**UNIWERSYTET MEDYCZNY W BIAŁYMSTOKU**

**WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY Z ODDZIAŁEM MEDYCYNY LABORATORYJNEJ**

***Blanka Wolszczak-Biedrzycka***

AKTYWNOŚĆ I PROFIL IZOENZYMATYCZNY DEHYDROGENAZY ALKOHOLOWEJ

I DEHYDROGENAZY ALDEHYDOWEJ W SUROWICY CHORYCH ZE STŁUSZCZENIEM WĄTROBY

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych**

**Promotor: Dr hab. n. med. Wojciech Jelski**

**Zakład Diagnostyki Biochemicznej**

**Kierownik: Prof. dr hab. n. med. Maciej Szmitkowski**

**Białystok 2016**

**7. STRESZCZENIE**

 Stłuszczenie wątroby jest jedną z najczęściej występujących patologii wątroby. Udowodniono, że może posiadać podłoże zarówno alkoholowe jak i niealkoholowe. Metabolizm alkoholu etylowego w wątrobie odbywa się na drodze oksydacyjnej w wyniku działania układu dehydrogenazy alkoholowej (ADH), mikrosomalnego układu utleniania etanolu (MEOS) związanego z cytochromem P-450 oraz układu katalazy. Etanol jest metabolizowany głównie pod wpływem dehydrogenazy alkoholowej i dehydrogenazy aldehydowej (ALDH), których obecność wykazano w wątrobie. Oba te enzymy mogą brać udział w patogenezie zmian stłuszczeniowych w wątrobie oraz ulegać nadmiernemu uwalnianiu do krwi ze zmienionych chorobowo komórek wątroby.

 Celem niniejszej pracy było określenie aktywności całkowitej dehydrogenazy alkoholowej i jej izoenzymów oraz aktywności dehydrogenazy aldehydowej w surowicy krwi chorych na alkoholowe i niealkoholowe stłuszczenie wątroby oraz ocena przydatności diagnostycznej tych enzymów w diagnozowaniu w/w chorób wątroby.

 Badania objęły 38 pacjentów z alkoholowym stłuszczeniem wątroby i 40 pacjentów, u których rozpoznano niealkoholowe stłuszczenie wątroby. Grupę kontrolną stanowiło 80 osób zdrowych. Do oznaczania aktywności ADH I i II oraz ALDH zastosowano metodę spektrofluorymetryczną. Specyficznymi, fluorogennymi substratami były 4-metoksy-1-naftaldehyd dla klasy I i 6-metoksy-2-naftaladehyd dla klasy II ADH (redukcja) i ALDH (utlenianie). Całkowitą aktywność ADH oraz aktywność izoenzymów klasy III i IV mierzono przy pomocy metody spektrofotometrycznej.

 Stwierdzono wyższą całkowitą aktywność deydrogenazy alkoholowej i jej izoenzymów ADH I oraz ADH II w surowicy krwi pacjentów z alkoholowym i niealkoholowym stłuszczeniem wątroby spowodowaną uwalnianiem tego enzymu ze stłuszczeniowo zmienionych komórek wątroby Ponadto wyższa aktywność ADH II w surowicy krwi pacjentów z alkoholowym stłuszczeniem wątroby w porównaniu z pacjentami z NAFLD jest wynikiem uwalniania tego izoenzymu z toksycznie uszkodzonych przez alkohol hepatocytów i przemawia za alkoholową etiologią choroby. Wykazano również, że najwyższą przydatność diagnostyczną zarówno w alkoholowym i niealkoholowym stłuszczeniu wątroby wykazuje izoenzym klasy I ADH, co sugeruje możliwość jego zastosowania w diagnostyce stłuszczenia wątroby.

**SUMMARY**

Liver steatosis is one of the most common liver diseases. It has been proved, that its etiology may be alcoholic and non-alcoholic. Metabolism of ethanol in the liver is an oxidative process and is associated with the activity of alcohol dehydrogenase system (ADH), the microsomal ethanol oxidative system (MEOS) connected with cytochrome P-450 and catalase system. The main systems which are involved in metabolism of ethanol are alcohol dehydrogenase system and aldehyde dehydrogenase system (ALDH). Both are present in the liver, have a role in pathogenesis of fatty lesions and may be released in excessive amounts from the affected hepatocytes into the blood.

The aim of this study was to determine the activity of total alcohol dehydrogenase and its isoenzymes and aldehyde dehydrogenase in the serum of patients with alcohol and non-alcohol liver steatosis and evaluation of the diagnostic utility of these enzymes in the diagnosis of those diseases.

The study involved 38 patients with alcohol liver steatosis and 40 patients diagnosed with non-alcohol liver steatosis. The control group included 80 healthy people. In order to measure class I and II ADH isoenzymes and ALDH activity the spectrofluorometric method was employed. The class-specific and fluorogenic substrates were 4-methoxy-1-naphthaldehyde for class I and 6-methoxy-2-naphthaldehyde for class II ADH (reduction) and ALDH (oxidation). The total activity of ADH and activity of class III and IV alcohol dehydrogenase were measured by means of the spectrophotometric method.

The findings included higher activity of total alcohol dehydrogenase and its isoenzymes ADH I, ADH II in the serum of patients with alcohol and non-alcohol liver steatosis, which was due to the release of these enzymes from the hepatocytes affected by steatosis Moreover, higher activity of ADH II in the serum of patients with alcohol liver disease in comparison to patients with NAFLD is a result of this isoenzyme being released from alcohol damaged hepatocytes and supports the theory about alcohol etiology od the diseases. It was determined that ADH I showed the highest diagnostic utility in alcohol and non-alcohol liver steatosis, which suggests the possibility of using this isoenzyme in the diagnosis of liver steatosis.