Циммерман Я. С. Язвенная болезнь и иммунная система организма / Я.С. Циммерман, Е.Н. Михалева // Клин. мед. – 2000. – № 7 – С. 15–21.
8. Церулоплазмин: функції в організмі, фармакологічні властивості та використання в клінічній практиці / [Бердінський Н.К., Куришук К.В., Лялушко Н.М., Лядська Л.С.]. – Київ: Просвіта, 2001. – 10 с.

### ОСОБЕННОСТИ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА И СОСТОЯНИЯ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРАЖЕНИЕМ ДУОДЕНОБИЛИАРНОЙ ЗОНЫ

*И.Я. Макойда*

**Резюме.** Обследовано 120 пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки и хроническим некалькулезным холециститом. Определено, что у всех больных имело место нарушение со стороны показателей процессов перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и цитокинового статуса, что проявляется увеличением уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , и нарастанием показателей перекисаации: продуктов тиобарбитуровой кислоты и диеновых конъюгатов.

**Ключевые слова:** перекисное окисление липидов, антиоксидантный статус, цитокиновый профиль, дуоденобилиарная зона.

### SPECIFIC CHARACTERISTICS OF REALIZING THE PROCESSES OF LIPID PEROXIDATION, THE ANTIOXIDANT STATUS AND THE STATE OF THE CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH A LESION OF THE DUODENOBILIARY ZONE

*I.Ya. Makoida*

**Abstract.** 120 patients with peptic ulcer of the duodenum and chronic acalculous cholecystitis have been examined. It has been established that in all the patients there occurs a disturbance of the indices of the processes of lipid peroxidation, of the antioxidant and cytokine status that is manifested by an increased level of proinflammatory cytokines IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  and an elevation of the peroxidation indices: the products of the thiobarbituric acid and diene conjugates.

**Key words:** lipid peroxidation, antioxidant status, cytokine profile, duodenobiliary zone.

Рецензент – проф. О. І. Волошин

National Medical University (Ivano-Frankivsk)  
Buk. Med. Herald. – 2010. – Vol. 14, №3 (55). – P.36-38.

Надійшла до редакції 25.05.2010 року

© І.Я. Макойда, 2010