

О.Ю. Оліник¹, О.І. Федів¹, І.С. Давиденко¹, А.В. Ушаков²

Стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та окислювальна модифікація білків у хворих на виразкову хворобу шлунка й дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом, у динаміці лікування

¹Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці,²Обласна клінічна лікарня, м. Чернівці

Ключові слова: *пептична виразка, цукровий діабет, перекисне окислення ліпідів, окисна модифікація білків, квінаприл.*

Вивчено показники пероксидного окислення ліпідів, окисної модифікації білків, антиоксидантної системи та рівня інтерлейкіну-8. Виявлено, що у хворих на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом, інтенсифікація процесів перекисного окислення ліпідів супроводжується виснаженням системи антиоксидантного захисту. Встановлено, що квінаприл сприяє зменшенню дисбалансу оксидантно-протиоксидантного гомеостазу.

Состояние оксидантно-протиоксидантного гомеостазу и окислительной модификации белков у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки с сопутствующим сахарным диабетом, в динамике лечения

О.Ю. Олиник, А.И. Федив, И.С. Давиденко, А.В. Ушаков

Изучены показатели перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков и антиоксидантной системы. Выведено, что у больных пептической язвой с сопутствующим сахарным диабетом интенсификация процессов перекисного окисления липидов сопровождается истощением системы антиоксидантной защиты. Установлено, что квинаприл способствует уменьшению дисбаланса оксидантно-протиоксидантного гомеостазу.

Ключевые слова: *пептическая язва, сахарный диабет, перекисное окисление липидов, окислительная модификация белков, квинаприл.*

Патология. – 2010. – Т.7., №3. – С. 87–90

The oxidant-antyoxydant homeostasis and oxidative modification of proteins in patients with gastric and duodenal ulcers, combined with the diabetes mellitus, in the dynamics of treatment

O.J. Olinyk, O.I. Fediv, I.S. Davydenko, A.V. Ushakov

The parameters of lipid peroxidation, oxidative modification of proteins and antioxidant system have been studied. It was established that in patients with PU and DM, exacerbation of the lipid peroxidation is accompanied by the depletion of the antioxidant protection. The quinapril reduces the imbalance of the oxidant-antioxidant homeostasis in patients with peptic ulcer combined with diabetes mellitus.

Key words: *peptic ulcer, diabetes mellitus, lipid peroxidation, oxidative modification of proteins, quinapril.*

Pathologia. 2010; 7(3): 87–90

Захворюваність на пептичну виразку (ПВ) і цукровий діабет (ЦД) зростає з кожним роком, тому вони належать до найпоширеніших у всьому світі хвороб [1,7]. Зрозуміло, що поєднаний перебіг теж викликає чималий інтерес клініцистів, оскільки призводить до виникнення ускладнень, ранньої інвалідизації та визначає актуальність і перспективність дослідження цих патологій, особливо у поєднанні [2,4,5].

Підтримка оксидантно-протиоксидантного гомеостазу є важливим аспектом функціонування організму. Порушення взаємодії між ПОЛ та АОЗ призводить до накопичення продуктів ліпопероксидації та пошкодження усіх клітин організму [3]. Дослідженню процесів оксидантно-протиоксидантної системи й окислювальної модифікації білків присвячено чимало робіт [1,6], проте недостатньо висвітлено роль цієї системи у перебігу ПВ, поєднаної з ЦД, не вивчено способи її корекції.

Мета роботи

Вивчити стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) та окислювальної модифікації білків у хворих на ПВ шлунка (антрального відділу) й дванадцятипалої кишки (ДПК), поєднану з ЦД, у динаміці лікування інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (і-АПФ) квінаприлу («Аккупро»).

Матеріали і методи дослідження

Обстежено 115 хворих, які перебували на стаціонарному лікуванні в обласному ендокринологічному диспансері й гастроентерологічному відділенні обласної клінічної лікарні (м. Чернівці). І групу склали 39 хворих на ПВ шлунка й ДПК, Нр-асоційовану. До II групи ввійшли 39 хворих на ЦД. III групу склали 37 хворих на ПВ шлунка й ДПК, Нр-асоційовану, поєднану з ЦД. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО) (без клінічно, біохімічно й інструментально підтверджених діагнозів ПВ і ЦД).

Усім пацієнтам проводили обстеження, що включало збір анамнезу, оцінку клінічних симптомів, лабораторно-інструментальне обстеження, з обов'язковим проведенням дослідження глюкози плазми натще, перорального тесту на толерантність до глюкози, глікозилизованого гемоглобіну, УЗД внутрішніх органів, фіброгастроуденоскопії з прицільною біопсією та подальшим визначенням *H. pylori* гістологічним методом і з допомогою імунохроматографічної тест-системи для виявлення антигенів *H. pylori* (stool-тесту).

Досліджено також вміст продуктів окислювальної модифікації білків (ОМБ) – альдегід- і кетондинітрофенілгидразонів (АКДНФГ) нейтрального (НХ) та основного характеру (ОХ) у сироватці крові (О.Ю. Дубініна та ін., 1995 р. у модифікації І.Ф. Мещишена, 1998); пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) – маленового діальдегіду – в плазмі крові (МДАпл) й еритроцитах (МДАер) (Ю.А. Владимиров, А.І. Арчаков, 1972); ізольованих подвійних зв'язків (ІПЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів і спряжених трієнів (К/СТ) у крові (І.А. Волчегорський та ін., 1989); вміст глутатіону відновленого (ГВ) (І.Ф. Мещишен, І.В. Петрова, 1983); активності глутатіонпероксидази (ГП) (І.Ф. Мещишен, 1982), глутатіон-S-трансферази (ГТ) (І.Ф. Мещишен, 1987), каталази (Кт) (М.А. Королюк та ін., 1988) у крові. Активність зазначених ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Нв). Вміст церулоплазміну (ЦП) у сироватці крові визначали за методом Ревіна. Отримані біоптати забарвлювали за Мікель-Кальво для оцінки ОМБ в епітеліоцитах СОШ. Вміст у плазмі крові ІЛ-8 визначали з використанням наборів реактивів фірми «Вектор Бест» (Новосибірськ, Росія).

Статистична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою програми STATISTICA 6.0. Визначено середнє, стандартну помилку середнього, довірчий інтервал (95%) і показник достовірності різниці (р).

Результати та їх обговорення

Аналізуючи стан процесів ПОЛ (табл. 1) в організмі відзначено вірогідне збільшення вмісту ІПЗ, ДК, КСТ, МДА у всіх групах хворих, порівняно з групою ПЗО. Встановлено, що у хворих основної групи рівень ІПЗ складає $6,04 \pm 0,12$ (5,77–6,27), ДК – $3,15 \pm 0,09$ (2,97–3,33) і КСТ – $1,2 \pm 0,03$ (1,16–1,26), що вірогідно вище, ніж відповідні показники в групах I та II. Щодо кінцевого продукту ПОЛ МДА, то в основній групі отримано наступні показники: МДА плазми $5,54 \pm 0,19$ (5,15–5,92) і МДА еритроцитів $9,99 \pm 0,1$ (9,78–10,19), що також є вищим, ніж у групах порівняння. Отже, у хворих на ПВ, поєднану з ЦД, спостерігається активізація процесів ПОЛ.

Встановлено, що у хворих на ПВ, поєднану з ЦД відбувається виснаження системи АОЗ, про що свідчить менш виражене підвищення активності глутатінової системи організму, активності каталази та вмісту церулоплазміну, порівняно з групами I та II. Зокрема, рівень ГВ складає $0,56 \pm 0,02$ (0,51–0,6), активність ГП – $157,33 \pm 1,93$ (153,36–161,3), ГТ – $129,86 \pm 0,92$ (127,95–131,77), каталази – $13,39 \pm 0,22$ (12,93–13,85), вміст церулоплазміну – $127,6 \pm 4,9$ (117,47–137,74).

Аналіз отриманих даних ОМБ (табл. 2) показав, що при ізольованому перебігу ПВ і ЦД спостерігається суттєве збільшення вмісту альдегід- і кетондинітрофенілгидразонів нейтрального (АКДНФГНХ) та основного характеру (АКДНФГОХ) у крові ($p < 0,05$), що свідчить про інтенсифікацію

Таблиця 1

Показники стану оксидантно-протиоксидантної системи у хворих на пептичну виразку шлунка й дванадцятипалої кишки, поєднану з цукровим діабетом (M±m)

Показники	ПЗО n=20	Група I n=39	Група II n=39	Група III n=37
ІПЗ, E ₂₂₀ /мл крові	3,9±0,05	5,6±0,13*	5,71±0,1*	6,04±0,12**/**
ДК, E ₂₃₂ /мл крові	2,03±0,07	2,79±0,07*	2,9±0,06*	3,15±0,09**/**
КСТ, E ₂₇₈ /мл крові	0,79±0,02	1,03±0,02*	1,06±0,04*	1,2±0,03**/**
МДА пл., мкмоль/л	2,5±0,07	3,97±0,23*	4,29±0,25*	5,54±0,19**/**
МДА ер., мкмоль/л	7,52±0,16	9,92±0,24*	8,99±0,27*	9,99±0,1**/**
Каталаза, Мкат/л	10,96±0,34	16,3±0,81*	17,5±1,19*	13,39±0,22**/**
Церулоплазмін, мг/л	88,5±2,65	135,83±6,48*	141,6±5,67*	127,6±4,9*
ГВ, ммоль/л	0,99±0,03	0,73±0,02*	0,69±0,01*	0,56±0,02**/**
ГП, нмоль ГВ/1 г Нв за хв.	149,33±3,43	181,05±5,1*	186,12±6,35*	157,33±1,93**/**
ГТ, нмоль ГВ/1 г Нв за хв.	119,64±1,89	134,55±2,85*	137,07±2,11*	129,86±0,92**/**

Примітки: * – зміни достовірні, порівняно з показниками у ПЗО ($P < 0,05$); ** – зміни достовірні, порівняно з показниками хворих на ВХ ($P < 0,05$); *** – зміни достовірні, порівняно з показниками хворих на ЦД ($P < 0,05$).

Показники окислювальної модифікації білків і протеолітичної активності крові хворих на пептичну виразку й цукровий діабет (M±m)

Показники	ПЗО n=20	Група I n=39	Група II n=39	Група III n=37
АКДФГ нейтр. х-ру, ммоль/г білка, E370	1,89±0,04	2,52±0,09*	2,82±0,10 */**	3,38±0,17 */**/**
АКДФГ осн. х-ру, о.о.г/г білка, E430	12,26±0,39	18,29±0,74*	20,98±0,01 */**	25,85±1,79 */**/**
Азоальбумін, мл/год	2,89±0,02	4,55±0,08*	6,13±0,08 */**	6,35±0,07 */**/**
Азоказеїн, мл/год	2,92±0,1	4,66±0,11*	6,37±0,07 */**	6,59±0,07 */**/**
Азокол, мл/год	0,65±0,05	1,19±0,02*	1,12±0,05 */**	1,28±0,02 */**

Примітка: * – зміни достовірні, порівняно з показниками у ПЗО (p<0,05); ** – зміни достовірні, порівняно з показниками хворих на ПВ (p<0,05); *** – зміни достовірні, порівняно з показниками хворих на ЦД (p<0,05).

окислювальної модифікації білків. За наявності ЦД у хворих на ПВ зазначені зміни були суттєвішими (p<0,05). Оцінюючи процеси необмеженого протеолізу у крові хворих на ПВ, слід відзначити вірогідне підвищення протеолізу дрібнодисперсних білків, крупнодисперсних білків і колагену, в порівнянні зі здоровими особами (p<0,05). Найбільш виражені зміни протеолітичної активності плазми крові виявлено у хворих III групи (p<0,05).

Проведено також гістохімічні дослідження у біоптатах шлунка й ДПК. Показники, що характеризують ОМБ у різних структурних елементах СОШ, наведено в табл. 3.



Рис. 1. Слизова оболонка шлунка у хворого на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом. Гістохімічна методика з бромфеноловим синім за Мікель-Кальво. Об. 40×. Ок.10×

Згідно наведених даних, найвищий рівень ОМБ у цитоплазмі ендотеліоцитів, покривного епітелію та слизових клітин спостерігався в основній групі дослідження (рис. 1), найменший – при ПВ, проміжні величини встановлені для ЦД (p<0,05).

Оскільки одним із найактивніших прозапальних цитокінів при ПВ є ІЛ-8, важливою прогностичною ознакою перебігу ПВ, поєднаного з ЦД, може бути зміна його рівня у крові. Для визначення цього показника обстежено 30 хворих на ПВ, поєднану з ЦД, 11 хворих на ПВ, 11 хворих на ЦД і 8 ПЗО. Встановлено, що у хворих на ПВ достовірно вищий (p<0,05) рівень ІЛ-8 105,36±5,95 (92,10–118,63), ніж у ПЗО 25,10±1,26 (22,13–28,07) й у хворих на ЦД 81,12±3,68 (79,91–89,32), проте достовірно нижчий (p<0,05), ніж у хворих на ПВ, поєднану з ЦД (181,61±6,55 (168,22–195)).

Основну групу в процесі лікування розподілено на 2 підгрупи: ПІА – хворі отримували базисну терапію (рабепразол – 20 мг двічі на день, амоксицилін – 1000 мг двічі на день, кларитроміцин – 500 мг двічі на день протягом 14 днів; пероральні цукрознижуючі або інсулін в адекватній дозі), ПІБ – на фоні базисного лікування призначено препарат «Аккупро» у дозі 2,5 мг 1 раз на добу вранці під контролем гемодинамічних показників впродовж 1 тижня, з переходом на 5 мг 1 раз на добу вранці впродовж 3 тижнів.

Після лікування виявлено достовірне зниження всіх показників ПОЛ (більш виражене після застосування «Аккупро», ніж після базисної терапії): ПІЗ – на 25,3% і

Показники ОМБ у слизовій оболонці шлунка хворих на пептичну виразку та цукровий діабет (M±m)

Показники	Група I n=39	Група II n=39	Група III n=37
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі ендотеліоцитів	1,14±0,017	1,22±0,032*	1,38±0,051*
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі покривного епітелію	0,97±0,031	1,09±0,021*	1,16±0,022*/**
Коефіцієнт R/B у цитоплазмі слизових клітин	1,14±0,029	1,24±0,041*	1,37±0,050*/**

Примітка: * – зміни достовірні, порівняно з показниками хворих на ПВ (p<0,05); ** – зміни достовірні, порівняно з показниками хворих на ЦД (p<0,05).

8,5%, ДК – на 19,5% і 10%, КСТ – на 20,7% і 7,8%, МДА плазми – на 30,2% і 9,7%, МДА еритроцитів – на 28,2% і 11,8%, відповідно ($p < 0,05$). Щодо АОС, відзначено тенденцію до покращення показників глутатіонової системи (більш виражене після застосування «Аккупро», ніж після базисної терапії): ГВ – на 15,6% і 3,4%, ГТ – на 15,1% і 11,2%, ГП – на 17,3% і 6,5% відповідно ($p < 0,05$). Водночас, рівень церулоплазміну знижується (базисне лікування – на 4,3%, «Аккупро» – на 13,2%), відзначено також зниження рівня каталази (базисне лікування – на 5,6%, «Аккупро» – на 19,5%), $p < 0,05$. Також виявлено зниження АКДФГ основного й нейтрального характеру після лікування в усіх групах обстежених, проте найсуттєвіші зміни спостерігались у хворих групи ШБ (в 1,9 рази; $p < 0,05$). Водночас встановлено зниження лізису низько- і високомолекулярних білків і колагенолітичної активності крові в динаміці лікування. Результати лізису азоальбуміну, азоказеїну й азоколу після застосування удосконаленої схеми терапії досягали відповідного рівня у ПЗО. Аналіз показників ОМБ у слизовій оболонці шлунка виявив, що застосована методика лікування виявила позитивний ефект щодо зниження інтенсивності ОМБ у всіх вивчених структурах СОШ, особливо покращився стан покривного епітелію (у 1,2 рази більше, порівняно з базисною терапією). Вміст прозапального хемокіну ІЛ-8 зменшувався істотно (у 2,4 рази) при застосуванні квінаприлу ($p < 0,05$).

Висновки

1. Пептична виразка та цукровий діабет перебігають з синдромом «взаємного обтяження», що виявляється вираженою активізацією процесів пероксидного окислення ліпідів, процесів окислювальної модифікації білків (у плазмі крові й слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки) і підвищенням інтерлейкіну-8 у плазмі крові.

2. Інтенсифікація процесів пероксидного окислення ліпідів та окислювальної модифікації білків у хворих на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом,

супроводжується виснаженням системи антиоксидантного захисту й підсиленням процесів необмеженого протеолізу, що підтверджується неадекватним підвищенням показників глутатіонової системи, рівня церулоплазміну й активності каталази.

3. Застосування на фоні антихелікобактерної терапії препарату і-АПФ квінаприлу сприяє зменшенню дисбалансу оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, зменшує процеси окислювальної модифікації білків і рівень прозапального інтерлейкіну-8 у хворих на пептичну виразку, поєднану з цукровим діабетом.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно вивчити вплив запропонованого лікування на інші патогенетичні ланки поєданого перебігу пептичної виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, поєднаної з цукровим діабетом.

Література

1. Височин М.В. Стан систем перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень / М.В. Височин, Л.М. Іванова // Сучасн. гастроентерол. – 2009. – №2 (46). – С. 38–40.
2. Вдовиченко В.І. Пептична виразка у хворих на цукровий діабет / В.І. Вдовиченко, Н.В. Гутвірт // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – №5 (49). – С. 107–110.
3. Іоффе І.В. Показники перекисного окислення ліпідів у хворих з численними пептичними виразками шлунка та дванадцятипалої кишки / І.В. Іоффе // Клінічна хірургія. – 2004. – №8. – С. 11–12.
4. Мкртумян А.М. Особенности течения язвенной болезни желудка у больных сахарным диабетом 2-го типа/ А. Мкртумян, И. Маев, К. Баирова // Медицина критических состояний. – 2008. – №5. – С. 41–44.
5. Dore M. Diabetes mellitus and helicobacter pylori infection / Dore M. // Nutrition. – 2003. – Vol. 16. – P. 407–410.
6. Dunlop R.A. Recent developments in the intracellular degradation of oxidized proteins / Dunlop R.A., Rodgers K.J., Dean R.T. // Free. Radic. Biol. Med. – 2002. – Vol. 33, №7. – P. 894–906.
7. Helicobacter pylori and diabetes mellitus / Saluja J.S., Ajinkya M., Khemani B. [et al.] // Bombay Hosp J. – 2002. – №44. – P. 57–60.

Відомості про авторів:

Оліник О.Ю., асистент каф. внутрішньої медицини та ендокринології БДМУ.

Федів О.І., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішньої медицини та ендокринології БДМУ.

Давиденко І.С., д. мед. н., професор, зав. каф. патологічної анатомії та судової медицини БДМУ.

Ушаков А.В., лікар ендоскопічної діагностики обласної клінічної лікарні, м. Чернівці.

Адреса для листування:

Оліник Оксана Юріївна. 58000, м. Чернівці, вул. Залізняка, 5/1.

Тел.: (0372) 3 32 62, (050) 672 19 31.

E-mail: olinoks@gmail.com