

УДК 616.36-002.1-022.-07:616-008.939.15-039

©Коллектив авторов

**ПЕРОКСИДНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ЕГО СВЯЗЬ С
ИЗМЕНЕНИЕМ СОСТАВА И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ
ЛИПИДОВ ПРИ КОМАТОГЕННЫХ ФОРМАХ ОСТРОГО ВИРУСНОГО
ГЕПАТИТА В**

Л.Б. ДУДНИК¹, Л.М. ВИКСНА², А.Я. МАЙОРЕ²

¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
117977 Москва, ул.Косыгина, д.4, тел. 939-71-59, факс 7(095)137-41-01
эл.почта: lbd@sky.chph.ras.ru

²Латвийский инфектологический центр, LV-1006 Рига ул.Линэзера 3
тел. 7014500, факс 7014568, эл.почта: infectology@customers.telia.lv

В сыворотке крови больных неосложненными формами острого вирусного гепатита (ОВГ) В содержание продуктов ПОЛ закономерно снижается, а уровень общих липидов и фосфолипидов, а также антиокислительной активности липидов (АОА), напротив, возрастают, с нарастанием степени тяжести заболевания. Иные закономерности выявлены при коматогенных формах заболевания.

Повышение АОА липидов и снижение уровня продуктов ПОЛ при тяжелой неосложненной форме ОВГ В происходит параллельно с возрастанием содержания легкоокисляемых фосфолипидов. Выявлена обратная корреляция ($r=-0,84$) между уровнем АОА липидов сыворотки крови и содержанием продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов и между уровнем диеновых конъюгатов и относительным содержанием фосфолипидов во фракции общих липидов сыворотки крови ($r=-0,76$).

У больных в стадии прекомы никакой значимой корреляции между содержанием диеновых конъюгатов, фосфолипидов и АОА липидов не обнаруживается, в стадии комы выявляется прямая корреляция между уровнями диеновых конъюгатов и АОА липидов, так же как и между относительным содержанием фосфолипидов в липидах и уровнем диеновых конъюгатов ($r_1=0,76$ и $r_2=0,67$ соответственно). Определена группа риска больных в плане опасности развития острой печеночно-клеточной недостаточности. Проведенное исследование нарушений регуляции стационарного режима реакций ПОЛ при коматогенных формах ОВГ В может оказаться полезным как для понимания причин развития массивного некроза печени, так и для прогнозирования хода заболевания с целью избежания возможных тяжелых осложнений, а также для выработки новых патогенетических методов терапии.

Ключевые слова: пероксидное окисление липидов, диенкетоны, острый вирусный гепатит В, кома, билирубин.

ВВЕДЕНИЕ. В основе формирования патологического процесса в печени при остром вирусном гепатите В (ОВГ В) лежит цитолитический синдром, т.е. повышение проницаемости мембран гепатоцитов, характеризующийся биохимически выходом в кровь индикаторных ферментов и различных внутриклеточных метаболитов, а морфологически – дистрофией и некробиозом гепатоцитов.

В настоящее время по-прежнему остается неясным, почему в одних случаях заболевание протекает по “классической схеме”, а других осложняется массивным некрозом паренхимы печени или варьирует от кажущегося благополучным длительного совместного существования вируса и клетки до развития хронических заболеваний печени и рака. Большинство авторов полагает, что вирус гепатита В лишен цитопатического действия. Напротив, дефектные вирусные частицы, составляющие более 90% циркулирующих в крови больных вирусом гепатита В, оказывают цитопролиферативное действие на культуры тканей [1].

В ряде работ [2-6] продемонстрировано повышение уровня продуктов пероксидного окисления липидов (ПОЛ) в крови больных ОВГ В, коррелирующее со степенью тяжести заболевания. В связи с этими наблюдениями авторы отводят ведущую роль в патогенезе синдрома цитолиза и гибели печеночных клеток при ОВГ В пероксидному окислению липидов, а в качестве патогенетической терапии предлагают препараты антиоксидантного действия. Следует отметить, что изменение содержания продуктов ПОЛ не обязательно означает изменение интенсивности перекисных процессов в липидах. Эти данные могут отражать изменение других характеристик липидов, например, изменение их количества, состава или окисляемости.

Ранее нами было показано [7,8], что накопление продуктов ПОЛ в сыворотке крови больных легкими и среднетяжелыми формами ОВГ В отражает не интенсивность перекисных реакций в липидах, а изменение содержания самих липидов, уровень которых закономерно повышается при переходе от легких к среднетяжелым и тяжелым формам заболевания [9-11]. Степень окисленности липидов при этих формах заболевания, напротив, снижается, а уровень антиокислительной активности (АОА) липидов повышается с нарастанием тяжести заболевания. Взаимосвязь между изменением скорости окислительных реакций в липидах, их составом и антиокислительными свойствами, т.е. физико-химическая система регуляции стационарного режима окислительных реакций в липидах сыворотки крови, у больных с легкой и среднетяжелой формой ОВГ В не нарушена. Изменение параметров ПОЛ при этом происходит за счет билирубина (БР), являющегося эффективным природным антиоксидантом [7]. Другими словами, поскольку интенсификации окислительных реакций в липидах в разгаре ОВГ В при неосложненных формах заболевания не происходит, для выяснения роли ПОЛ в патогенезе синдрома цитолиза необходимы дальнейшие исследования.

От неосложненных форм ОВГ В качественно отличаются тяжелые формы с энцефалопатией, развивающиеся в 0,5 – 1% случаев и представляющие собой одну из наиболее острых клинических проблем, связанных с этим заболеванием. В основе этого клинического синдрома, возникающего в результате углубления патологического процесса, лежит массивный некроз паренхимы печени. Причины развития этого тяжелого осложнения ОВГ В, быстро приводящего к летальному

исходу, во многом остаются неясными. Предполагают, что развитие коматогенных форм заболевания обусловлено массивностью инфицирующей дозы, высокой инфекционностью возбудителя (преобладание полноценных вирусных частиц) и сильным типом реакции иммуноцитов макроорганизма [1].

Поскольку процесс гибели клетки на каком-либо из этапов обязательно должен включать в себя пероксидное окисление ненасыщенных жирных кислот - универсальный фактор повреждения липидов мембран [12], параметры окислительных реакций в липидах при коматогенных формах ОВГ В должны подчиняться существенно иным, чем при неосложненных формах заболевания, закономерностям. Так, например, показано, что одновременно с резким увеличением продуктов ПОЛ в крови больных с энцефалопатией существенно снижено содержание общих липидов и, особенно, фосфолипидов [3,5,6,11].

Целью настоящей работы явилось изучение взаимосвязи параметров ПОЛ (уровня продуктов ПОЛ и антиокислительной активности липидов) с изменением состава липидов и клинико-биохимических печеночных проб в сыворотке крови больных тяжелыми неосложненными и осложненными печеночно-клеточной комой формами ОВГ В.

МЕТОДИКА. Обследовано 120 больных ОВГ В, разделенных на 2 группы. К первой группе отнесены 81 обследованный с ОВГ В различных форм тяжести с "классическим протеканием" в разгаре заболевания, вторую группу составили больные, находившиеся в различных стадиях печеночно-клеточной комы, также больные с тяжелым протеканием заболевания, не имевшие признаков энцефалопатии, но которые по ряду соображений, (см. ниже), составляют группу риска. Степень тяжести заболевания определяли на основании общепринятых клинических и клинико-биохимических показателей. Контрольную группу составили 116 практически здоровых лиц (группа 3). Липиды сыворотки крови экстрагировали по Фолчу [13]. Содержание первичных и вторичных продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов и диенкетонов - определяли спектрофотометрически [14]. Уровень АОА липидов определяли на модели термического окисления метилового эфира олеиновой кислоты [15]. Липидный состав исследовали методом тонкослойной хроматографии [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В таблице представлены изменения показателей обмена липидов и параметров ПОЛ, а также некоторых клинико-биохимических проб печени в сыворотке крови больных неосложненными и осложненными энцефалопатией формами ОВГ В. В группе 1 в сыворотке крови больных содержание продуктов ПОЛ закономерно снижалось, а уровень общих липидов и фосфолипидов, напротив, возрастал, с нарастанием степени тяжести заболевания. Совершенно иные закономерности выявлены при коматогенных формах заболевания (группа 2). Так содержание первичных продуктов ПОЛ - диеновых конъюгатов при тяжелой форме заболевания без энцефалопатии было снижено в 1,3 раза, в то время как у больных, находящихся в прекоме и коме, - повышено в 1,6 раза по сравнению с практически здоровыми донорами. Еще большие различия между тяжелой неосложненной формой ОВГ В и печеночно-клеточной комой выявлены при анализе содержания в сыворотке крови вторичных продуктов ПОЛ - диенкетонов, уровень которых по сравнению с контрольной группой был снижен в 1,9 раза в первом случае и резко повышен - во втором (в 2 и 2,8 раза в стадиях прекомы и комы соответственно).

Известно, что пероксидному окислению подвергаются в первую очередь фосфолипиды, содержащие в своем составе значительно больше ненасыщенных жирных кислот, чем нейтральные липиды. При интенсификации ПОЛ в липидах должна снижаться относительная концентрация фосфолипидов и повышаться количество трудноокисляемых фракций [15]. В этом плане интересно было проследить за изменением отдельных липидных фракций, в частности, за изменением содержания фосфолипидов и холестерина в сыворотке крови больных ОВГ В.

Содержание общих липидов и фосфолипидов в сыворотке крови больных 1-й группы повышалось с нарастанием тяжести ОВГ В, достигая очень больших величин у больных тяжелой неосложненной формой ОВГ В (соответственно в 1,9 и 2,2 раза выше, чем в контрольной группе). У больных с энцефалопатией, напротив, эти показатели снижались (соответственно в 1,8 и 4,6 раза по сравнению с тяжелой формой заболевания). Выраженное снижение содержания липидов и особенно легкоокисляемых фосфолипидов при коматозных формах ОВГ В может быть связано как с усиленным их расходом в реакциях пероксидного окисления, так и с усиленным их гидролизом фосфолипазами. На активацию фосфолипаз у больных ОВГ В, находящихся в состоянии печеночно-клеточной комы, указывает и показанное в ряде работ [2,3,11] накопление в крови свободных жирных кислот. Известно, что пероксидный и фосфолипазный механизм повреждения липидов тесно взаимосвязаны. Окисленные фосфолипиды легче подвергаются гидролизу фосфолипазами, а фосфолипазы, в свою очередь, нарушая целостность липидного бислоя мембран, делают липиды более доступными для свободнорадикального окисления [12].

Соотношение фосфолипиды/холестерин, также тесно связанное с интенсивностью реакций ПОЛ, у больных группы 1 возрастало с нарастанием тяжести заболевания. При тяжелой форме ОВГ В этот показатель увеличивался в 2,9 раза по сравнению с контролем, в то время как в группе 2 происходило его резкое снижение по сравнению с тяжелой формой – в 3,7 и 5,9 раза соответственно в стадиях прекомы и комы.

Однонаправленные изменения в сравниваемых группах выявлены лишь при изучении уровня АОА липидов сыворотки крови – этот показатель повышался с нарастанием степени тяжести заболевания при неосложненных формах ОВГ В и был еще более высок при печеночно-клеточной коме (см. табл.).

Как было показано ранее [15], изменение АОА липидов взаимосвязано с изменением липидного состава, при повышении АОА липидов должна повышаться относительная концентрация легкоокисляющихся фосфолипидов. Обогащение липидов легкоокисляющимися фракциями рассматривается в данном случае как система регуляции, обеспечивающая стационарность процессов ПОЛ.

Из данных, представленных на рис. 1 и 2 и в таблице, можно видеть, что повышение АОА липидов и снижение уровня продуктов ПОЛ при тяжелой неосложненной форме ОВГ В происходит параллельно с возрастанием содержания легкоокисляемых фосфолипидов. Между уровнем АОА липидов сыворотки крови и содержанием продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов выявлена статистически значимая обратная корреляция ($r=-0,84$) (рис. 3). Между относительным содержанием фосфолипидов в общих липидах сыворотки крови и уровнем диеновых конъюгатов существует обратная корреляция ($r=-0,69$), а

Таблица. Изменение показателей пероксидного окисления липидов и клинико-биохимических проб печени в сыворотке крови больных легкими, среднетяжелыми, тяжелыми и коматогенными формами ОВГ В.

Группы обследованных (в скобках указано число обследованных)		Общие липиды (мг/мл)	Фосфолипиды (мг/мл)	Фосфолипиды/Холестерин	Диеновые конъюгаты (нмоль/мг липидов)	Диенкетонны (нмоль/мг липидов)	АОА (час·мл/г)	Билирубин общий (мкмоль/л)	Билирубин свободный (мкмоль/л)	АлАТ (ммоль/ч·л)
	Практически здоровые лица (116)	5,9±0,2	0,81±0,06	1,9±0,2	23,1±0,5	5,18±0,12	-1,52±0,25	9±4	6±4	0,4 ±0,3
Группа 1	ОВГ В, легкая форма (15)	6,6±0,3	0,7±0,13	1,8±0,1	31,5±3,1	8,53±0,50	-2,41±0,27	72±9	34±5	6,6±0,3
	ОВГ В, среднетяжелая форма (32)	8,1±0,4	1,06±0,11	2,9±0,2	24,7±1,4	3,93 ±0,47	-1,24±0,13	160±12	62±6	7,1±0,4
	ОВГ В, тяжелая форма (34)	11,0±0,7	1,32±0,07	4,1±0,3	17,4±1,1	2,69±0,20	-0,08±0,18	288 ±19	73±6	7,9±0,3
Группа 2	ОВГ В, очень тяжелая форма (11)	7,9±0,4	1,10±0,21	1,6±0,1	34,9±1,4	5,73±0,37	-0,03±0,32	302±39	76±13	6,6±0,3
	ОВГ В, прекома (18)	6,4±0,2	0,80±0,14	1,1±0,2	37,9±2,0	10,43±0,61	+0,20±0,26	304±41	89±16	6,1±0,3
	ОВГ В, кома (21)	6,6±0,3	0,24±0,03	0,7±0,1	34,2±1,5	14,31±0,68	+0,29±0,23	368±23	102±7	3,9±0,4

между фосфолипидами и АОА липидов - прямая корреляция ($r=0,72$). Полученные данные свидетельствуют о том, что физико-химическая система регуляции стационарности режима ПОЛ при тяжелой неосложненной форме ОВГ В, как и при более легких формах заболевания, не нарушена.

Существенно иные взаимосвязи выявлены у больных 2-й группы с энцефалопатией. Если у больных, находящихся в стадии прекомы, никакой значимой корреляции между содержанием диеновых конъюгатов, фосфолипидов и АОА липидов не обнаруживается, то в стадии комы между уровнями диеновых конъюгатов и АОА липидов, так же как и между относительным содержанием фосфолипидов в липидах и уровнем диеновых конъюгатов, выявляется прямая корреляция ($r_1=0,76$ и $r_2=0,67$ соответственно). То есть физико-химическая система регуляции стационарности режима ПОЛ при коматозных формах ОВГ В нарушена, накопление продуктов ПОЛ, в отличие от неосложненных

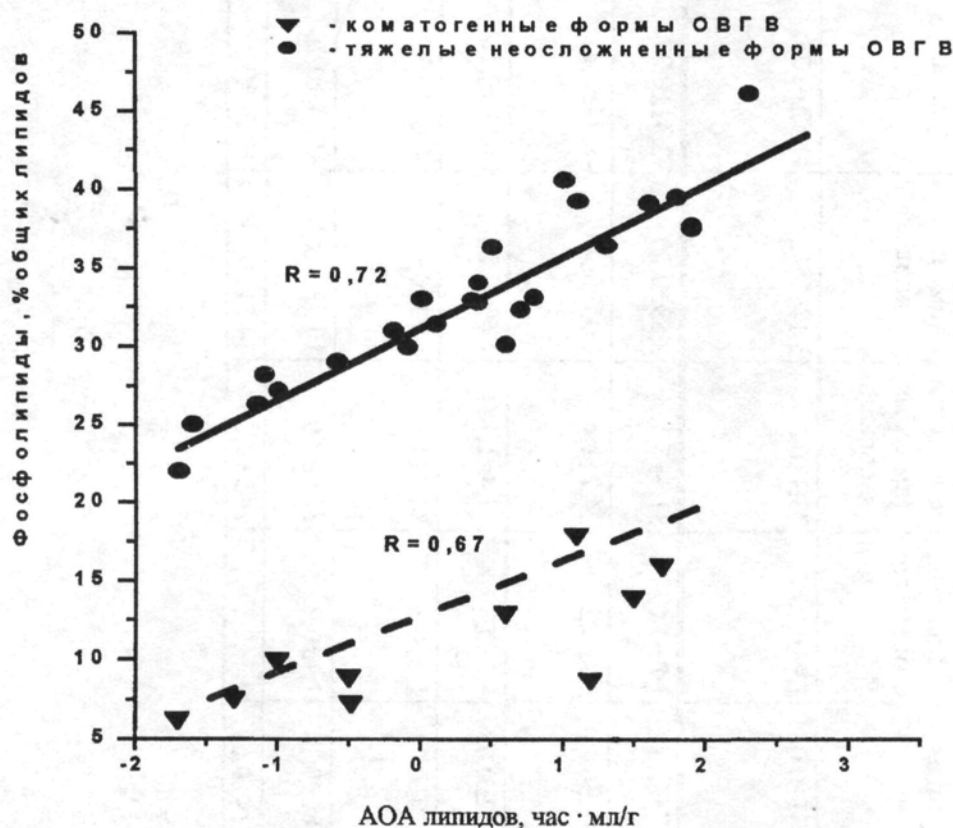


Рисунок 1.

Взаимосвязь между уровнем антиокислительной активности и содержанием фосфолипидов в липидах сыворотки крови больных тяжелыми неосложненными и осложненными печеночной комой формами ОВГ В.

форм заболевания, происходит не за счет повышенного содержания липидов в сыворотке крови, а в связи с усилением реакций свободнорадикального окисления в липидах. Нарушение стационарности ПОЛ при этом может быть как причиной, так и следствием некроза клеток печени больных. Одновременное повышение уровней продуктов ПОЛ и АОА липидов можно объяснить, по-видимому, прогрессирующим аутолизом печеночной паренхимы с массивным выходом в

кровь продуктов распада гепатоцитов, в том числе и продуктов свободнорадикального окисления фосфолипидов мембран.

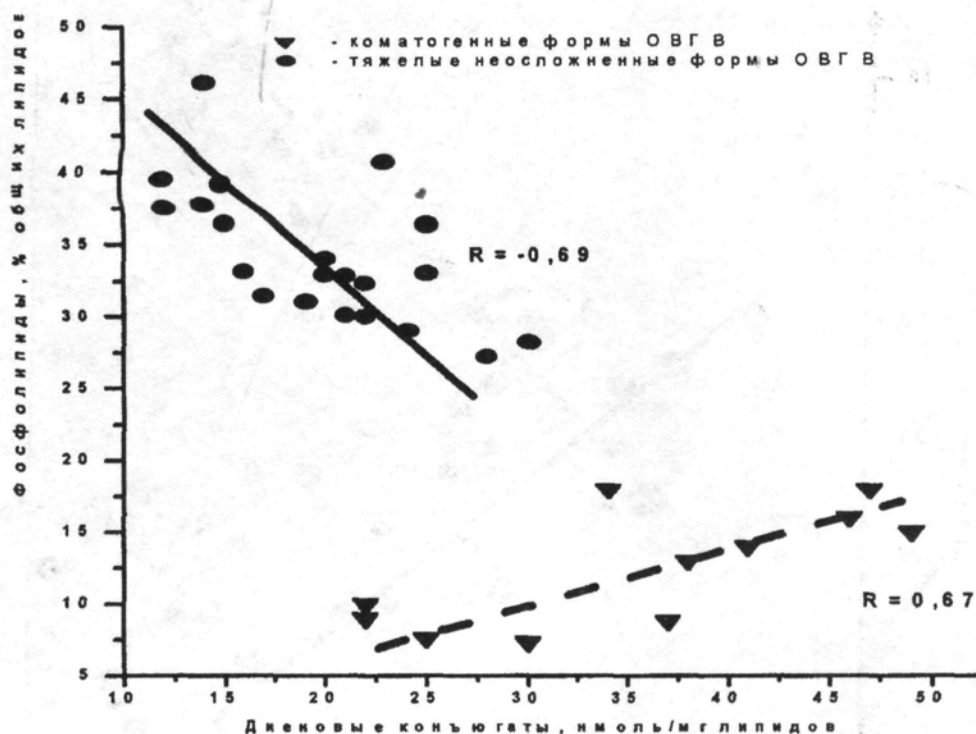


Рисунок 2

Взаимосвязь между содержанием диеновых конъюгатов и фосфолипидов в липидах сыворотки крови больных тяжелыми неосложненными и осложненными печеночной комой формами ОВГ В.

Среди обследованного контингента больных была выделена группа из 11 человек, которую мы условно обозначили как “больные очень тяжелой формой ОВГ В”. Хотя эти больные и не имели признаков энцефалопатии, основные взаимосвязи между параметрами ПОЛ у них были такими же, как у больных, находившихся в прекоматозном состоянии. По сравнению с группой больных тяжелой неосложненной формой, содержание диеновых конъюгатов и диенкетонов в липидах у них повышалось более чем в 2 раза, а фосфолипидов снижалось в 2,5 раза (см. таблицу). То есть в данном случае, как и при коматогенных формах заболевания, имеет место усиление реакций ПОЛ, что свидетельствует, по-видимому, об опасных тенденциях в развитии патологического процесса. В изменении рутинных клинико-биохимических показателей при этом прослеживалась только тенденция к некоторому снижению активности АлАТ. При использовании в качестве дополнительного критерия показателей ПОЛ клиницист мог бы обратить особое внимание на данных больных, которые, видимо, составляют группу риска в плане развития печеночно-клеточной недостаточности, и рекомендовать им более интенсивную терапию. Настороженность должно, на наш взгляд, вызывать одновременное повышение содержания билирубина и продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов и диенкетонов – в сыворотке крови больных тяжелыми формами ОВГ В.

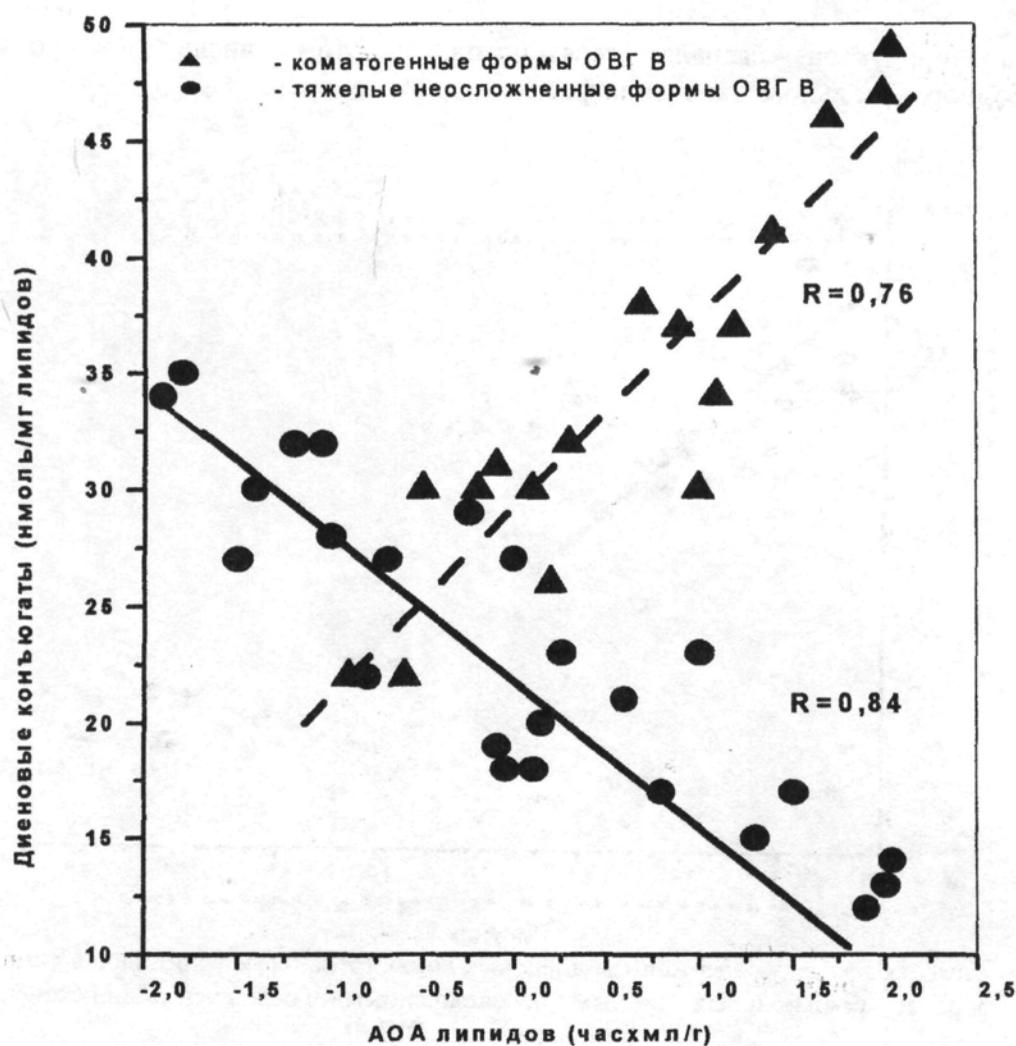


Рисунок 3

Взаимосвязь между содержанием диеновых конъюгатов и уровнем антиокислительной активности липидов в сыворотке крови больных тяжелыми неосложненными и осложненными печеночной комой формами ОВГ В.

Как видно из рис. 4 и 5, при тяжелых неосложненных формах ОВГ В (как и при более легких формах заболевания) существует обратная корреляция ($r = -0,73$) между содержанием диеновых конъюгатов и общего билирубина и прямая корреляция ($r = 0,65$) между уровнем АОА липидов и липидорастворимого свободного билирубина. Таким образом, изменение параметров ПОЛ при тяжелой форме ОВГ В (как и при более легких формах) может, по-видимому, обуславливаться антиоксидантными свойствами билирубина. В стадии прекомы какая-либо взаимосвязь между содержанием продуктов ПОЛ и содержанием общего билирубина в крови больных отсутствует. При развитии коматозного состояния у больных нами была выявлена прямая корреляция как между содержанием диеновых конъюгатов и билирубина, так и между уровнями АОА липидов и билирубина ($r_1 = 0,88$ и $r_2 = 0,58$ соответственно, см. рис. 4, 5).

Закономерно возникает вопрос: почему билирубин «не справляется» со своими антиоксидантными функциями при печеночно-клеточной коме. Несомненно, билирубин способен непосредственно реагировать со свободными

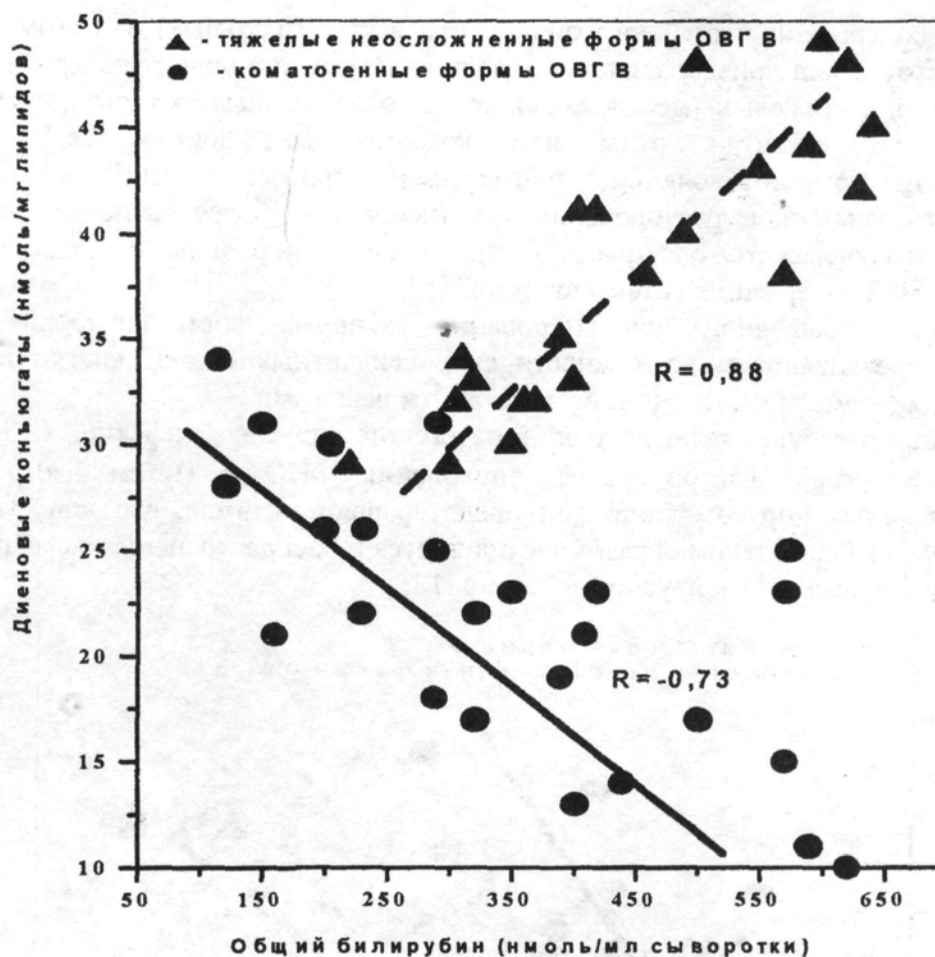


Рисунок 4

Взаимосвязь между содержанием диеновых конъюгатов и билирубина в сыворотке крови больных тяжелыми неосложненными и осложненными печеночной комой формами ОВГ В.

радикалами, однако, его антиокислительные потенции *in vivo*, непосредственно в тканях, в значительной степени могут и не быть реализованы вследствие множества причин. Как известно, захват билирубина, его конъюгация с глюкуроновой кислотой и экскреция в желчные протоки является активным процессом, а концентрация билирубина в гепатоцитах выше, чем в крови [1]. При коматогенных формах ОВГ В происходят грубые нарушения энергетического обмена в клетках печени, в связи с чем захват билирубина и его конъюгация становятся невозможными, о чем свидетельствует прогрессирующее нарастание уровня неконъюгированного билирубина в крови. Концентрация билирубина в гепатоцитах при этом может быть недостаточно высокой, чтобы он мог оказать существенное влияние на интенсивность протекания процессов ПОЛ в мембранах. При определении роли билирубина в возрастании АОА липидов у обследованных нами больных при переходе от тяжелых неосложненных форм ОВГ В к печеночно-клеточной коме с помощью расчетного метода, примененного нами ранее [6], установлено, что наблюдаемое возрастание уровня АОА липидов оказывается меньшим, чем ожидаемое (т.е. соответствующее имеющемуся

увеличению содержания свободного билирубина в крови больных). Об этом же свидетельствует и вид кривых зависимости уровня АОА липидов от содержания билирубина при тяжелых неосложненных и осложненных комой формах заболевания. В связи с этим при коматогенных формах ОВГ В, характеризующихся интенсивным протеканием процессов ПОЛ, можно предположить усиленное расходование антиоксидантов, более активных, чем билирубин. Это согласуется с данными о снижении в крови больных с печеночно-клеточной комой содержания витаминов Е и К [17].

Причины избыточного продуцирования активных форм кислорода в количестве, превышающем возможности антиоксидантных систем клетки при коматогенных формах ОВГ В, во многом остаются неясными.

Показано, что существенную роль в патогенезе вирусных инфекций (в том числе ОВГ В) играет фактор некроза опухолей- α (ФНО- α). Путем быстрого лизиса зараженных вирусом клеток он предотвращает оптимальную вирусную репликацию, уменьшая таким образом выход вируса и распространение инфекции и осуществляя прямое антивирусное действие [18].

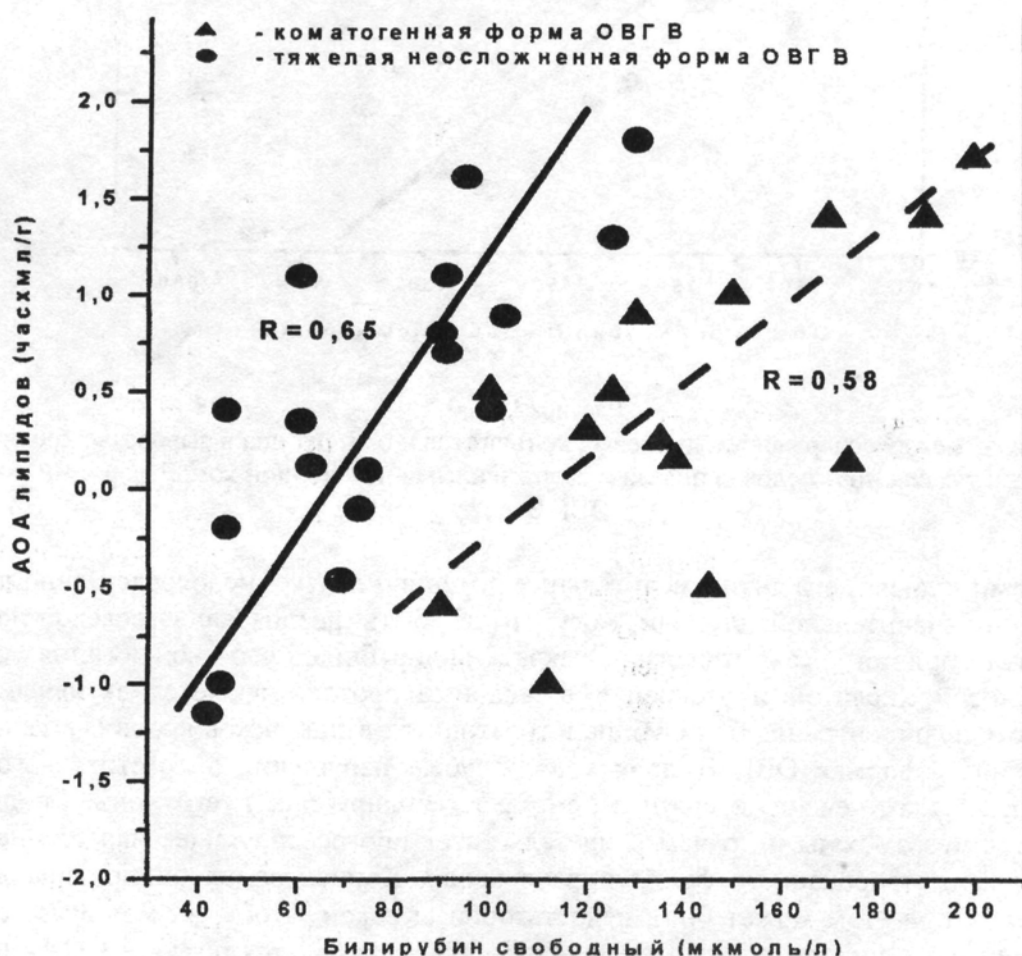


Рисунок 5

Взаимосвязь между уровнем антиокислительной активности липидов и содержанием билирубина в сыворотке крови больных тяжелыми неосложненными и осложненными печеночной комой формами ОВГ В.

В интактной печени очень мало рецепторов ФНО- α . При заболеваниях печени происходит выраженное повышение экспрессии рецепторов ФНО- α на гепатоцитах, что делает эти клетки повышено чувствительными к множественным эффектам этого цитокина. В дополнение к мембранным проявлениям были найдены и цитоплазматические проявления, подтверждающие активный синтез рецепторов или интернализацию рецепторов и их лигандов [19].

В работах [20-22] показано, что в отличие от тяжелых неосложненных форм ОВГ В, у пациентов с коматогенными формами значительно повышены содержание и стимулированная *in vitro* липополисахаридом продукция ФНО- α . Авторы предполагают, что ФНО- α может быть ответственен за ряд клинических симптомов, которые отличают коматогенный гепатит от тяжелых форм ОВГ В. Коматогенные формы ОВГ В связаны с высокой летальностью, однако, известно, что при этом происходит чрезвычайно быстрая элиминация возбудителя. У выживших больных, в отличие от больных с вялотекущими, затяжными формами заболевания, не развиваются хронические болезни печени.

Известно, что цитокины и, в частности, ФНО- α , обладает мощным прооксидантным действием [23,24]. Важную роль в патогенезе коматогенных форм ОВГ В может играть и индукция ФНО- α экспрессии фосфолипазы A_2 [25]. Можно предположить, что при коматогенных формах ОВГ В интенсификация ПОЛ связана с усиленной продукцией ФНО- α и повышенной экспрессией рецепторов ФНО- α на гепатоцитах.

Таким образом, в настоящей работе обнаружено качественное отличие коматогенных форм ОВГ В от неосложненных форм этого заболевания, состоящее в том, что накопление продуктов ПОЛ в крови больных с энцефалопатией является результатом свободнорадикального окисления липидов и происходит одновременно с разбалансировкой систем, регулирующих интенсивность ПОЛ. Среди контингента больных определена группа риска в плане опасности развития острой печеночно-клеточной недостаточности. Проведенное исследование нарушений регуляции стационарного режима реакций ПОЛ при коматогенных формах ОВГ В может оказаться полезным как для понимания причин развития массивного некроза печени, так и для прогнозирования хода заболевания с целью избежания возможных тяжелых осложнений, а также для выработке новых патогенетических методов терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блюгер А. Ф. (ред.) Основы гепатологии (1975) Рига: Зинатне.
2. Suematsu T., Kamada T., Ane H et al. (1977) Clin. Chim. Acta, 79, 267-270.
3. Нусевич Н.И., Учайкин В. Ф., Молева Т.П. (1978) Педиатрия, N 6, 44-48.
4. Логинов А.С., Джалилов К.Д., Ерин Е.Н. (1986) Бюлл. экспер. биол. мед. N2, 26-28.
5. Olinescu R., Alexandrescu R., Militaru M. (1990) Med Intern., 28, 323-328.
6. Пак С.Г., Никитин Е.В. (1991) Клини. медицина. 69, N 9, 54 - 57.
7. Блюгер А. Ф., Дудник Л.Б., Майоре А.Я., И.Э. Миезе (1985) Бюлл. экспер. биол. мед. N2, 166-168.

8. Блюгер А.Ф., Дудник Л.Б., Майоре А.Я., Ноздрунова Н.А., Миеше И.Э. (1985) *Вопр. мед. химии*, N5, 35-37.
9. Бычков В.И. (1973) Матер. IV Всес. конф. по клин. биох., морфол. и иммунол. инф. болезней. Рига: РМИ, с.121-122.
10. Левина Л.Д., Зуева В.В., Михась Н.К. (1977) Матер. V Всес. конф. по клин. биох., морфол. и иммунол. инф. болезней. Рига: РМИ, с.75-76.
11. Нисевич Н.И., Марчук Г.И., Зубикова И.И. и др. (1981) Математическое моделирование вирусного гепатита. М.: Наука.
12. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. (1972) Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. – М.: Наука.
13. Folch J., Lees M., Sloan-Stanley G.H. (1957) *J. Biol. Chem.*, **39**, 111-126.
14. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. (1977) В кн. *Современные методы в биохимии*. М., с. 63-64.
15. Бурлакова Е. Б., Алесенко А.В., Пальмина Н.П. и др. (1975) Биоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте. М.: Наука.
16. Леменовская А.Ф., Коев А.М., Перевощикова К.А. и др. (1976) *Биохимия*, **41**, 1000-1003.
17. Yoshicawa T., Tacemura S., Kondo M. (1982) *Acta Vitaminol. Enzymol.*, **4**, 311-318.
18. Aderka D., Levo Y. (1988) *Med. Hypotheses*, **27**, N 3, 193-196.
19. Volpes R., van den Oord J.J., De Vos R., Desmet V.J. (1992) *J. Hepatol.* **14**, N 2-3, 361-369.
20. de la Mata M., Meager A., Rolando N., Daniels H.M., Nouri-Aria K.T., Goka A.K., Eddleston A.L., Alexander G.J., Williams R. (1990) *Clin. Exp. Immunol.* **82**, 479-484.
21. Missale G., Ferrari C., Fiaccadori F. (1995) *Ann. Ital. Med. Int.*, **10**, N 1, 14-18.
22. Iwai H., Nagaki M., Naito T., Ishiki Y., Murakami N., Sugihara J., Muto Y., Moriwaki H. (1998) *Crit. Care. Med.*, **26**, N 5, 873-876.
23. Fiers W. (1991) *FEBS Letters*, **285**, 199-212.
24. Schwarz K.B. (1996) *Free Radic Biol Med*, **21**(5), 641-649
25. Vadas P., Taylor T.E., Chimsuku L., Goldring D., Stefanski E., Pruzanski W., Molyneux M.E. (1993) *Am J. Trop. Med. Hyg.*, **49**, 455-449.

Поступила 9.03.00

**INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION AND ITS DEPENDENCE ON THE
COMPOSITION AND ANTIOXIDATIVE PROPERTIES OF LIPIDS IN PATIENTS
WITH A SEVERE AND COMATOGENOUS COURSE OF ACUTE VIRAL
HEPATITIS B**

L.B. DUDNIK¹, L. M. VIKSNA², A. J. MAJORE²

¹N.M Emanuel Institute of Biochemical Physics Russian Academy of Sciences, 4 Kosygin str,
Moscow 117977 RUSSIA, FAX: 7(095)137-41-01
e-mail: lbd@sky.chph.ras.ru

²Infectology center of Latvia, Linezera str. 3, Riga, LV - 1006, LATVIA.
Fax: (+371) 2524069, e-mail: infectology@customers.telia.lv

81 patients of acute viral hepatitis B (AVHB) without symptoms of acute hepatic encephalopathy, 39 AVHB patients with such symptoms and 115 age and sex match healthy controls were biochemically and clinically investigated. Besides usual biochemical analyses, some special parameters such as interrelationship between the patterns of lipid peroxidation (LPO) (conjugated dienes and ketodienes and the lipid antioxidant activity) and alterations in lipid composition (content of total lipids, phospholipids and cholesterol) were studied in blood serum.

Concentration of LPO products in patients with mild, moderate and severe AVHB without symptoms of encephalopathy was found to be significantly lower than in controls. Relative content of phospholipids in the total lipid fraction as well as antioxidant activity of lipids were elevated, while relative content of cholesterol and level of lipid oxidation were lowered. Increasing of antioxidant activity and decreasing of LPO products coincides with the severity of disease.

Intensification of LPO occurs only in patients with symptoms of acute hepatic encephalopathy (in coma and precoma). High levels of LPO products and low levels of total phospholipids in blood serum were found in these patients. The persistence of a high level of peroxides in AVHB suggests the existence of severe, irreversible lesions. Among the patients a risk for the development of severe outcome was found. We suppose that the parameters of oxidative stress may be useful as early prognostic factor and that antioxidants may be a useful for the optimal therapy of comatogenous state of AVHB.

Key words: lipid peroxidation, bilirubin, lipid composition, lipid antioxidant activity, conjugated dienes, ketodienes, acute viral hepatitis B, hepatic coma.