

Таблиця 3

Результати анкетування хворих на ДГП за шкалою I-PSS
через 1 міс вживання Дженокарду, $x \pm Sx$

Середні результати анкетування	Хворі на ДГП, n=78	
	Контроль до лікування	Після лікування
Сума балів	18,62±0,37	12,89±1,41 P<0,01

шення об'єму передміхурової залози до (37,53±10,03) см³.

Одночасно з моніторингом фармакодинамічних параметрів оцінювали переносимість терапії Дженокардом: у 85,2 % хворих вона була «дуже добра», у 9,8 % — «добра», у 7 % — «погана». Здебільшого побічною дією були: ортостатична реакція (запаморочення, тахікардія, падіння артеріального тиску), головний біль, відчуття стомлюваності, нудота, гастралгія.

Висновки

1. Включення в комплекс лікування хворих на ДГП препарату Дженокард (4 мг на

добу) супроводжувалося вірогідним зменшенням дизуричних розладів, зниженням кількості залишкової сечі та припиненням больового синдрому.

2. Вживання Дженокарду супроводжувалося покращанням функціонального стану нирок у хворих на ДГП.

3. Відсутність суттєвих ускладнень у хворих під час прийому Дженокарду дозволяє рекомендувати його для лікування симптомів ДГП у хворих різних вікових груп як в умовах стаціонару, так і в амбулаторній практиці.

Перспектива подальших досліджень. Перспективним є подальше вивчення та вдос-

коналення медикаментозної терапії ДГП, розробка методик до- та післяопераційної корекції дизуричних проявів даної хвороби, вивчення впливу селективних адреноблокаторів на функціональний стан нирок та верхніх сечовивідних шляхів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Возианов А. Ф., Пасечников С. П.* Современные подходы к лечению аденомы предстательной железы // Лікування та діагностика. — 1998. — № 1. — С.10-16.
2. *Мазо Е. Б.* Простатическая интраэпителиальная неоплазия. — М.: ГЭОТАР-МЕДИЦИНА, 2001. — 78 с.
3. *Аналіз трансуретральних операцій при доброякісній гіперплазії простати / О. С. Федорук, А. Г. Іфтодій, К. А. Владиченко, В. Т. Степан // Шпит. хірургія. — 2005. — № 2. — С. 68-71.*
4. *Treatment of urinary incontinence in the patient operated on for benign prostatic hyperplasia / A. Ceresoli, M. Seveso, G. Zanetti et al. // Arch. Ital. Urol. Androl. — 2002. — Vol. 65, N 5. — P. 555-558.*

УДК 616.366-002.43-085.24

О. С. Хухліна

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК РОЗЛАДІВ СТАНУ ПРОТЕЇНАЗО-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ І СПЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ПАТОГЕНЕЗІ ПРОГРЕСУВАННЯ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

В основі прогресування хронічного стеатогепатиту будь-якої етіології лежить дифузне фіброзоутворення печінки, зумовлене активацією системи сполучної тканини (СТ) внаслідок поліморфноклітинної інфільтрації печінкової тканини імунокомпетентними клітинами під впливом зростання експресії та активації факторів клітинної адгезії, гіперпродукції

прозапальних цитокінів, факторів росту анаболічної дії, ацидозу, гіпоксії тощо [1; 2]. Багатоконпонентній системі анаболізму колагену та вуглеводно-білкових компонентів позаклітинного матриксу (ПКМ) печінки протидіє потужна система матриксних металопротеїназ, яка забезпечує резорбцію утвореної надлишково рубцоподібної СТ [3].

Водночас, істотну роль у розвитку та прогресуванні стеатонекрозу печінки відіграє система нейтрофільних гранулоцитів, факторами агресії яких є респіраторний вибух із генерацією активних форм кисню та нітрогену, інтенсифікація оксидативного та нітрозитивного стресу, а також ліберация протеїназ, активних у відношенні переважно ушкоджених



білкових субстратів [4; 5]. Інтенсивність процесів протеолізу контролюється низкою тканинних і плазмових інгібіторів протеїназ, як-от: α_2 -макроглобулін (α_2 -МГ), α_1 -інгібітор протеїназ (α_1 -ІП), антитромбін III, тканинний інгібітор матричної металопротеїнази-1 (ТІМП-1) тощо [6; 7]. Дисбаланс цієї системи може призвести до переважання процесів катаболізму протеїнів, які виконують структурні (компоненти клітинних мембран) і транспортні функції, що є потужним ушкоджувальним фактором [8].

Аналіз даних літератури свідчить про відсутність дослідження механізмів ймовірного взаємозв'язку між показниками ана- та катаболізму елементів ПКМ у патогенезі прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП).

Мета дослідження — встановити наявність взаємозв'язку між станом функціонування протеїназо-інгібіторної системи та сполучної тканини у механізмах прогресування неалкогольного стеатозу печінки (НАСП) і стеатогепатиту (НАСГ).

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 150 хворих на НАЖХП віком від 25 до 63 років, серед яких 50 хворих на НАСП (1-ша група), 50 хворих на НАСГ із м'якою активністю (2-га група) та 50 хворих на НАСГ із помірною активністю (3-тя група) цитолітичного синдрому. В усіх хворих НАЖХП перебігала на фоні цукрового діабету (ЦД) типу 2 середньої тяжкості, субкомпенсованого. Діагноз НАСП і НАСГ встановлювали на основі анамнестичних, клінічних, лабораторних (біохімічних, імунологічних) даних, визначення маркерів вірусів гепатиту В, С, результатів ультразвукового та гістологічного дослідження печінки. Хворі на стеатоз і стеатогепатит вірусної й алкогольної етіології в дослідження не включалися.

Зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу визначали за вмістом у крові оксипроліну — вільного (ВОП) за С. С. Тетянець (1985) і білковозв'язаного (БЗОП) за М. С. Осадчуком (1979); гексозамінів (ГА) за О. Г. Архіповою (1988), серомукоїдів (СМ), сіалових кислот (СК), фукози, незв'язаної з білком (ФНБ), за допомогою наборів фірми "Simko Ltd" (Львів), церулоплазміну (ЦРП) за методом М. Р. Ревіна (1976). Вміст у крові матриксової металопротеїнази-1 (ММП-1) і ТІМП-1 визначали методом імуноферментного аналізу (DRG System). Стан протеолітичної активності плазми крові вивчали за сумарною активністю протеїназ сироватки крові — за М. Кунітцом (1975), інтенсивністю лізису низькомолекулярних білків (азоальбуміну), високомолекулярних білків (азоказеїну) та колагену (лізис азоколу) — за допомогою реактивів фірми "Simko Ltd" (Львів). Стан протеїназо-інгібіторної системи вивчали за вмістом у сироватці крові α_2 -МГ, вмістом у плазмі крові α_1 -ІП ("Simko Ltd", Львів). Статистичну обробку результатів досліджень проводили із використанням параметричних та непараметричних методів варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведені нами дослідження вказують на те, що у хворих на НАЖХП встановлена істотна активація фіброзувальних реакцій у печінці: вірогідне збільшення вмісту в крові БЗОП ($P < 0,05$) — маркера анаболізму колагену в усіх групах порівняння, зниження вмісту ВОП — маркера катаболізму колагену — у хворих 1-ї та 2-ї груп ($P < 0,05$); вірогідне зниження вмісту ММП-1 у хворих на НАЖХП ($P < 0,05$), що зумовлено зростанням вмісту в крові ТІМП-1 ($P < 0,05$). Про істотний дисбаланс у системі

функціонування системи СТ свідчить вірогідне зниження співвідношення ММП-1 / ТІМП-1 у хворих на НАЖХП ($P < 0,05$) у напрямку від НАСП до НАСГ помірної активності ($P < 0,05$). Зменшення інтенсивності колагенолізу в цього контингенту хворих сприяло розвитку дифузного фіброзування печінки.

Вірогідне зростання вмісту ГА та СК і зниження вмісту СМ у крові хворих на НАЖХП ($P < 0,05$) призводило до «цементування» колагенових фібрил у ПКМ і зниження можливості їх резорбції. Зростання вмісту в крові ФНБ ($P < 0,05$) свідчить про індукцію процесів катаболізму фукоглікопротеїнів ПКМ і є одним із маркерів деградації нормального ПКМ. Факторами, що сприяли прогресуванню фіброзу печінки при НАЖХП за умов ЦД типу 2, серед уже доведених (активація пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, процесів апоптозу гепатоцитів, ендотоксикоз, гіперпродукція цитокінів TNF- α , IL-1 β та факторів росту TGF- β 1, IGF-1, гіперкоагуляція крові, розлади артеріальної перфузії печінки) стали розлади функціонування протеїназо-інгібіторної системи ($P < 0,05$). Так, у всіх групах хворих на НАЖХП було встановлено підвищення сумарної активності протеїназ ($P < 0,05$), інтенсивності лізису високо- та низькомолекулярних білків ($P < 0,05$) (таблиця). Водночас при НАСГ було відзначено більш істотне підвищення інтенсивності необмеженого протеолізу, ніж при НАСП ($P < 0,05$), яке зростало зі збільшенням ступеня активності цитолізу. Привертали увагу різноспрямовані зміни КЛА плазми крові: у хворих 3-ї групи лізис азоколу зростав відносно контролю ($P < 0,05$), тимчасом як у хворих 1-ї та 2-ї груп — зменшувався ($P < 0,05$) (див. таблицю). Встановлені зміни супроводжувалися віро-



Показники протеїназо-інгібіторної системи крові у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки, $M \pm m$

Показники	ПЗО, n=30	НАСП (група 1), n=40	НАСГ м. а. (група 2), n=40	НАСГ п. а. (група 3), n=40
Лізис АА, Е440/(мл·год)	2,410±0,018	3,260±0,112*	3,720±0,107*/**	3,970±0,095*/**/**
Лізис АК, Е440/(мл·год)	2,160±0,012	3,290±0,123*	3,480±0,073*/**	3,860±0,137*/**
Лізис азоколу, Е440/(мл·год)	0,840±0,016	0,560±0,003*	0,690±0,004*/**	0,980±0,005 */**/**
Протеїнази, мкг/мл	0,420±0,003	0,590±0,005*	0,710±0,004*/**	0,850±0,007*/**/**
α_2 -МГ, ммоль/л	2,310±0,140	3,920±0,100*	5,010±0,123*/**	6,670±0,107*/**/**
α_1 -ІП, мкмоль/л	38,550±2,230	127,120±3,561*	152,73±2,83*/**	168,520±4,141*/**/**

Примітка. Різниця вірогідна: * — порівняно з показником у практично здорових осіб ($P < 0,05$); ** — порівняно з показником у хворих на НАСП ($P < 0,05$); *** — порівняно з показником у хворих на НАСГ м. а. ($P < 0,05$).

гідним зниженням вмісту у крові ММП-1 (колагенази) у хворих на НАЖХП у всіх групах спостереження ($P < 0,05$) у порівнянні з показником у контролі. Проведений бінарний кореляційно-регресійний аналіз вказує на наявність сильного прямого кореляційного зв'язку між вмістом у крові ММП-1 і КЛА ($r = 0,87$; $P < 0,05$), а також ВОП і КЛА ($r = 0,81$; $P < 0,05$), що свідчить про тісну взаємозалежність цих процесів.

Зазначені зміни, ймовірно, виникли внаслідок істотного дисбалансу у системі тканинних і плазмових інгібіторів протеїназ. Зокрема, нами було встановлено істотне зростання вмісту в крові α_2 -МГ й α_1 -ІП у хворих на НАЖХП ($P < 0,05$) порівняно з показником у контролі зі збільшенням активності цитолізу (див. таблицю). Незбалансоване зростання інтенсивності протеолізу, навіть за умов компенсаторного підвищення активності їх інгібіторів у хворих на НАЖХП, призводить до прогресуючої деструкції клітинних мембран гепатоцитів, прискорення їх апоптозу та розвитку некрозів, агресивної деградації ключових компонентів ПКМ печінкової тканини [4; 9]. Вищезазначені фактори є активними індукторами запалення (із формуванням стеатонекрозу) і процесів фіброзогенезу, тобто патологічної репарації та регенерації печінкової тканини з гру-

бим порушенням її архітектоники й розвитком цирозу печінки, що визначає прогноз щодо життя пацієнтів. Зростання КЛА у хворих на НАСГ помірної активності дозволило збалансувати процеси ана- та катаболізму колагену у даного контингенту хворих. Індукція активними формами кисню процесів генерації інгібіторів протеолізу при НАСП та НАСГ м'якої активності призвели до меншого за інтенсивністю підсилення протеолітичного ушкодження клітин і, водночас, до істотного зниження КЛА та вмісту ММП-1 — ключового ферменту деградації колагену, наслідком чого стало дифузне фіброзування печінки у відповідь на менше за інтенсивністю ушкодження її паренхіми. Підсилення необмеженого протеолізу при НАЖХП можна розглядати як компенсаторну реакцію на нагромадження у системному кровообігу оксидативно модифікованих білків. Цей факт підтверджується наявністю позитивного кореляційного зв'язку між вмістом карбонільних похідних у крові хворих на НАЖХП та ІЛАА, ІЛАК ($P < 0,05$).

Висновки

У хворих на жирову хворобу печінки встановлені істотні зміни метаболізму компонентів позаклітинного матриксу, які передбачають вірогідне

зростання інтенсивності синтезу колагену, глікопротеїнів, гіперпродукцію молекул клітинної адгезії та гострофазових білків, підсилення катаболізму фукоглікопротеїнів на фоні вірогідного зниження вмісту в крові серомукоїдів із протиоксидантними властивостями.

Особливостями порушень рівноваги між протеолітичною активністю крові та вмістом інгібіторів протеолізу у хворих на неалкогольний стеатогепатит помірної активності є збільшення інтенсивності лізису низько- та високомолекулярних білків, колагенолітичної активності крові на фоні істотного компенсаторного зростання активності тканинних і плазмових інгібіторів протеїназ. При неалкогольному стеатогепатиті м'якої активності та стеатозі печінки, що розвинулися на фоні цукрового діабету типу 2, встановлено менш інтенсивне зростання протеолітичної активності крові та гальмування процесів колагенолізу внаслідок зниження активності матриксної металопротеїнази-1, зростання потужності гальмівного впливу тканинних і плазмових інгібіторів протеолізу та колагенолізу. Встановлена бінарна і сумарна кореляційно-регресійна взаємозалежність між показниками стану сполучної тканини та протеїназо-інгібіторної систем вказує на взаємозумовленість зазначених змін та



їх роль у патогенезі прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки.

Перспективою продовження даного дослідження є вивчення обміну компонентів сполучної тканини у взаємозв'язку зі станом факторів коагуляційного гемостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит на фоні синдрому інсулінорезистентності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Северов М. В., Минакова Е. Г., Макаров А. В. Фиброз печени — новая страница в клинической гепатологии // Клини. фармакол. и терапия. — 2003. — Т. 12, № 1. — С. 27-31.

2. *Современные представления о патогенезе, диагностике и лечении фиброза печени* / Ч. С. Павлов, Ю. О. Шульпекова, В. Б. Золотаревский, В. Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 2. — С. 13-20.

3. *Regulation of matrix metalloproteinase expression by extracellular matrix components in cultured hepatic stellate cells* / D.-R. Wang, M. Sato, T. Sato et al. // *Compar. Hepatol.* — 2004. — Vol. 3, N 1. — P. S20.

4. *Бабак О. Я., Талалай І. В.* Протеїназо-інгібіторна система та її вплив на окремі фактори неспецифічного і специфічного імунного захисту організму // Бук. мед. вісник. — 1999. — Т. 3, № 4. — С. 214-218.

5. *Федів О. І.* Стан протеїназо-інгібіторної системи крові при виразковій хворобі шлунка і дванадцятипалої кишки // Бук. мед. вісник. — 2002. — Т. 6, № 2-3. — С. 111-115.

6. *Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 inhibits apoptosis of rat and human hepatic stellate cells in vitro* / F. R. Murphy, R. Issa, C. Benyon et al. // *Scientific World J.* — 2001. — Vol. 1, N 1, Suppl. 3. — P. 119.

7. *Price G. C., Thompson S. A., Kam P. C.* Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor // *Anaesthesia.* — 2004. — Vol. 59, N 5. — P. 483-492.

8. *Ruf W.* Protease-activated receptor signaling in the regulation of inflammation // *Crit. Care Med.* — 2004. — Vol. 32, N 5. — P. S287-292.

УДК 618.12-089.86

М. О. Чеботарьова

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ДИНАМІКИ СИРОВАТКОВОГО ВМІСТУ ПРОДУКТІВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У ЖІНОК, ПРООПЕРОВАНИХ ІЗ ПРИВОДУ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ БЕЗПЛІДНОСТІ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Відомо, що серед причин, які призводять до безплідності, домінує трубний фактор, частота якого, за даними дослідників, становить 35–40 % [4]. Його зумовлюють запальні захворювання органів малого таза, внутрішньоматкові маніпуляції, у тому числі штучні аборти, перенесені раніше оперативні втручання на органах малого таза та ендометріоз [2].

Результати досліджень переконливо показують, що у розвитку спайкового процесу (СП) у жінок, хворих на трубно-перитонеальну безплід-

ність (ТПБ), провідну роль відіграють фактори, які в тій чи іншій мірі негативно впливають на метаболізм сполучної тканини, спричиняючи післяопераційне спайкоутворення [5]. Тим же часом незрозумілим є механізм участі у цьому процесі систем, які забезпечують неспецифічну резистентність організму та підтримують його гомеостаз на певному рівні [1; 8]. Для розв'язання цієї проблеми нами були проведені дослідження так званих критичних систем організму хворих жінок, які, згідно з існуючими даними [3], за фізіологічних умов знаходяться на пев-

ному стаціонарному рівні і забезпечують фізіологічну діяльність клітин, тканин, органів і систем організму в цілому. Такими системами є вільнорадикальне окиснення, функціональний стан антиоксидантних систем. На цій підставі нами було проведено дослідження вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА) за умов проведення традиційної та запропонованої нами методики профілактики післяопераційного спайкоутворення.

Мета роботи — з'ясувати можливість використання по-

