



**М. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович,
О. П. Фаюра, С. Я. Толопко, М. Р. Ферко**

Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького

Уміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму

Вступ. Цироз печінки (ЦП) розглядають як хронічну дифузну хворобу печінки, тяжкість якої наростає, що виявляється структурною перебудовою її паренхіми у вигляді вузликової трансформації і фіброзу внаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між портальною і центральними венами в обхід гепатоцитів із виникненням портальної гіпертензії (ПГ) та печінкової недостатності [7, 10, 37, 41]. Однією із основних первинних патогенетичних ланок виникнення ЦП є оксидативний стрес. За фізіологічно нормальних умов у організмі існує баланс між вмістом вільних радикалів і активністю системи антиоксидантного захисту, адже клітини забезпечені ефективними системами контролю за вмістом внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК). Проте в разі порушення редокс-гомеостазу, що виникає у хворих на ЦП, надмір АФК утворюється у клітинах К. В. фон Купфера, зірчастих клітинах печінки, ендотеліоцитах, а також у мітохондріях, мікросомах і пероксисомах гепатоцитів. Оскільки ендотеліоцити є одними з найбільш чутливих до АФК клітинами [14, 18, 23, 26, 43], далі настає ендотеліальна дисфункція з порушенням обміну вазоактивних гуморально-метаболічних речовин у сироватці крові хворих і, як наслідок, виникають позапечінкові коморбідні синтропічні ураження, що стають причиною інвалідизації і смерті осіб часто ще у працездатному віці [1, 3, 4, 9].

Мета дослідження. Визначити вміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму.

Матеріали й методи дослідження. Отримавши письмову згоду на проведення обстеження відповід-

но до принципів Гельсінкської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та відповідних законів України до дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП залучено 81 хворого (26 жінок (32,1 %), 55 чоловіків (67,9 %)), віком від 27 до 73 років (середній вік – $46,9 \pm 10,8$ років) (дослідна група – ДГ), які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у Львівському обласному гепатологічному центрі, створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділу Львівської обласної клінічної лікарні. Обстежено також 20 практично здорових осіб (8 жінок (40,0 %), 12 чоловіків (60,0 %)) віком від 19 до 70 років (середній вік – $41,8 \pm 4,2$ року), із яких сформовано контрольну групу (КГ).

Патологічний процес у печінці хворих на ЦП був різного генезу. Більшість обстежених (56 пацієнтів – 69,1 %) хворіли на ЦП алкогольного генезу, вірус гепатиту С був етіологічним чинником у 5 пацієнтів (6,2 %). У 23,5 % випадків діагностовано ураження печінки змішаного генезу поєднані (наприклад, етанол і вірус гепатиту С – в 11 осіб (13,6 %)). Не вдалося з'ясувати причину ЦП у однієї особи (1,2 %).

Усім пацієнтам проводили комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем відповідно до вимог сучасної медицини (накази МОЗ України № 593 від 12.12.2004 р., № 271 від 13.06.2005 р., № 433 від 03.07.2006 р., № 436 від 03.07.2006 р., № 128 від 19.03.2007 р., № 647 від 30.06.2010 р., № 280 від 11.05.2011 р.).

За результатами проведених обстежень усіх пацієнтів ДГ поділено на три групи відповідно до класу тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю: до першої (клас А) увійшло 19, до другої (клас В) – 29, до третьої (клас С) – 27 осіб.

Для дослідження концентрації деяких ендотеліазалежних вазоактивних субстанцій плазми крові у хворих на ЦП визначали вміст ендотеліну-1 (Е-1), як потужного вазоконстриктора [15], за допомогою тестового набору імуноферментного аналізу (ІФА) (виробництва США). Як відомо, оксид азоту (NO) потужний вазодилататор і антагоніст Е-1. Проте NO є нестійкою сполукою зі швидким періодом піврозпаду, а механізм його дії полягає у розширенні судин за допомогою стимуляції гуанілатциклази з утворенням циклічного гуанозин-монофосфату (цГМФ) у гладеньких м'язах судин [15, 35].

Уміст цГМФ, як вазодилататора, визначали за допомогою тестового набору Assay Designs Correlate – EIA cyclic GMP (виробництва США). З метою дослідження ренін-альдостеронової системи у хворих на ЦП визначали вміст показників реніну й альдостерону – тестовим набором ІФА (Bio Tek Instruments, США) за стандартизованою методикою, оскільки секреція реніну є однією з найважливіших компенсаторних реакцій за умов гіповолемії. Секреція реніну збільшується унаслідок як гіповолемії, так і гіпонатріємії, що має в такому випадку причинно-наслідковий зв'язок зі збільшенням синтезу ангіотензину, який є потужним вазоконстриктором і стимулює секрецію альдостерону. Проте ангіотензин – нестійка сполука зі швидким періодом піврозпаду, тому у хворих на ЦП рекомендується оцінювати вміст альдостерону. Збільшення вмісту альдостерону призводить до посилення реабсорбції натрію і води в нирках, що своєю чергою супроводжується зменшенням внутрішньосудинного об'єму (що стимулює синтез натрійуретичного пептиду (НУП)), опосередковано через В2-рецептори, який також визначено тестовим набором ІФА (Bio Tek Instruments, США) за стандартизованою методикою.

Для визначення вмісту продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК), серед яких найпоширенішим є малоновий діальдегід (МДА), що утворюється під час ферментативного пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), здебільшого арахідинових і лінолевих кислот [28], під дією АФК, застосовували методику, яка ґрунтується на активації ПОЛ іонами дво валентного за-

ліза (Fe^{2+}) до кількості, що реєструється спектрофотометрично. За високої температури в кислому середовищі МДА реагує з 2-ТБК, утворюючи забарвлений триметинний комплекс, що володіє максимумом поглинання за 532 нм [8].

Для визначення вмісту каталази (КАТ), яка перетворює пероксид водню (H_2O_2) на воду та молекулярний кисень і є однією з найважливіших «захисних» речовин організму від оксидативного стресу, застосовували методику, яка базується на здатності H_2O_2 утворювати стійкий забарвлений комплекс із солями молібдену. Інтенсивність забарвлення пероксидних сполук молібдену залежить від кількості H_2O_2 в розчині. КАТ, розкладаючи H_2O_2 , зменшує інтенсивність забарвлення у пробі [6].

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмах Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4 із використанням описової статистики. Усі показники перевірено на нормальність розподілу. Для порівняння вибірок із нормальним (гаусівським) розподілом використовували t-критерій Стьюдента (Вільяма Сілі Госсета), трьох і більше груп – ANOVA (з пост-хок Дж. Тьюкі). Для порівняння вибірок із ненормальним (негаусівським) розподілом застосовували критерій Х. Б. Манна – Д. Р. Вітні, трьох і більше груп – В. Краскала – В. А. Волліса (з пост-хок О. Дж. Дана). Для виявлення та оцінювання взаємозв'язків між кількісними показниками проводили кореляційний аналіз методом параметричної кореляції із визначенням лінійного коефіцієнта кореляції К. Пірсона (r-Pearson) за нормального розподілу та коефіцієнта кореляції Ч. Спірмена (r-Spearman) за ненормального розподілу. Отримані результати за нормального розподілу представили у вигляді $M \pm \sigma$, n – кількість обстежених пацієнтів у групі, за ненормального розподілу – Me [25,0 %; 75,0 %]. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. З'ясовано, що вміст МДА достовірно ($p < 0,001$) збільшувався, а вміст фермента КАТ у хворих на ЦП достовірно ($p < 0,001$) зменшувався зі зростанням тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю, що свідчить про посилення дії АФК з утворенням таких токсичних речовин як МДА та зменшення вмісту антиоксиданта у крові (табл. 1).

Таблиця 1

Уміст малонового діальдегіду та каталази у крові хворих на цироз печінки залежно від його класу тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю

Показник, од. вим.	Референтні значення (РЗ); n = 20 Me (25%; 75%)	Хворі на ЦП; n = 75 Me (25%; 75%)	Класи тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю			Достовірність, p			
			А; n = 19, Me (25%; 75%)	В; n = 29, Me (25%; 75%)	С; n = 27, Me (25%; 75%)	AvsB	BvsC	AvsC	P3vsDГ
МДА, мкмоль/л	2,43 ± 0,39	8,56 ± 3,70	5,22 ± 1,94	8,37 ± 2,59	11,12 ± 3,77	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
КАТ, Од/мл	25,76 (24,66; 34,6)	14,50 (8,42; 27,70)	26,50 (17,05; 60,82)	20,31 (8,33; 30,47)	9,51 (5,29; 12,08)	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001

Аналіз взаємозв'язку між вмістом МДА і КАТ показав, що зі збільшенням МДА вміст ферменту зменшується ($r = -0,40; p < 0,001$). І ця тенденція простежується у всіх класах тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

Позаяк ендотеліоцити – одні з найбільш чутливих до активних форм кисню клітини [14, 18, 23, 26, 43], згодом це призводить до виникнення ендотеліальної дисфункції з порушенням обміну вазоактивних гуморально-метаболических речовин у сироватці крові хворих на ЦП та виникненням коморбідних уражень.

Одну з основних ролей у виникненні ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦП відіграє надмірна продукція NO – потужного вазодилатора за рахунок зменшення продукції ендотеліальної NO-синтази і біодоступності NO у кровоносному руслі печінки [19, 20, 38]. Загалом уміст ендотеліальної NO-синтази не відрізняється у нормальній і цирозній печінці [17, 40]. Однак у хворих на ЦП її ферментативна активність знижена [19, 20, 38], що здебільшого зумовлено двома механізмами – утворенням асиметричного диметиларгініну та кавеоліну-1 [40], нормальний метаболізм яких порушують АФК.

За результатами дослідження, між вмістом цГМФ та наростанням тяжкості ЦП виявлено прямий кор-

еляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,3; p < 0,01$) (рис. 1).

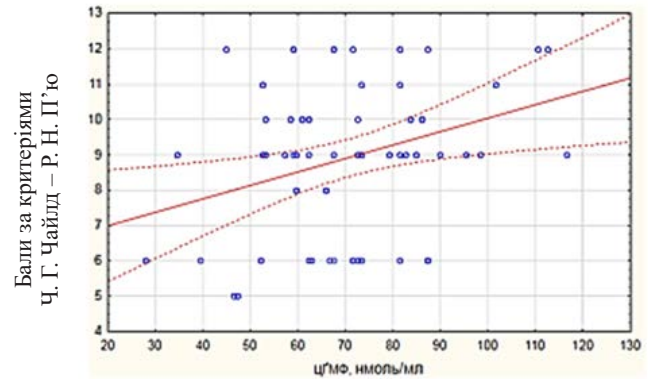


Рис. 1. Кореляційний зв'язок між вмістом цГМФ і класами тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

Із декомпенсуванням ЦП вміст цГМФ достовірно ($p < 0,01$) зростає, що свідчить про збільшення кількості потужного вазодилатора NO у цієї категорії хворих із наростанням його тяжкості.

Відповідно до результатів дослідження, вміст цГМФ у хворих на ЦП становив $70,64 \pm 18,36$ нмоль/мл, що достовірно ($p < 0,001$) вище за РЗ ($27,2 \pm 9,64$ нмоль/мл) (табл. 2).

Таблиця 2

Уміст деяких ендотеліозалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих на цироз печінки залежно від класу тяжкості цирозу печінки за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю

Показник, од. вим.	РЗ; $n = 20$ $M \pm \sigma$	Хворі на ЦП; $n = 58$ $M \pm \sigma$	Класи тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю			Достовірність, p			
			А; $n = 15$, $M \pm \sigma$	В; $n = 22$, $M \pm \sigma$	С; $n = 21$, $M \pm \sigma$	p_{AB}	p_{BC}	p_{AC}	p_{DG-RZ}
цГМФ, нмоль/мл ($n = 58$)	$27,20 \pm 9,64$	$70,64 \pm 18,36$	$61,46 \pm 16,11$	$72,89 \pm 14,05$	$74,59 \pm 18,31$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Е-1, пг/мл ($n = 61$)	2,63 [1,98; 3,28]	0,20 [0,07; 14,80]	0,09 [0,06; 0,25]	0,20 [0,07; 4,39]	0,70 [0,09; 25,00]	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Ренін, нг/мл ($n = 80$)	21,35 [2,80; 39,90]	94,79 [34,23; 227,90]	23,86 [11,92; 48,94]	97,74 [44,35; 197,20]	178,99 [90,8; 539,57]	$p < 0,05$	$p = 0,057$	$p < 0,05$	$p < 0,001$
Альдостерон, нг/мл ($n = 80$)	29,01 [13,01; 45,0]	265,74 [156,04; 643,77]	120,99 [71,18; 178,75]	223,23 [170,72; 442,79]	636,59 [331,59; 850,54]	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
НУП, пг/мл ($n = 80$)	109,0 [93,0; 125,0]	416,91 [169,62; 854,58]	118,15 [72,58; 315,79]	394,91 [208,51; 553,29]	874,51 [459,37; 1557,50]	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Аналіз отриманих результатів показав, що вміст цГМФ у хворих на ЦП достовірно (p ANOVA $< 0,05$) збільшується з декомпенсуванням хвороби, що підтверджено попарним порівнянням значень у хворих різних класів із використанням тесту (пост-хоку) Дж. Тьюкі: у осіб класу тяжкості С – $74,59 \pm 18,31$ нмоль/мл, що більше, ніж у осіб класу В ($72,89 \pm 14,05$ нмоль/мл; $p < 0,05$) і достовірно більше, ніж у осіб класу А ($61,46 \pm 16,11$ нмоль/мл; $p < 0,05$), зі значимою різницею між ними ($p < 0,05$) (рис. 2), та свідчить про посилення ендотеліальної дисфункції.

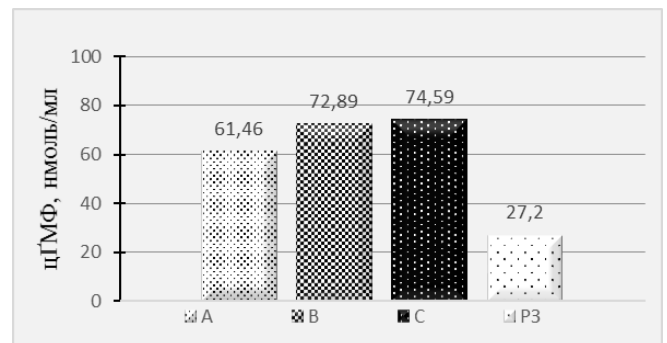


Рис. 2. Уміст цГМФ у крові хворих на ЦП залежно від класу тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю порівняно з РЗ.

Такий же ефект на судини чинять інші речовини, такі як Е-1, ренін, альдостерон, НУП [22, 49]. Е-1 вважають потужним вазоконстриктором, що синтезується ендотеліальними клітинами, посилена стимуляція за допомогою АФК яких відбувається у хворих на ЦП [31], та локальним паракринним і автокринним регулятором судинного тону. Він взаємодіє з вазоактивними медіаторами, у тому числі з NO через 2G-білки, поєднані з мембраною (E_A та E_B -рецептори). Локальне виділення Е-1 у відповідь на різні стимули здебільшого аблюмінальне і тропне до E_A -рецепторів на гладеньком'язових клітинах судин, зумовлюючи їх скорочення і вазоконстрикцію [2]. Менша частина локального пептиду виділяється у просвіт судин (люмінально), зумовлюючи автокринний вазодилатативний ефект через посилення активності NO-синтази, а отже, і продукції NO, внаслідок дії на E_B -рецептори [22, 49]. Е-1 стимулює також синтез гладеньком'язового β -актину, що є однією з ланок регулювання ангіогенезу, та сприяє виникненню функціональної ПГ, яка визначається тонусом периферійних судин, регуляцією (за допомогою вазоактивних субстанцій) кровоплину в печінці, реологічними властивостями крові в судинах портальної системи.

За результатами дослідження, між вмістом Е-1 і наростанням тяжкості ЦП існує прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,3; p < 0,01$) (рис. 3).

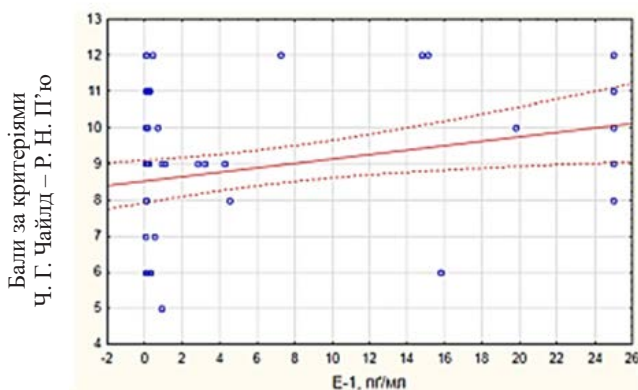


Рис. 3. Кореляційний зв'язок між вмістом Е-1 і класами тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

У хворих на ЦП виявлено достовірно більший вміст Е-1 (0,20 (0,07; 14,80) пг/мл) порівняно з нормальними показниками – 2,63 (1,98; 3,28) пг/мл ($p < 0,05$). Аналіз із застосуванням перцентильних значень (табл. 2) вказує на те, що вміст Е-1 у хворих на ЦП достовірно ($p < 0,05$) збільшувався з його декомпенсацією (за результатами одностороннього дисперсійного аналізу з оцінкою критерію В. Краскела – В. А. Волліса) з подальшим проведенням попарного тесту О. Дж. Дана: у хворих на ЦП класу А вміст Е-1 становив 0,09 (0,06; 0,25) пг/мл, що достовірно менше, ніж у хворих класу В (0,20 (0,07; 4,39) пг/мл; $p < 0,05$) і класу С (0,70 (0,09; 25,00) пг/мл; $p < 0,05$), із достовірною різницею між останніми значеннями ($p < 0,05$) (рис. 4).

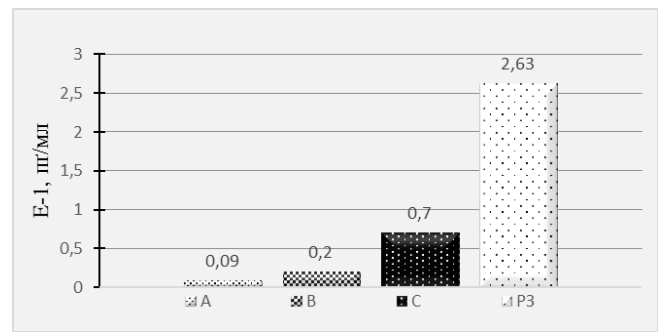


Рис. 4. Уміст Е-1 у крові хворих на ЦП залежно від класу тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю порівняно з РЗ.

Відомо, що у хворих на ЦП спостерігається гіперактивність ренін-альдостеронової системи з утворенням надмірної кількості реніну [42, 50], що зумовлено виникненням гіперперфузії нирок унаслідок неадекватної периферійної вазодилататії, а отже, і гіпотонії, гіперперфузії нирок, підвищеної активності симпатичної нервової системи, що призводить до виникнення ендотеліальної дисфункції, ремоделювання і запального процесу в судинах [33, 48]. Збільшення вмісту утвореного під впливом надміру реніну ангіотензину II (АТ II) зумовлює дисфункцію ендотелію, вазоконстрикцію, затримку води натрієм, підвищений артеріальний тиск, генерацію АФК, медіаторів запалення і профібротичних цитокінів у хворих на ЦП [16, 25, 32].

Утворений під дією АТ II надмір альдостерону у хворих на ЦП стимулює також утворення АФК [13] і має плейотропну дію, яка може бути опосередкована частково автокринними, а також паракринними ефектами від його локального синтезу. Наприклад, у ендотеліальних і судинних гладеньком'язових клітинах серця і кровоносних судин виявлено альдостерон-синтазну месенджерну рибонуклеїнову кислоту [12, 36]. Плейотропний вплив альдостерону забезпечує активацію запального каскаду і зменшення синтезу NO в серці [11, 34, 46], натрійзалежну гіпертрофію і гіперплазію дистальних і збиральних каналців клітин [29, 39], збільшення продукції прозапальних цитокінів і зниження експресії інсулін-сенситивізаційних чинників адипоцитами і преадипоцитами [27], що потенційно посилює інсулінорезистентність [24, 30, 47].

Вивчення стану ренін-альдостеронової системи показало, що між вмістом реніну й альдостерону та наростанням тяжкості ЦП виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили ($r = 0,4; p < 0,001$) і високий прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,5; p < 0,001$) відповідно (рис. 5, 6).

Виявлене достовірне ($p < 0,001$) зростання вмісту реніну й альдостерону у хворих на ЦП з його декомпенсуванням за відсутності їх вазоконстрикторних впливів через втрату до них чутливості рецепторів судин є важливим маркером судинної дисфункції.

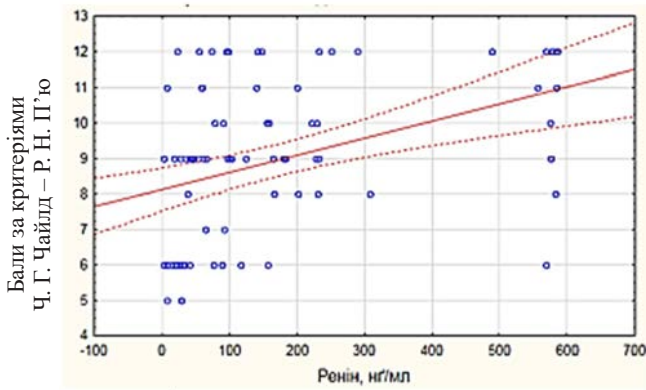


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між умістом реніну і класами тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

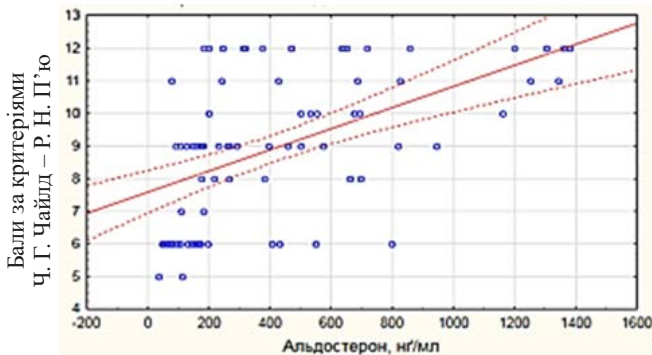


Рис. 6. Кореляційний зв'язок між умістом альдостерону і класами тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

Проаналізувавши отримані результати з використанням перцентильних значень, можна констатувати, що вміст реніну у хворих на ЦП (94,79 (34,23; 227,90) нг/мл) достовірно ($p < 0,001$) більший, ніж РЗ (21,35 (2,80; 39,90) нг/мл) (табл. 2). У хворих на ЦП класу С, за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю, вміст реніну становив 178,99 (90,8; 539,57) нг/мл, що, відповідно до перцентильного розподілу, менше у осіб класу В (97,74 (44,35; 197,20) нг/мл) і класу А (23,86 (11,92; 48,94) нг/мл), із підтверженою статистично достовірністю між показниками під час попарного порівняння у групах А і В ($p < 0,05$), А і С ($p < 0,05$) і тенденцією до достовірності між показниками у групах В і С ($p = 0,057$) (табл. 2, рис. 7).

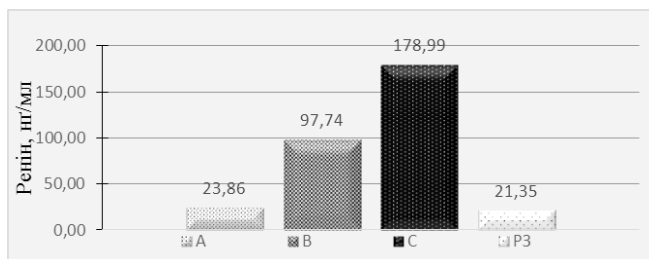


Рис. 7. Уміст реніну у крові хворих на ЦП залежно від класу тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю порівняно з РЗ.

Вивчення стану ренін-альдостеронової системи з використанням перцентильного аналізу також показало, що вміст альдостерону значно більший (265,74

(156,04; 643,77) нг/мл) ніж нормальні показники (29,01 (13,0; 45,0); $p < 0,001$) (табл. 2). Уміст альдостерону у хворих на ЦП класу С становив 636,59 (331,59; 850,54) нг/мл, відповідно до перцентильного розподілу, що, із проведенням попарного порівняння, достовірно більше, ніж у хворих на ЦП класу А (120,99 (71,18; 178,75); $p < 0,001$) і В (223,23 (170,72; 442,79); $p < 0,001$), із достовірною різницею між двома останніми показниками ($p < 0,001$) (табл. 2, рис. 8), і свідчить про розширення периферійних судин і депонування великої кількості крові в органах черевної порожнини, а отже, зниження ефективного об'єму циркулюючої крові.

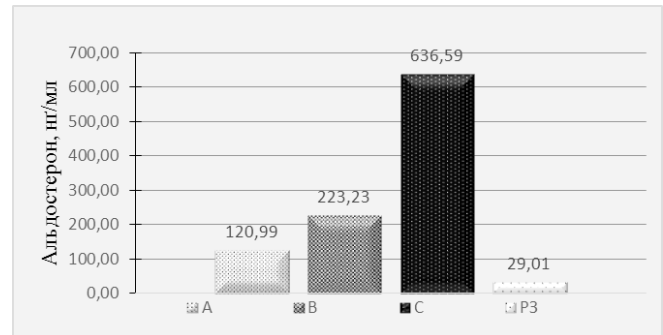


Рис. 8. Уміст альдостерону у крові хворих на ЦП залежно від класу тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю порівняно з РЗ.

Відомо, що вплив утвореного цГМФ частково урівноважується НУП В-типу, хоча й він володіє незначними вазодилатативними властивостями [21]. НУП є гормоном, який секретується кардіоміоцитами шлуночків серця у відповідь на розтягування, зумовлене збільшенням об'єму крові у шлуночках. Серед його впливів – ослаблення секреції альдостерону в корі надниркових залоз, збільшення вмісту внутрішньоклітинного цГМФ, який індукує фосфорилування гормоночутливої ліпази і периліпіну А через активацію цГМФ-залежної протеїнкінази-І, реабсорбції натрію в дистальних звивистих каналцях і кортикальних збірних трубочках нефрона за допомогою цГМФ-залежного фосфорилування епітеліальних натрієвих каналів [45], підвищення тиску в капілярах шлуночків, а отже, і швидкості клубочкової фільтрації, інгібування утворення реніну шляхом інгібування активності ренін-альдостеронової системи, розслаблення гладеньких м'язів артеріол. Доведено, що оксидативний стрес, який посилюється у хворих на ЦП, як і вміст НУП є достовірними маркерами лівошлуночкової дисфункції [44]. Фактично НУП – незалежний показник високого лівошлуночкового тиску допомагає оцінити лівошлуночкову систолічну дисфункцію і достовірно корелює із класифікацією New York Heart Association [5].

Між умістом НУП і класом тяжкості ЦП виявлено високий прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,5$; $p < 0,001$) (рис. 9).

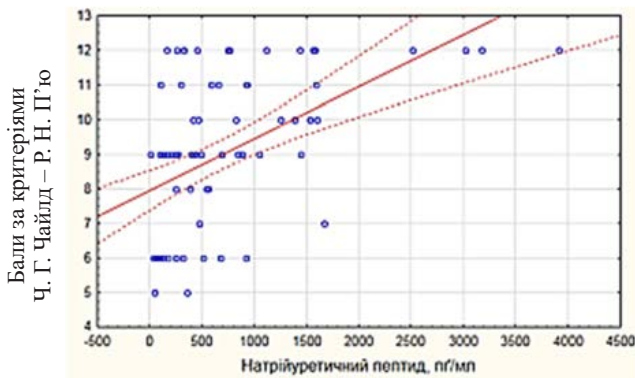


Рис. 9. Кореляційний зв'язок між умістом НУП та класами тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

З'ясовано, що з декомпенсуванням ЦП вміст НУП достовірно ($p < 0,001$) зростає. Зокрема, його вміст у хворих на ЦП значно перевищував (416,91 (169,62; 854,58) пг/мл) РЗ (109,0 (93,0; 125,0) пг/мл; $p < 0,001$) (табл. 2), наслідком чого є різка вазодилатація судин через його дію на рецептори, що містяться у їх м'язовому шарі.

Посилення ендотеліальної дисфункції у хворих на ЦП зі збільшенням вмісту НУП ($p < 0,001$) підтверджене під час попарного порівняння показників класів А, В, С. Його значення у хворих на ЦП класу А становило 118,15 (72,58; 315,79) пг/мл, класу В – 394,91 (208,51; 553,29) пг/мл і класу С – 874,51 (459,37; 1557,50) пг/мл, зі статистичною різницею між показниками у всіх парах груп ($p < 0,001$) (табл. 2, рис. 10).

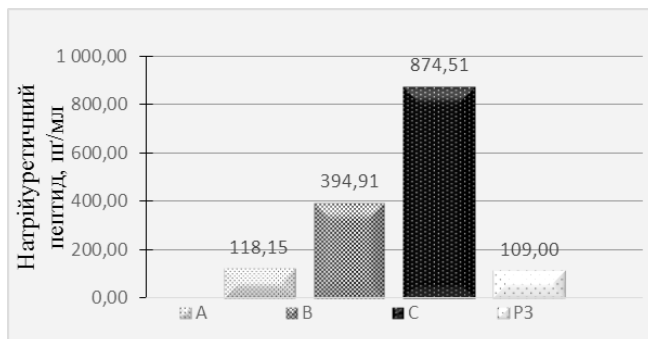


Рис. 10. Уміст НУП у крові хворих на ЦП залежно від класу тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю порівняно з РЗ.

Збільшення вмісту НУП із декомпенсуванням ЦП та подальшою вазодилатацією судин унаслідок безпосередньої дії на їх м'язовий шар, що є альтернативним щодо NO механізмом, супроводжується пригніченням АТ II-опосередкованого виділення Е-1 і перебуває у контррегулювальній взаємодії з норадреналіном. Відомо, що й збільшення вмісту Е-1 призводить до елевації плазмового пулу цього НУП через активацію його гуанілатциклазного механізму елімінації.

Отже, у хворих на ЦП з його декомпенсуванням збільшується вміст МДА – токсичної речовини, що утворюється під впливом прооксидантів, тоді як вміст антиоксидантного фермента КАТ зменшується, підтверджуючи порушення редокс-гомеостазу, що призводить до порушення функціонування ендотеліоцитів, як клітин, які є одними з найбільш чутливих до дії АФК. Як наслідок, виникає NO-залежна вазодилатація, посилення утворення Е-1 і активація ренін-альдостеронової системи, ефект якої є незначним, оскільки знижується чутливість рецепторів судин до впливу ендогенних вазоконстрикторів, збільшення вмісту НУП, який є фізіологічним антагоністом АТ II, маючи вазодилатативний вплив унаслідок інгібування секреції реніну та альдостерону, а також безпосередній вплив на гладеньком'язові клітини судинної стінки.

Висновки. Печінка суттєво впливає на стан ендотелію через роль оксидативного стресу в метаболізмах NO, ендотелінів, натрійуретичного пептиду, ренін-альдостеронової системи. У хворих на цироз печінки виявлено збільшення вмісту малонового діальдегіду, як маркера оксидативного стресу, та зменшення вмісту каталази, як маркера антиоксидантного захисту, з наростанням тяжкості хвороби за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю, що свідчить про суттєві порушення у редокс-гомеостазі й надалі призводить до ендотеліальної дисфункції з порушенням нормального обміну вазоактивних гуморально-метаболічних речовин у сироватці крові хворих, сигналізуючи про виникнення позапечінкових коморбідних синтропічних уражень, які суттєво ускладнюють перебіг основної хвороби.

Список літератури

- Абрагамович МО, Абрагамович ОО. Класифікація цирозу печінки: ретроспективний погляд на проблему та сучасне її вирішення з урахуванням синтропічних ко- та поліморбідних уражень хворого. Медицина транспорту України. 2013;2:10–16 (Abrahamovych MO, Abrahamovych OO. Classification of liver cirrhosis: retrospective view on a problem and its modern solution taking into account the syntropic co- and polymorbid lesions of the patient. Med Transport Ukr. 2013;2:10-16) (Ukrainian).
- Абрагамович ОО, Абрагамович МО. Показники ендотеліну-1 плазми крові у пацієнтів з дифузними ураженнями печінки. Практична медицина. 2011;17(4):99–103 (Abrahamovych OO, Abrahamovych MO. Plasma endothelin-1 levels in patients with diffuse liver lesions. Practical Medicine. 2011;17(4):99-103) (Ukrainian).
- Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення друге). Львівський клінічний вісник. 2016;1(13):31–39 (Abrahamovych OO, Fayura OP, Abrahamovych UO. Comorbidity: a Modern View on the Problem; Classification (second notice). Lviv Clinical Bulletin. 2016;1(13):31-39) (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2016.01.031>

4. Абрагамович ОО, Фаюра ОП, Абрагамович УО. Коморбідність: сучасний погляд на проблему; класифікація (повідомлення перше). Львівський клінічний вісник. 2015;4(12):56–64 (Abrahamovych OO, Fayura OP, Abrahamovych UO. Comorbidity: a Modern View on the Problem; Classification (first notice). Lviv Clinical Bulletin. 2015;4(12):56-64 (Ukrainian). <https://doi.org/10.25040/lkv2015.04.056>)
5. Ждан ВМ, Катеренчук ІП, Шумейко ІФ, Вакулєнко КС, Катеренчук ОІ. Діагностична і прогностична цінність визначення мозкового натрійуретичного пептиду при серцевій недостатності та інших кардіологічних станах: метод. рекомендації. Українська медична стоматологічна академія; 2009 (Zhdan VM, Katerenchuk IP, Shumeiko IF, Vakulenko KE, Katerenchuk OI. Diagnostic and prognostic value of determination of brain natriuretic peptide in case of heart failure and other cardiac conditions: methodical recommendations. Ukrainian Medical Dental Academy; 2009) (Ukrainian).
6. Корольюк МА, Іванова ЛІ, Майорова ІГ, Токарев ВЕ. Метод определения активности каталазы. Лабораторное дело. 1983;10:16–18 (Korolyuk MA, Ivanova LI, Mayorova IH, Tokarev VE. A method for determining the catalase activity. Laboratory Business. 1983;10:16-18) (Russian).
7. Парнес ЕЯ. Цирроз печени. Российский медицинский журнал. 1999;1(1):45–51 (Parnes EY. Liver Cirrhosis. Rus Med J. 1999;1(1):45-51) (Russian).
8. Тимирбулатов РР, Селезнев ЕИ. Метод повышения интенсивности свободнорадикального окисления липидосодержащих компонентов крови и его диагностическое значение. Лабораторное дело. 1981;4:209–211 (Timirbulatov RR, Seleznev EI. A method of increasing the intensity of free radical oxidation of lipid-containing blood components and its diagnostic value. Laboratory Business. 1981;4:209-211) (Russian).
9. Abrahamovych O, Abrahamovych M, Tolopko S, Fayura O, Ferko M. Character and Frequency of the Variations of Co- and Polymorbid Syntropic Extrahepatic Lesions and Their Dependence on the Hepatopulmonary Syndrome Severity Degree in Cirrhotic Patients. Georgian Medical News. 2016;11(260):34-41.
10. Abrahamovych OO, Abrahamovych MO, Dovhan YP, Ferko MR, Tolopko SYa, Fayura OP. Ultrasound Doppler-flowmetric signs of portal hypertension in patients with liver cirrhosis, complicated with edematous-ascitic syndrome. Gastroenterologia Polska. 2013;20(4):139-142.
11. Boyer TD. Tolvaptan and hyponatremia in a patient with cirrhosis. Hepatology. 2010;51:699. <https://doi.org/10.1002/hep.23522>
12. Castells A, Saló J, Planas R et al. Impact of shunt surgery for variceal bleeding in the natural history of ascites in cirrhosis: a retrospective study. Hepatology. 1994;20:584. <https://doi.org/10.1002/hep.1840200306>
13. Cooper SA, Whaley-Connell A, Habibi J, Wei Y, Lastra G, Manrique C, Stas S et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007;293(4):2009-2023. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00522.2007>
14. Federico A, Conti V, Anno GR, Dallio M. A Long-term Treatment with Silybin in Patients with Non-alcoholic Steatohepatitis Stimulates Catalase Activity in Human Endothelial Cells. In Vivo. 2017;31(4):609-618. <https://doi.org/10.21873/invivo.11101>
15. Ghandhi CR, Stephenson K, Olson MS. Endothelin, a potent peptide agonist in the liver. J Biol Chem. 1990;265(4):17432-17435.
16. Grace JA, Klein S, Herath CB, Granzow M, Schierwagen R, Masing N et al. Activation of the MAS receptor by angiotensin-(1-7) in the renin-angiotensin system mediates mesenteric vasodilatation in cirrhosis. Gastroenterology. 2013;145:874-884. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.06.036>
17. Gracia-Sancho J, Russo L, Garcia-Caldero H, Garcia-Pagan JC, Garcia-Cardena G, Bosch J. Endothelial expression of transcription factor Kruppel-like factor 2 and its vasoprotective target genes in the normal and cirrhotic rat liver. Gut. 2011;60(4):517-524. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.220913>
18. Ishikawa T, Seki K. The association between oxidative stress and endothelial dysfunction in early childhood patients with Kawasaki disease. BMC Cardiovasc Disord. 2018;18(1):30. <https://doi.org/10.1186/s12872-018-0765-9>
19. Iwakiri Y, Groszmann RJ. Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis. J Hepatol. 2007;46(5):927-934. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.02.006>
20. Iwakiri Y. The molecules: mechanisms of arterial vasodilatation observed in the splanchnic and systemic circulation in portal hypertension. J Clin Gastroenterol. 2007;41(3 Suppl):S288–S294. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181468b4c>
21. Kansagra C, Kumar A, Abhisheka T, Joshi N, Sukanya B, Sandip S et al. NT Pro-BNP Levels in Patients With Cirrhosis: Correlation With Cardiovascular Dysfunction and Severity of Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(1):214. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.09.007>
22. Koch DG, Bogatkevich G, Ramshesh V, Lemasters JJ, Uflacker R, Reuben A. Elevated levels of endothelin-1 in hepatic venous blood are associated with intrapulmonary vasodilatation in humans. Dig Dis Sci. 2012;57(2):516-523. <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1905-6>
23. Li S, Tan HY, Wang N, Zhang ZJ, Lao L, Wong CW et al. The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases. Int J Mol Sci. 2015;16(11):26087-26124. <https://doi.org/10.3390/ijms161125942>
24. Licata G, Tuttolomondo A, Licata A et al. Clinical Trial: High-dose furosemide plus small-volume hypertonic saline solutions vs. repeated paracentesis as treatment of refractory ascites. Aliment Pharmacol Ther. 2009;30:227. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04040.x>
25. Locatelli F, Del Vecchio L, Cavalli A. Inhibition of the renin-angiotensin system in chronic kidney disease: a critical look to single and dual blockade. Nephron Clin Pract. 2009;113:286-293. <https://doi.org/10.1159/000235946>
26. Luu AZ, Chowdhury B, Al-Omran M, Teoh H, Hess DA, Verma S. Role of Endothelium in Doxorubicin-Induced Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol Basic Trans Science. 2018;3(6):861-870. <https://doi.org/10.1016/j.jacbs.2018.06.005>

27. McDermott VG, England RE, Newman GE. Case report: bleeding gastric varices secondary to splenic vein thrombosis successfully treated by splenic artery embolization. *Br J Radiol.* 1995;68:928. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-68-812-928>
28. Niki E. Lipid peroxidation: physiological levels and dual biological effects. *Free Radic Biol Med.* 2009; 47:469-84. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.05.032>
29. Ou HY, Huang TL, Chen TY et al. Emergency splenic arterial embolization for massive variceal bleeding in liver recipient with left-sided portal hypertension. *Liver Transpl.* 2005;11:1136. <https://doi.org/10.1002/lt.20543>
30. Pålsson B, Hallén M, Forsberg AM, Alwmark A. Partial splenic embolization: long-term outcome. *Langenbecks Arch Surg.* 2003;387:421. <https://doi.org/10.1007/s00423-002-0342-6>
31. Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of Endothelial Dysfunction in Hypertensive Pregnancy and Preeclampsia. *Adv Pharmacol.* 2016;77:361-431. <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2016.04.008>
32. Pugsley MK. The angiotensin-II (AT-II) receptor blocker olmesartan reduces renal damage in animal models of hypertension and diabetes. *Proc West Pharmacol Soc.* 2005;48:35-38.
33. Rajagopalan S, Kurz S, Münzel T, Tarpey M, Freeman BA, Griending KK, Harrison DG. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest.* 1996;97:1916-1923. <https://doi.org/10.1172/JCI118623>
34. Rosemurgy AS, Goode SE, Zwiebel BR et al. A prospective trial of transjugular intrahepatic portosystemic stent shunts versus small-diameter prosthetic H-graft portacaval shunts in the treatment of bleeding varices. *Ann Surg.* 1996;224:378. <https://doi.org/10.1097/00000658-199609000-00014>
35. Rosenkranz-Weiss P, Sessa WC, Milstien S, Kaufman S, Watson CA, Pober JS. Regulation of nitric oxide synthesis by proinflammatory cytokines in human umbilical vein endothelial cells. Elevations in tetrahydrobiopterin levels enhance endothelial nitric oxide synthase specific activity. *J Clin Invest.* 1994;93(5):2236-2243. <https://doi.org/10.1172/JCI117221>
36. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, Pathophysiology/Diagnosis/Management, 7th ed. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. WB Saunders, Philadelphia, 2002. 1517 p. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6189-2.00091-3>
37. Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet.* 2008;371(9615):838-851. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60383-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60383-9)
38. Sessa WC. eNOS at a glance. *J Cell Sci.* 2004;117(Pt 12):2427-2429. <https://doi.org/10.1242/jcs.01165>
39. Shah R, Mahour GH, Ford EG, Stanley P. Partial splenic embolization. An effective alternative to splenectomy for hypersplenism. *Am Surg.* 1990;56:774.
40. Shah V, Toruner M, Haddad F, Cadelina G, Papapetropoulos A, Choo K et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology.* 1999;117:1222-1228. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(99\)70408-7](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(99)70408-7)
41. Sherlock S. Disorders of the liver and the biliary system. Sherlock S, editor. 8 ed. Oxford: Blackwell; 1989:82-86.
42. Shim KY, Eom YW, Kim MY, Kang SH, Baik SK. Role of the renin-angiotensin system in hepatic fibrosis and portal hypertension. *Korean J Intern Med.* 2018;33:453-461. <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.317>
43. Shrestha B, Prasai PK, Kaskas AM, Khanna A, Letchuman V, Letchuman S et al. Differential arterial and venous endothelial redox responses to oxidative stress. *Microcirculation.* 2018;25(7):e12486. <https://doi.org/10.1111/micc.12486>
44. Szczurek W, Szyguła-Jurkiewicz B. Oxidative stress and inflammatory markers – the future of heart failure diagnostics? *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* 2015;12(2):145-149. <https://doi.org/10.5114/kitp.2015.52856>
45. Tamura N, Ogawa Y, Chusho H, Nakamura K, Nakao K, Suda M et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2000;97(8):4239-4244. <https://doi.org/10.1073/pnas.070371497>
46. Wong F, Watson H, Gerbes A et al. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut.* 2012;61:108. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300157>
47. Xu RY, Liu B, Lin N. Therapeutic effects of endoscopic variceal ligation combined with partial splenic embolization for portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2004;10:1072. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i7.1072>
48. Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, Noguchi R, Nakatani T, Tsujinoue H, Fukui H. Angiotensin-II type 1 receptor interaction is a major regulator for liver fibrosis development in rats. *Hepatology.* 2001;34:745-750. <https://doi.org/10.1053/jhep.2001.28231>
49. Zhang J, Yang W, Hu B, Wu W, Fallon MB. Endothelin-1 activation of the endothelin B receptor modulates pulmonary endothelial CX3CL1 and contributes to pulmonary angiogenesis in experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Pathol.* 2014;184:1706-1714. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.02.027>
50. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:7312-7324. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i23.7312>

Стаття надійшла до редакції журналу 03.10.2019 р.

Уміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму

М. О. Абрагамович, О. О. Абрагамович, О. П. Фаюра, С. Я. Толопко, М. Р. Ферко

Вступ. Цироз печінки (ЦП) розглядають як хронічну дифузну хворобу печінки, тяжкість якої наростає, що виявляється структурною перебудовою її паренхіми у вигляді вузликаної трансформації і фіброзу внаслідок некрозу гепатоцитів, появою шунтів між портальною і центральними венами в обхід гепатоцитів із виникненням портальної гіпертензії та печінкової недостатності. Однією з основних первинних патогенетичних ланок виникнення ЦП є оксидативний стрес.

Мета. Визначити вміст деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій у крові хворих залежно від тяжкості цирозу печінки та стану редокс-системи організму.

Матеріали й методи. До дослідження за рандомізованим принципом із попередньою стратифікацією за наявністю ЦП залучено 81 хворого (26 жінок (32,1 %), 55 чоловіків (67,9 %)), віком від 27 до 73 років (середній вік – $46,9 \pm 10,8$ років) (дослідна група – ДГ). Ці хворі перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні у Львівському обласному гепатологічному центрі створеному на базі кафедри внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та гастроентерологічного відділу Львівської обласної клінічної лікарні. Обстежено також 20 практично здорових осіб (8 жінок (40,0 %), 12 чоловіків (60,0 %)) віком від 19 до 70 років (середній вік – $41,8 \pm 4,2$ року), із яких сформовано контрольну групу (КГ).

Усім пацієнтам проводили комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження всіх органів і систем відповідно до вимог сучасної медицини. За результатами обстежень усіх пацієнтів ДГ розподілено на три групи, відповідно до класу тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю: у першій (клас А) – 19, у другій (клас В) – 29, у третій (клас С) – 27 осіб.

Для дослідження концентрації деяких ендотелійзалежних вазоактивних субстанцій плазми крові у хворих на ЦП визначали вміст ендотеліну-1, циклічного гуанозин-монофосфату (цГМФ), реніну, альдостерону, а також натрійуретичного гормону за стандартизованими методиками. З метою визначення показників редокс-системи вивчали вміст продуктів тіобарбітурової кислоти (ТБК), зокрема малонового діальдегіду (МДА) та каталази.

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері в програмах Excel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4 із використанням описової статистики. Отримані результати у випадку нормального розподілу представили у вигляді $M \pm \sigma$, n – кількість обстежених у групі, у випадку ненормального розподілу – Me [25,0 %; 75,0 %]. Статистично достовірною вважали різницю, якщо $p < 0,05$.

Результати. Відповідно до результатів дослідження, вміст МДА достовірно ($p < 0,001$) збільшувався, а вміст ферменту каталази достовірно ($p < 0,001$) зменшувався у хворих на ЦП зі зростанням його тяжкості за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю, що свідчить про посилення дії активних форм кисню з утворенням таких токсичних речовин як МДА та зменшення вмісту антиоксиданта у крові цієї категорії осіб та підтверджує порушення редокс-гомеостазу, що призводить до порушення функціонування ендотеліоцитів – клітин, які є одними з найбільш чутливих до дії активних форм кисню. Як наслідок, виникає NO-залежна вазодилатація, посилення утворення ендотеліну-1 та активація ренін-альдостеронової системи, ефект якої незначний, оскільки знижується чутливість рецепторів судин до впливу ендогенних вазоконстрикторів, збільшення вмісту натрійуретичного пептиду, що є фізіологічним антагоністом ангіотензину II, маючи вазодилатативний вплив унаслідок інгібування секреції реніну та альдостерону, а також безпосередній вплив на гладеньком'язові клітини судинної стінки. Це підтверджено збільшенням вмісту ендотеліну-1, цГМФ, реніну, альдостерону, натрійуретичного гормону у крові цієї категорії осіб із наростанням тяжкості ЦП за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю.

Висновки. Печінка суттєво впливає на стан ендотелію через роль оксидативного стресу в метаболізмах NO, ендотелінів, натрійуретичного пептиду, ренін-альдостеронової системи. У хворих на цироз печінки виявлено збільшення вмісту малонового діальдегіду та зменшення вмісту каталази з наростанням тяжкості хвороби за критеріями Ч. Г. Чайлд – Р. Н. П'ю, що свідчить про суттєві порушення у редокс-гомеостазі та надалі призводить до ендотеліальної дисфункції з порушенням нормального обміну вазоактивних гуморально-метаболічних речовин у сироватці крові, що стає передумовою виникнення позапечінкових коморбідних синтропічних уражень, що суттєво ускладнюють перебіг основної хвороби.

Ключові слова: цироз печінки, ендотеліальна дисфункція, оксидативний стрес, редокс-гомеостаз, портальна гіпертензія.

Content of Some Endothelium-Dependent Vasoactive Substances in the Blood of Patients Depending on the Liver Cirrhosis Severity and the Organism's Redox System State

M. Abrahamovych, O. Abrahamovych, O. Fayura, S. Tolopko, M. Ferko

Introduction. It is known that liver cirrhosis (LC) is a chronic diffuse liver disease, the severity of which is manifested by the restructuring of its parenchyma in the form of nodular transformation and fibrosis due to necrosis of hepatocytes, the appearance of shunts between the portal and central veins and liver failure. Oxidative stress is one of the primary pathogenetic links of the LC onset.

The aim of study. To determine the content of some endothelium-dependent vasoactive substances in the blood of patients, depending on the liver cirrhosis severity and the organism's redox system state.

Materials and methods. 81 patients (26 females (32.1 %), 55 males (67.9 %) aged 27 to 73 years (mean age - 46.9 ± 10.8 years) were included in the randomized trial with the preliminary stratification by the presence of LC (experimental group - EG). All of them were hospitalized and treated at the Department of Internal Medicine N 1 at Danylo Halytsky Lviv National Medical University and the Gastroenterology Department of Lviv Regional Clinical Hospital - Lviv Regional Hepatology Center. We also examined 20 practically healthy persons (8 females (40.0 %), 12 males (60.0 %)) aged 19 to 70 years (mean age - 41.8 ± 4.2 years) from which a control group (CG) was formed.

All patients underwent a comprehensive clinical laboratory and instrumental examination of all organs and systems in accordance with the requirements of the modern medicine. According to the results of the examinations, all the patients of the EG were divided into 3 groups, according to the LC severity by the criteria of C. H. Child - R. N. Pugh - the first (class A) included 19 persons, the second (class B) - 29, the third (class C) - 27.

To study the concentration of some endothelium-dependent vasoactive substances in blood of the cirrhotic patients, the content of endothelin-1, cyclic guanosine monophosphate (cGMP), renin, aldosterone, and also natriuretic peptide were determined using standard methods. The activity of catalase and content of thiobarbituric acid (TBA) products, including malondialdehyde (MDA), was studied to determine the redox system state.

The actual material was handled on a personal computer in Exel 2010, Statistica 6.0, RStudio v. 1.1.442 and R Commander v.2.4-4 using descriptive statistics. The results obtained in the case of normal distribution were presented as $M \pm \sigma$, n - the number of patients examined in the group, in case of abnormal distribution - Me [25,0 %; 75,0 %]. The difference was considered statistically significant if $p < 0.05$.

Results. In accordance with the results of the study, it was found that the activity of catalase in the cirrhotic patients significantly ($p < 0.001$) decreased, and content of MDA content significantly ($p < 0.001$) increased with the LC severity increase according to the criteria of C. H. Child - R. N. Pugh. It testifies the reduction of antioxidant activity and enhancement of the reactive oxygen species activity with the formation of such toxic substances as MDA in the blood of this category of persons confirming the redox homeostasis disorders. It leads to the impaired functioning of the endothelial cells that are one of the most sensitive to the reactive oxygen species cells. As a result, NO-dependent vasodilatation, increased endothelin-1 synthesis, activation of the renin-aldosterone system, whose effect is negligible, since the decreased sensitivity of the vascular receptors to the influence of endogenous vasoconstrictors, increase of the content of natriuretic peptide, due to the inhibition of renin and aldosterone secretion, as well as a direct effect on the smooth muscle cells of the vascular wall. This is confirmed by the increase of the content of endothelin-1, cGMP, renin, aldosterone, natriuretic peptide in the blood of this category of patients with the LC increasing severity according to the criteria of C. H. Child - R. N. Pugh.

Conclusions. The liver significantly influences the endothelium state due to the role of oxidative stress in the metabolisms of NO, endothelin-1, natriuretic peptide, renin-aldosterone system. The cirrhotic patients revealed the increase in malondialdehyde and the decrease in catalase activity with the disease severity increase according to the criteria of C. H. Child - R. N. Pugh. It evidences the significant abnormalities in the redox homeostasis of such patients, and subsequently leads to the endothelial dysfunction with impaired metabolism of vasoactive humoral-metabolic substances in the blood of patients. In particular, they become the prerequisite for the occurrence of extrahepatic comorbid syntropic lesions, that significantly complicate the underlying disease course.

Keywords: liver cirrhosis, endothelial dysfunction, oxidative stress, redox homeostasis, portal hypertension.