



Н.О. Пентюк<sup>1</sup>, Н.В. Харченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

## Вплив гіпергомоцистеїнемії та асоційованих з нею метаболічних порушень на прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити

### Ключові слова

Гіпергомоцистеїнемія, хронічні гепатити, фіброз печінки, гіпометилування, оксидативний стрес, гідроген сульфід.

Фіброгенез є універсальним шляхом прогресування хронічних гепатитів будь-якої етіології, оскільки призводить до архітектурної перебудови органа та формування цирозу. Накопичені останніми роками клінічні та експериментальні дані свідчать, що швидкість прогресування фіброзу значною мірою визначається взаємодією певних несприятливих метаболічних чинників, які опосередковують свій вплив через регуляцію процесів синтезу та руйнування сполучної тканини в печінці [7]. Відомими метаболічними детермінантами фіброгенезу є стеатоз та сидероз печінки, інсулінорезистентність, вазоконстрикторний та прозапальний статус [10].

Нещодавно було показано, що мутація С677Т гена метилентетрагідрофолатредуктази, яка спричиняє розвиток гіпергомоцистеїнемії, асоціюється з вищими темпами прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічний гепатит С [6, 20]. Гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) нині є загально-визнаним незалежним фактором ризику серцево-судинних захворювань та спричиняє патологічне ремоделювання серця, судин і нирок, активації системного запалення, тромбоутворення, вазоконстрикції [12]. Патогенез ГГЦ зазвичай пов'язують з порушенням процесів метилування, ковалентною модифікацією (гомоцистеїнуванням) білків, активацією оксидативного стресу. Не виключаються і судинні механізми патоген-

ної дії гомоцистеїну, метаболізм якого відбувається з утворенням вазоактивних медіаторів гідроген сульфід та аденозину [19]. Нещодавно ми показали, що ГГЦ індукує розвиток фіброзу печінки в інтактних щурів та прискорює прогресування ССІ<sub>4</sub> індукованого фіброзу печінки [4, 5]. Водночас поширеність ГГЦ та її причетність до прогресування фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити у реальних клінічних умовах мало досліджена. Тому метою роботи було визначення поширеності ГГЦ у хворих на хронічні гепатити, а також дослідження зв'язку між ГГЦ та асоційованими з нею метаболічними порушеннями та формуванням фіброзу печінки.

### Матеріали та методи

Обстежено 245 хворих на хронічні гепатити (ХГ), з них 158 чоловіків та 87 жінок. Середній вік обстежених хворих становив  $(38,9 \pm 0,86)$  року (від 18 до 77 років). У 89 хворих було діагностовано ХГ-С, у 40 — ХГ-В, у 23 — ХГ-В та ХГ-С, у 38 — неалкогольний стеатогепатоз (НАСГ), у 30 — ХГ вірусно-алкогольної та у 25 — алкогольної етіології. У 117 хворих на ХГ вірусної етіології виконано пункційну біопсію печінки та визначено морфологічну стадію фіброзу за METAVIR. Контрольну групу склали 118 практично здорових осіб, з них 63 чоловіки та 49 жінок, середній вік яких становив  $(36,5 \pm 1,16)$  року (від 18 до 69 років).

Таблиця 1. Метрологічні параметри рівня ГЦ у сироватці крові практично здорових та хворих на ХГ

Пацієнти	M ± m	σ	Медіана	Перцентилі					
				5 %	10 %	25 %	75 %	90 %	95 %
Здорові (n = 118)	9,37 ± 0,21	2,33	9,00	6,28	7,31	8,24	9,60	12,4	15,0
Хворі на хронічні гепатити (n = 245)	13,6 ± 0,29*	4,48	13,0	7,9	8,45	9,9	15,5	19,8	22,7

Примітка. \* p &lt; 0,005.

У сироватці крові обстежених визначали вміст гомоцистеїну (ГЦ) імуноферментним методом (Axis-Shield) та гідроген сульфід у адаптованим нами методом [2]. Активність сироваткової аденозиндезамінази (КФ 3.5.4.4) визначали як описано в [23]. Як маркери печінкового фіброгенезу у хворих на ХГ досліджували вміст трансформуючого фактора росту бета-1 (ТФР-β<sub>1</sub>), тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (ТІМП-1) та гіалуронової кислоти імуноферментним методом (ВСМ Diagnostics), а також активність параксонази-арілестерази (КФ 3.1.1.2) у сироватці крові спектрофотометричним методом. Як маркери оксидативного стресу визначали вміст малонового діальдегіду, 4-гідроксинафеналу та інших аліфатичних альдегідів, карбонільних груп білків та тіольних груп сироватки крові [14, 22]. Вміст фосфоліпідів та їхній фракційний склад у плазмі крові досліджували екстракційно-фотометричним методом та методом тонкошарової хроматографії [3]. Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програми Excel.

### Результати та обговорення

Установлено, що середній вміст ГЦ у сироватці крові хворих на ХГ був на 45 % вищим, ніж у практично здорових осіб відповідного віку. Для деталізації рівня ГЦ у практично здорових осіб та хворих на ХГ був застосований метод перцентильного аналізу (табл. 1). Діапазон значень у межах 10–90 центилів (P<sub>10</sub>–P<sub>90</sub>) у практично здорових осіб розглядався нами як нормальні величини, в межах 90–95 перцентилів (P<sub>90</sub>–P<sub>95</sub>) – як ділянка високих нормальних, а вище 95 перцентилів (P<sub>95</sub>) – як ділянка високих значень. У 80 % обстежених здорових осіб (P<sub>10</sub>–P<sub>90</sub>) вміст ГЦ коливався в межах 7,31–12,4 мкмоль/л. Високі нормальні рівні ГЦ (P<sub>90</sub>–P<sub>95</sub>) були у межах 12,4–15,0 мкмоль/л, а високі – перевищували 15 мкмоль/л. Отримані нами дані щодо вмісту ГЦ у практично здорових осіб збігаються з даними літератури [1, 18].

З'ясувалося, що у хворих на ХГ має місце стійке зміщення рівня гомоцистеїнемії в бік більш високих значень: інтерцентильний проміжок P<sub>10</sub>–P<sub>90</sub> відповідав 8,45–19,8 мкмоль/л. Оптимальні рів-

ні ГЦ (≤ 10 мкмоль/л) реєструвалися лише до 25-го перцентилів, а високі (> 15 мкмоль/л) – починаючи з 75-го перцентилів.

Ранжирування рівнів ГЦ згідно з рекомендаціями D.W. Jacobsen [11] показало, що оптимальний сироватковий рівень цієї амінокислоти (≤ 10 мкмоль/л) у хворих на ХГ трапляється в 2,7 разу рідше, ніж у практично здорових осіб, тоді як високий нормальний (10–15 мкмоль/л) та високий (> 15 мкмоль/л) – відповідно в 3,0 і 3,8 разу частіше (рис. 1). У практично здорових жінок вміст ГЦ у сироватці крові був вірогідно нижчим, ніж у чоловіків ((8,74 ± 0,24) порівняно з (9,63 ± 0,27) мкмоль/л), тоді як у чоловіків і жінок, хворих на ХГ цей показник суттєво не відрізнявся ((13,9 ± 0,46) та (13,3 ± 0,36) мкмоль/л відповідно). При цьому у здорових осіб і у хворих на ХГ вміст ГЦ зростав у міру збільшення віку (r = 0,22, p < 0,05).

У пацієнтів з ХГ розвиваються типові для ГЦ метаболічні порушення: гіпометилування, активація процесів ліпопероксидації та оксидативної модифікації білків (табл. 2). Так, вміст неметильованого фосфоліпиду фосфатидилетаноламіну в плазмі крові вірогідно зростав, а продукту метилування – фосфатидилхоліну – вірогідно знижувався навіть у пацієнтів з субнормальними рівнями ГЦ. У хворих на ХГ з ГЦ вміст фосфатидилхоліну був на 14 % меншим, а фосфатидилетаноламіну – на 11 % вищим, ніж у хворих з оптимальними рівнями ГЦ. Між рівнями фосфати-

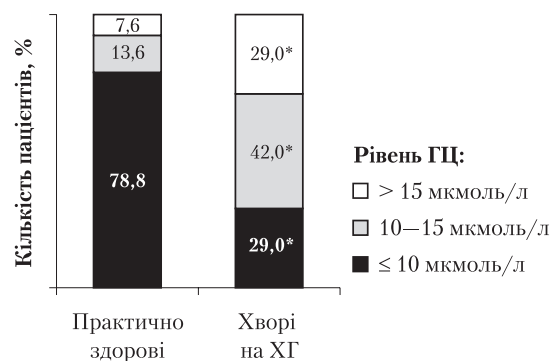


Рис. 1. Ранжирування рівня ГЦ у сироватці крові здорових осіб та хворих на ХГ

\* p &lt; 0,01 щодо групи здорових осіб.

Таблиця 2. Вміст фосфоліпідів, маркерів оксидативного стресу, гідроген сульфід у та активність аденозиндезамінази у хворих на ХГ залежно від рівня ГЦ (М ± m)

Показник	Уміст ГЦ у сироватці крові			Кореляція <sup>1</sup> з рівнем ГЦ	
	≤ 10 мкмоль/л (n = 48)	10–15 мкмоль/л (n = 73)	> 15 мкмоль/л (n = 43)	r	p
Фосфатидилхолін у плазмі крові, мг/л	1475 ± 20,4	1373 ± 15,9*	1265 ± 15,0**	-0,51	< 0,001
Фосфатидилетаноламін у плазмі крові, мг/л	963 ± 15,7	1008 ± 12,6**	1069 ± 13,5**	0,48	< 0,001
Лізофосфатидилхолін у плазмі крові, мг/л	121 ± 2,60	126 ± 2,18	141 ± 3,82**	0,41	< 0,001
4-гідроксинанональ та аліфатичні альдегіди у сироватці крові, мкмоль/л	5,01 ± 0,18	5,31 ± 0,19	7,11 ± 0,26**	0,42	< 0,001
Малоновий диальдегід у сироватці крові, мкмоль/л	5,70 ± 0,24	6,10 ± 0,26	9,01 ± 0,38**	0,48	< 0,001
Карбонільні групи у сироватці крові, нмоль/мг білка	1,37 ± 0,07	1,59 ± 0,05**	2,21 ± 0,09**	0,53	< 0,001
Тіольні групи у сироватці крові, мкмоль/л	7,50 ± 0,24	6,83 ± 0,26***	5,00 ± 0,19**	-0,49	< 0,001
Гідроген сульфід у сироватці крові, мкмоль/л	71,3 ± 0,93	62,0 ± 0,82*	59,2 ± 1,01****	-0,34	< 0,01
Аденозиндезаміназа у сироватці крові, нмоль/мл за 1 хв	14,3 ± 0,22	15,3 ± 0,24**	15,7 ± 0,31	0,23	< 0,05

Примітка. Різниця вірогідна щодо пацієнтів з умістом ГЦ у сироватці крові ≤ 10 мкмоль/л: \* p < 0,001; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,05.

Різниця вірогідна щодо пацієнтів з умістом ГЦ у сироватці крові 10–15 мкмоль/л: \* p < 0,001; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,05.

<sup>1</sup> За Пірсоном.

дилхоліну, фосфатидилетаноламіну в плазмі крові та ГЦ у сироватці крові виявлено вірогідні кореляційні зв'язки середньої сили.

Зростання вмісту ГЦ у хворих на ХГ асоціювалося з накопиченням продуктів оксидативної модифікації білків (карбонільних груп) та зниженням вмісту тіольних груп у сироватці крові. При цьому вірогідні зміни цих показників були зареєстровані навіть у хворих з високими нормальними рівнями ГЦ. У пацієнтів з ГГЦ вміст карбонільних груп білків був на 61 % більшим, а тіольних груп — на 33 % меншим, ніж у пацієнтів з оптимальним рівнем ГЦ. Рівень продуктів ліпопероксидації — лізофосфатидилхоліну в плазмі крові, малонового диальдегіду та 4-гідроксинаноналю в сироватці крові — у пацієнтів з субнормальними рівнями ГЦ виявляв тенденцію до зростання, а у хворих з ГГЦ був вірогідно вищим (на 17,58 та 42 % відповідно) від такого в осіб з оптимальними рівнями ГЦ. Маркери оксидативної модифікації білків виявляли вищі за модулем кореляційні зв'язки з рівнем ГЦ, ніж продукти ліпопероксидації.

З'ясувалося, що збільшення вмісту ГЦ у хворих на ХГ супроводжується зниженням рівня вазоактивного медіатора — гідроген сульфід у сироватці крові. Так, у хворих з субнормальними та високими рівнями ГЦ вміст цього вазодилататора був відповідно на 13 та 17 % меншим, ніж у хворих з оптимальними рівнями ГЦ. За

умов ГГЦ також мало місце посилення деградації вазоактивного метаболіту аденозину, свідченням чого є зростання активності аденозиндезамінази в сироватці крові. При цьому активність цього ензиму вірогідно збільшувалася навіть у хворих з високими нормальними рівнями ГЦ, а у пацієнтів з ГГЦ — на 10 % перевищувала таку в осіб з оптимальними рівнями ГЦ. Вміст ГЦ слабо, однак вірогідно корелював з рівнем гідроген сульфід та активністю аденозиндезамінази у хворих на ХГ.

Установлено, що у міру зростання вмісту ГЦ у сироватці крові хворих на ХГ реєструється суттєве зростання рівнів біохімічних маркерів фіброгенезу (табл. 3). Так, вміст ТФР-β<sub>1</sub>, ТІМП-1 та гіалуронату в сироватці крові вірогідно зростав навіть у пацієнтів з субнормальними рівнями ГЦ, а у хворих з ГГЦ був відповідно в 2,2; 2,1 та 3,4 рази вищим від такого в осіб з оптимальними рівнями ГЦ. Звертає увагу тісний кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ та вмістом ТФР-β<sub>1</sub>, ТІМП-1, гіалуронату в сироватці крові. Активність параоксонази мала обернену залежність від рівня гомоцистеїнемії і вірогідно знижувалася навіть у хворих з субнормальними значеннями ГЦ.

Отримані нами дані свідчать, що вміст ГЦ у сироватці крові має тісну залежність від тяжкості фіброзу печінки за даними біопсії (рис. 2). Виявилось, що навіть у хворих з мінімальним фіброзом (0–1 бал) вміст ГЦ вірогідно переви-

Таблиця 3. Вміст біохімічних маркерів печінкового фіброгенезу у хворих на ХГ залежно від рівня ГЦ (М ± m)

Показник	Уміст ГЦ у сироватці крові			Кореляція <sup>1</sup> з рівнем ГЦ	
	≤ 10 мкмоль/л (n = 71)	10–15 мкмоль/л (n = 103)	> 15 мкмоль/л (n = 71)	r	p
Параоксоназа у сироватці крові, ммоль/л за 1 год	159 ± 1,83	153 ± 1,99***	132 ± 2,43**	-0,58	< 0,001
ТФР-β <sub>1</sub> у сироватці крові, нг/мл	60,1 ± 4,03	75,0 ± 3,77**	134 ± 5,66**	0,60	< 0,001
ТІМП-1 у сироватці крові, нг/мл	1076 ± 46,9	1500 ± 76,7**	2379 ± 101**	0,67	< 0,001
Гіалуронова кислота у сироватці крові, нг/мл	66,9 ± 7,44	112 ± 8,67	230 ± 16,7	0,45	< 0,001

Примітка. Різниця вірогідна щодо пацієнтів з умістом ГЦ у сироватці крові ≤ 10 мкмоль/л: \* p < 0,001; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,05.

Різниця вірогідна щодо пацієнтів з умістом ГЦ у сироватці крові 10–15 мкмоль/л: \* p < 0,001.

<sup>1</sup> За Пірсоном.

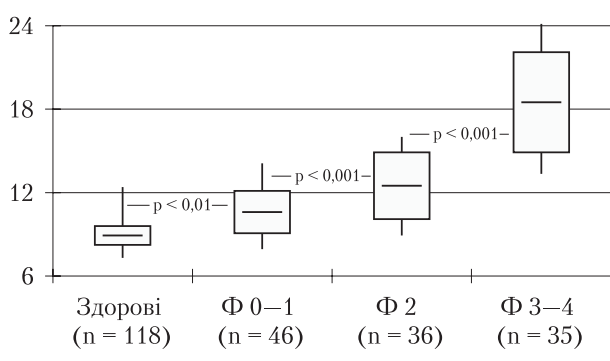


Рис. 2. Вміст ГЦ у сироватці крові здорових та хворих на ХГ залежно від стадії фіброзу печінки. Верхня і нижня межі боксів відповідають P<sub>25</sub> та P<sub>75</sub>, лінії за межами боксів — P<sub>10</sub> та P<sub>90</sub>, лінія всередині боксу — середній величині.

щував такий у здорових осіб і становив (10,5 ± 0,34) мкмоль/л. У пацієнтів з помірним фіброзом печінки (2 бали) вміст ГЦ вірогідно зростав порівняно з хворими з мінімальним фіброзом і становив (12,6 ± 0,50) мкмоль/л, а у пацієнтів з тяжким фіброзом (3–4 бали) — практично вдвічі перевищував такий у здорових осіб — (18,6 ± 0,83) мкмоль/л. Між стадією фіброзу при біопсії та вмістом ГЦ у сироватці крові виявлено тісний кореляційний зв'язок (r = 0,63, p < 0,001).

Встановлено, що асоційовані з ГЦ гіпометилування, активація оксидативного стресу, порушення метаболізму гідроген сульфідів та аденозину впливають на прогресування фіброзу у хворих на ХГ (табл. 4). Так, вміст фосфатидилхоліну в плазмі крові хворих з тяжким фіброзом печінки був вірогідно на 16 та 8 % меншим, а фосфатидилетаноламіну — на 14 та 11 % вищим, ніж у хворих з мінімальним (0–1 бал) та помірним (2 бали) фіброзом. Рівень фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну вірогідно корелював зі стадією фіброзу.

Вміст маркерів ліпопероксидації — лізофосфатидилхоліну, 4-гідроксиноненалу та малонного діальдегіду — вірогідно зростав у пацієнтів з помірним фіброзом, а у осіб з тяжким фіброзом був відповідно на 23; 52 та 62 % вищим від такого у хворих з мінімальним фіброзом печінки. У хворих з фіброзом, оціненим 3–4 балами, вміст карбонільних груп білків був на 78 % більшим, а тільних груп сироватки крові — на 39 % меншим, ніж у пацієнтів з фіброзом 0–1 бали. Вивчені нами показники оксидативного стресу мали досить сильний кореляційний зв'язок зі стадією фіброзу за даними біопсії.

Вміст гідроген сульфідів у пацієнтів з помірним і тяжким фіброзом (2–4 бали) був вірогідно на 9 % меншим, ніж у пацієнтів з мінімальним фіброзом печінки (0–1 бали). Активність аденозиндезамінази в сироватці крові у хворих з помірним та тяжким фіброзом була відповідно на 9 та 18 % вищою від такої у хворих з мінімальним фіброзом. Кореляційний аналіз засвідчив існування слабкого, проте вірогідного зв'язку між вмістом гідроген сульфідів, активністю аденозиндезамінази в сироватці крові та морфологічною стадією фіброзу.

Ми продемонстрували, що ГЦ є досить частим метаболічним порушенням у хворих на ХГ. Установлено, що серед хворих на ХГ частка осіб із субнормальними та високими рівнями ГЦ є відповідно в 3,0 та 3,8 рази вищою, ніж серед практично здорових осіб. Слід зазначити, що у ранжируванні рівнів ГЦ ми керувалися рекомендаціями D.W. Jacobsen [11], згідно з якими вміст цієї амінокислоти в межах 10–15 мкмоль/л є субнормальним, а в понад 15 мкмоль/л — високим. У пізніших публікаціях зазначається, що зростання рівня ГЦ вище за 10 мкмоль/л в осіб молодого і середнього віку слід розцінювати як ГЦ [13].

Таблиця 4. Вміст фосфоліпідів, маркерів оксидативного стресу, гідроген сульфід у активність аденозиндезамінази у хворих на ХГ залежно від тяжкості фіброзу печінки (M ± m)

Показник	Морфологічна стадія фіброзу			Кореляція <sup>1</sup> з тяжкістю фіброзу	
	0–1 бали (n = 44)	2 бали (n = 34)	3–4 бали (n = 33)	r	p
Фосфатидилхолін у плазмі крові, мг/л	1483 ± 25,4	1369 ± 29,6*	1250 ± 16,2**	-0,48	< 0,01
Фосфатидилетаноламін у плазмі крові, мг/л	947 ± 17,4	1056 ± 20,8*	1101 ± 11,7****	0,42	< 0,01
Лізофосфатидилхолін у плазмі крові, мг/л	112 ± 2,87	129 ± 3,04*	144 ± 3,68**	0,39	< 0,01
4-гідроксиноненаль та аліфатичні альдегіди у сироватці крові, мкмоль/л	4,80 ± 0,22	5,91 ± 0,37**	7,30 ± 0,38***	0,51	< 0,001
Малоновий диальдегід у сироватці крові, мкмоль/л	5,71 ± 0,29	7,41 ± 0,60**	9,27 ± 0,46***	0,53	< 0,001
Карбонільні групи у сироватці крові, нмоль/мг білка	1,25 ± 0,06	1,91 ± 0,16*	2,22 ± 0,13*	0,62	< 0,001
Тіольні групи у сироватці крові, мкмоль/л	7,69 ± 0,31	5,75 ± 0,36*	4,68 ± 0,25***	-0,61	< 0,001
Гідроген сульфід у сироватці крові, мкмоль/л	68,3 ± 1,71	62,2 ± 1,62**	62,1 ± 1,21***	-0,29	< 0,05
Аденозиндезаміназа у сироватці крові, нмоль/мл за 1 хв	12,9 ± 0,40	14,0 ± 0,27***	15,2 ± 0,40****	0,23	< 0,05

Примітка. Різниця вірогідна щодо пацієнтів з мінімальною стадією (0–1 бали) фіброзу: \* p < 0,001; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,05.

Різниця вірогідна щодо пацієнтів з помірним (2 бали) фіброзу: \* p < 0,001; \*\* p < 0,01; \*\*\* p < 0,05.

<sup>1</sup> За Спірменом.

Отримані нами дані дають підставу припустити, що ГГЦ причетна до прогресування фіброзу печінки при ХГ. Зокрема ми показали, що рівень ГЦ у сироватці крові тісно корелює з морфологічною стадією фіброзу за результатами біопсії та біохімічними маркерами печінкового фіброгенезу. При цьому суттєве зростання вмісту профіброгенного цитокіну ТФР-β<sub>1</sub>, циркулюючого компонента позаклітинного матриксу печінки — гіалуронату та інгібітора ферментів деградації матриксу — ТІМП-1 реєструється навіть у пацієнтів з субнормальними рівнями ГЦ. Активність сироваткової параоксонази, відомого маркера фіброгенезу, мала сильний обернено пропорційний кореляційний зв'язок з вмістом ГЦ. Нещодавно було показано, що параоксоназа (тіолактоназа) має потужні антиоксидантні властивості та інгібує продукцію низки фіброгенних медіаторів [8]. Природним субстратом цього ензиму є тіолактон ГЦ, тому зменшення активності параоксонази може сприяти накопиченню ГЦ в його найбільш токсичній формі — у вигляді тіолактону.

Можна припустити, що вплив ГГЦ на формування фіброзу печінки реалізується як через прямі ефекти ГЦ, так і через індуковані ГГЦ вторинні метаболічні порушення. Нещодавно було продемонстровано, що ГЦ індукує експресію ТІМП-1, деяких ростових факторів у фіброблестах різних органів та промотує проліфе-

рацію печінкових фіброblastів [21, 24, 25]. До прямих профіброгенних ефектів ГЦ можна віднести і його здатність стимулювати утворення активних форм кисню та спричиняти оксидативну модифікацію білків і ліпідів. Зокрема, ми показали, що у хворих із субнормальними та високими рівнями ГЦ знижується вміст тіольних груп сироватки крові, зростає вміст продуктів оксидативної модифікації білків (карбонільних груп) та ліпопероксидації (лізофосфатидилхолін, 4-гідроксиноненаль, малоновий диальдегід). Вивчені нами маркери оксидативного стресу тісно корелювали як з рівнем ГЦ, так і зі стадією фіброзу печінки. Оксидативний стрес сьогодні розглядається як універсальний чинник фіброгенезу, оскільки саме активні форми кисню є провідними транскрипційними активаторами печінкових фіброblastів [17].

Отримані нами дані дають підставу припустити, що профіброгенна дія ГГЦ реалізується і через асоційовані з нею метаболічні порушення. Зокрема ми показали, що наростання тяжкості фіброзу печінки у хворих на ХГ супроводжується поглибленням гіпометилування, ознакою чого є збільшення рівня фосфатидилетаноламіну при одночасному зменшенні вмісту фосфатидилхоліну в плазмі крові (останній є продуктом метилування фосфатидилетаноламіну). Зниження інтенсивності процесів метилування за умов ГГЦ пов'язано з накопиченням S-аденозилгомоцисте-

іну — потужного інгібітора метилтрансферазних реакцій [12]. Відомо, що метилування нуклеїнових кислот та білків є ключовим елементом епігенетичної регуляції експресії генів та регуляції активності білків, включаючи і ті, що причетні до фіброгенезу [15].

Іншим можливим механізмом формування фіброзу печінки за умов ГГЦ є розвиток дисбалансу в системі вазодилататори/вазоконстриктори. Раніше *in vitro* ми показали, що ГЦ у концентраціях, близьких до фізіологічних, чинить непряму вазоконстрикторну дію, яка реалізується через пригнічення ендотелійзалежної вазорелаксації [16]. Наші дані свідчать, що у хворих на ХГ із субнормальними та високими рівнями ГЦ має місце зменшення рівня гідроген сульфід у сироватці крові. Гідроген сульфід продукується ендотелієм судин і виявляє потужну дилатуючу дію щодо судин різних органів, включаючи печінку [9], тому, можливо, знижена продукція цього медіатора сприяє вазоконстрикції і фіброгенезу. У хворих на ХГ з ГГЦ рееструвалося також зростання активності аденозиндезамінази в сироватці крові, що свідчить про посилену деградацію аденозину, який має вазодилатуючу та протизапальну дію.

## Висновки

У хворих на ХГ має місце підвищення рівня ГЦ у сироватці крові, при цьому у 29 % пацієнтів виявляється ГГЦ (> 15 мкмоль/л), у 46 % — високі нормальні рівні (10–15 мкмоль/л) та лише у 29 % хворих — оптимальні рівні гомоцистеїнемії ( $\leq 10$  мкмоль/л).

Підвищення вмісту ГЦ у сироватці крові хворих на ХГ асоціюється зі збільшенням морфологічної стадії фіброзу печінки ( $r = 0,63$ ) та змінами вмісту біохімічних маркерів фіброгенезу: зростанням рівнів ТФР- $\beta_1$ , ТІМП-1, гіалуронату та зниженням активності параоксонази в сироватці крові ( $r = +0,60, +0,67, +0,45, -0,58$  відповідно).

Збільшення тяжкості фіброзу печінки у хворих на ХГ супроводжується поглибленням індукованих ГГЦ метаболічних порушень: гіпометилування, оксидативного стресу, зменшенням продукції вазодилататора гідроген сульфід та посиленням деградації аденозину.

Наведені нами дані свідчать, що ГГЦ та асоційовані з нею метаболічні порушення є несприятливим чинником фіброгенезу. Корекція ГГЦ дозволить уповільнити прогресування фіброзу печінки у хворих на ХГ.

## Список літератури

- Андрушко І.І. Рівні гомоцистеїну, цистеїну та аргініну у практично здорових осіб: вікові та статеві особливості // Укр. кардіол. журн.— 2008.— № 5.— С. 89–95.
- Заїчко Н.В., Пентюк Н.О., Пентюк Л.О. та ін. Визначення вмісту гідроген сульфід у сироватці крові // Вісн. наук. досліджень.— 2009.— № 1.— С. 29–32.
- Пентюк А.А., Гуцол В.И., Яковлева О.А. и др. Определение фосфолипидов в биологическом материале по образованию гидрофобного комплекса с ферритиоцианатом аммония // Лаб. дело.— 1987.— № 6.— С. 457–460.
- Пентюк Н.О. Гіпергомоцистеїнемія посилює прогресування СС14 індукованого цирозу печінки та його ускладнень у щурів // Biomedical and Biosocial Anthropology.— 2009.— № 13.— С. 151–157
- Пентюк Н.О. Біохімічні механізми акселерації печінкового фіброгенезу за умов гіпергомоцистеїнемії у щурів // Експер. та клін. фізіологія і біохімія.— 2010.— № 1.— С. 18–25.
- Adinolfi L.E., Ingrosso D., Cesaro G. et al. Hyperhomocysteinemia and the MTHFR C677T polymorphism promote steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C patients // Hepatology.— 2005.— N 41 (5).— P. 995–1003.
- Balsano C., Alisi A., Nobili V. Liver fibrosis and therapeutic strategies: the goal for improving metabolism // Cur. Drug Targets.— 2009.— N 10 (6).— P. 505–512.
- Camps J., Marsillach J., Joven J. Measurement of serum paraoxonase-1 activity in the evaluation of liver function // World J. Gastroenterol.— 2009.— N 28 (16).— P. 1929–1933.
- Distrutti E., Mencarelli A., Santucci L. et al. The methionine connection: homocysteine and hydrogen sulfide exert opposite effects on hepatic microcirculation in rats // Hepatol.— 2008.— N 47 (2).— P. 659–667.
- Friedman S.L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis // Gastroenterology.— 2008.— N 134 (6).— P. 1655–1669.
- Jacobsen D.W. Homocysteine and vitamins in cardiovascular disease // Clin. Chem.— 1998.— N 44.— P. 1833–1843.
- Huang T., Yuan G., Zhang Z. et al. Cardiovascular pathogenesis in hyperhomocysteinemia // Asia Pac. J. Clin. Nutr.— 2008.— N 17 (1).— P. 8–16.
- Lentz S.R., Haynes W.G. Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor? // Cleve. Clin. J. Med.— 2004.— N 71 (9).— P. 729–734.
- Levine R.L., Williams J.A., Stadtman E.R., Shacter E. Carbonyl assays for determination of oxidatively modified proteins // Methods Enzymol.— 1994.— N 233.— P. 346–357.
- Mann D.A., Mann J. Epigenetic regulation of hepatic stellate cell activation // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2008.— N 23.— P. 108–111.
- Mel'nik A.V., Voloshchouk N.I., Pentyuk N.O., Zaichko K.O. Role of hydrogen sulfide and sulfur-containing amino acids in regulation of tone of smooth muscles of the vascular wall in rats // Neurophysiol.— 2010.— N 2.— P. 126–131.
- Novo E., Parola M. Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and fibrogenesis // Fibrogenesis & Tissue Repair.— 2008.— N 1 (5).— P. 1755–1769.
- Nurk E., Tell G.S., Nygard O. et al. Plasma total homocysteine is influenced by prandial status in humans: the Hordaland Homocysteine Study // J. Nutr.— 2001.— N 4.— P. 1214–1216.
- Sen U., Mishra P.K., Tyagi N., Tyagi S.C. Homocysteine to hydrogen sulfide or hypertension // Cell. Biochem. Biophys.— 2010.— N 57 (2–3).— P. 49–58.
- Toniutto P., Fabris C., Falletti E. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and liver fibrosis progression in patients with recurrent hepatitis C // Liver Int.— 2008.— N 28 (2).— P. 257–263.
- Torres L., Garcia-Trevijano E.R., Rodriguez J.A. et al. Induction of TIMP-1 expression in rat hepatic stellate cells and hepatocytes: a new role for homocysteine in liver fibrosis // Biochim. Biophys. Acta.— 1999.— N 20.— P. 12–22.

22. Tsukamoto H., Horne W., Kamimura S. et al. Experimental liver cirrhosis induced by alcohol and iron // J. Clin. Invest.— 1995.— N 96.— P. 620—630.
23. Ungerer J.P., Oosthuizen H.M., Bissbort S.H., Vermaak W.J. Serum adenosine deaminase: isoenzymes and diagnostic application // Clin. Chem.— 1992.— N 38 (7).— P. 1322—1326.
24. Zhang C., Yi F., Xia M. et al. NMDA receptor-mediated activation of NADPH oxidase and glomerulosclerosis in hyperhomocysteinemic rats // Antiox. Redox Signal.— 2010.— N 7.— P. 638—645
25. Zou C.G., Gao S.Y., Zhao Y.S. et al. Homocysteine enhances cell proliferation in hepatic myofibroblastic stellate cells // J. Mol. Med.— 2009.— N 87 (1).— P. 75—84.

Н.А. Пентюк, Н.В. Харченко

## Влияние гипергомоцистеинемии и ассоциированных с ней метаболических нарушений на прогрессирование фиброза печени у больных с хроническими гепатитами

У больных с хроническими гепатитами (n = 245) выявлено повышение уровня гомоцистеина (ГЦ) в сыворотке крови, при этом у 29 % пациентов зарегистрирована гипергомоцистеинемия (> 15 мкмоль/л), у 46 % — высокие нормальные уровни ГЦ (10—15 мкмоль/л) и только у 29 % — оптимальные уровни ГЦ ( $\leq$  10 мкмоль/л). Повышение содержания ГЦ ассоциируется с увеличением стадии фиброза печени ( $r = 0,63$ ), повышением уровней трансформирующего фактора роста  $\beta_1$ , тканевого ингибитора металлопротеиназы 1, гиалуроната ( $r = 0,60; 0,67; 0,45$ ) и снижением активности параоксоназы в сыворотке крови ( $r = -0,58$ ). Увеличение тяжести фиброза печени сопровождается углублением индуцированных гипергомоцистеинемией метаболических нарушений: гипометилирования, оксидативного стресса, уменьшением уровня вазодилататора гидроген сульфида и повышением активности аденозиндезаминазы.

N.O. Pentiuk, N.V. Kharchenko

## The effects of hyperhomocysteinemia and associated metabolic disturbances on the liver fibrosis in patients with chronic hepatitis

The increase of blood serum homocystein levels in patients with chronic hepatitis (n = 245) has been established, in 29 % of patients hyperhomocysteinemia (> 15  $\mu\text{mol/L}$ ) was registered, and in 46 % – high normal homocystein levels (10–15  $\mu\text{mol/L}$ ) and only in 29 % of patients – optimal homocystein levels ( $\leq$  10  $\mu\text{mol/L}$ ). The increase of serum homocystein levels was associated with the increased liver fibrosis stage ( $r = 0.63$ ) and serum levels of TGF- $\beta_1$ , TIMP-1, hyaluronate ( $r = 0.60, 0.67, 0.45$ ) and decrease of serum paraoxonase activity ( $r = -0.58$ ). The increase of liver fibrosis stage is supported by aggravation of homocystein induced metabolic disturbance: hypomethylation, oxidative stress, decrease serum hydrogen sulfide level and elevated serum adenosine deaminase activity.

### Контактна інформація

Пентюк Наталія Олександрівна, к. мед. н., асистент кафедри  
21029, Вінниця, вул. Келецька 136, кв. 189  
E-mail: pentiuk@rambler.ru

Стаття надійшла до редакції 25 серпня 2010 р.