

УДК 616.24-008.4-036.12:616.12-008.331.1:616.153.915:615.27

**ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ****Кірсанова М.П., Товт-Коршинська М.І., Зимокосова О.В.***Ужгородський національний університет, факультет післядипломної освіти, кафедра пульмонології та фтизіатрії з курсами інфекційних хвороб та дерматовенерології, м. Ужгород*

**РЕЗЮМЕ:** обстежено тридцять хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у поєднанні з артеріальною гіпертензією (АГ), що отримували базисну терапію, п'ятнадцятьом з них додатково було призначено метаболічний препарат «Вазонат». При застосуванні метаболічного препарату впродовж 30 днів спостерігалось зниження рівня продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і підвищення активності ферментів антиоксидантного захисту (АОЗ), порівняно з хворими, що отримували тільки базисну терапію.

**Ключові слова:** хронічне обструктивне захворювання легень, артеріальна гіпертензія, перекисне окиснення ліпідів, метаболічна терапія

**Вступ.** Процеси вільнорадикального окиснення займають суттєве місце у генезі і перебігу багатьох захворювань, у тому числі і при ХОЗЛ [1, 7, 8, 9, 14]. Згідно з сучасними даними, в основі патофізіології незворотньої обструкції дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ є хронічний запальний процес, що супроводжується значним підвищенням активності процесів ПОЛ біологічних мембран клітин і тісно пов'язаний з клінічними особливостями перебігу захворювання [1, 2, 7]. При поєднанні з серцево-судинною патологією зміни у системі ПОЛ більш виражені, що відображає швидкість прогресування патологічного процесу та є одним із важливих механізмів у виникненні ускладнень і рецидивів хвороби [8, 10, 12].

Однією з умов досягнення стійкої ремісії захворювання є прагнення організму утримувати антиоксидантну рівновагу, а при застосуванні тільки базисної терапії забезпечити антиоксидантний гомеостаз важко. Оскільки в умовах хронічної гіпоксемії активація ПОЛ може мати вторинний характер і відбуватися на тлі виснаження ендогенних резервів [3, 5], базисний підхід у лікуванні потрібно доповнювати препаратами, дія яких могла би бути спрямована на стимуляцію ослаблених резервів організму.

Доцільним для корекції дисбалансу у системі ПОЛ-АОЗ при ХОЗЛ із супутньою АГ є використання у комплексі лікування метаболічних препаратів, що є метаболітами організму або ж за хімічною структурою близькі до метаболітів і здійснюють свій антиоксидантний вплив переважно за рахунок пригнічення гідроксильних радикалів. Із цих позицій звертає на себе увагу препарат «Вазонат», діючою речовиною якого є аналог попередника карнітину (мельдонію дигідрат). Мелдоніум, знижуючи рівень карнітину у плазмі крові, підсилює синтез його попередника – гамма-бутиробетайну, який сприяє зв'язуванню вільних радикалів. Разом із тим, препарати даної групи не є ефективними у всіх хворих на ХОЗЛ і АГ, що

може бути зв'язаним зі станом ПОЛ-АОЗ у цих хворих [11, 14, 15, 16]. Тому, актуальним є подальше вивчення клінічної ефективності метаболічних препаратів, зокрема препарату «Вазонат», у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з АГ в залежності від показників вільнорадикального окиснення і ферментів антиоксидантного захисту.

**Мета дослідження.** Вивчити клінічну ефективність метаболічного препарату «Вазонат» залежно від показників антиоксидантної системи і жирнокислотного обміну у хворих на ХОЗЛ із супутньою АГ на фоні базисної терапії.

**Матеріали та методи.** У дослідження включено 30 хворих на ХОЗЛ віком 52-69 р., з них 13 жінок і 17 чоловіків. За верифікаційними критеріями обстежені були розподілені на 3 групи: I група – 15 пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ II ст. і АГ II ст., що у комбінації з базисною терапією приймали «Вазонат»; II група – 15 пацієнтів із поєднанням ХОЗЛ II ст. і АГ II ст. на фоні прийому базисної терапії; III група (контроль) – 11 відносно здорових людей (без АГ і ХОЗЛ) аналогічного віку і статі. Середній вік обстежених I і II гр. відповідно (58,09±1,46) – (60,13±1,09) року. Діагноз встановлювався на підставі клініко-рентгенологічних, лабораторних та функціональних даних згідно з наказом МОЗ України за № 128 від 19.03.2007 р. Із дослідження виключалися особи з кровохарканням, підвищенням температури тіла більше 38 °С, ознаками гнійного ендобронхіту, туберкульозом в анамнезі, супутньою патологією ендокринної системи, серцевою недостатністю III стадії, легеневою недостатністю вище II стадії, патологією нирок, печінки, вторинними формами артеріальної гіпертензії та обстежувані, що застосовували у лікуванні нестероїдні протизапальні препарати. Верифікацію артеріальної гіпертензії проводили на основі критеріїв, рекомендованих Українським товариством кардіологів (2004 рік) і Європейським товариством кардіологів (ESC)/Європейським товариством артеріальної гіпертензії (ESH) [13]. Крім зага-

льноприйнятих клінічних, біохімічних та інструментальних обстежень хворим додатково визначали показники активності перекисного окиснення ліпідів за допомогою біохімічних методів – вміст дієнових кон'югат (ДК) і малонового диальдегіду (МДА) за загальноприйнятими методиками Плацера і Тімірбулатова. Ефективність системи антиоксидантного захисту оцінювали за змінами трьох антиоксидантних ферментів – каталази (КАТ), супероксиддисмутази (СОД) і церулоплазміну (ЦП) [6]. Рівень насичених, мононенасичених і поліненасичених жирних кислот (НЖК, МНЖК, ПНЖК) у плазмі, та мембранах еритроцитів визначався методом газорідної хроматографії. Фракційний склад ЖК представлений такими вищими кислотами: С14:0 – міристиною, С15:0 – пентадекановою, С16:0 – пальмітиною, С16:1 – пальмітоолеїною, С18:1 – олеїною, С18:3 – α-ліноленою, С20:3 – дигомо-γ-ліноленою, С20:5 – ейкозапентаєною, С20:4 – арахідоною, С22:5 – докозапентаєною. Статистична обробка одержаних результатів проводилася з використанням програми Microsoft Excel. Використовувався метод Стьюдента.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Проведене дослідження показало, що у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з АГ фоні проведення базисної терапії мала місце активація процесів вільноради-

кального окиснення (табл. 1). Слід відмітити, що захворювання органів дихання у хворих були у стадії стійкої та нестійкої ремісії. У II групі спостерігалось вірогідне підвищення показників ДК і МДА. Такі зміни є наслідком оксидативного стресу у хворих з поєднаною патологією. Окрім вказаних змін у даній групі було виявлено вірогідне зниження активності КАТ, СОД при незмінному рівні ЦП, що свідчить про неадекватне реагування організму на стрес. Тобто, не зважаючи на прийом базисної терапії, відмічається пригнічення активності ферментів антиоксидантного захисту поряд із підвищеною активністю вільнорадикальних процесів. Описані зміни можуть бути однією із причин подальших частих рецидивів захворювання.

На 30-ий день лікування препаратом «Вазонат» відзначено підвищення ( $p < 0,05$ ) активності СОД і ЦП – основних сироваткових антиоксидантів, порівняно з групою базисного лікування. У групі, що приймала метаболічну терапію, при порівнянні з II групою обстежених, вірогідно нижчими були рівні МДА. Зміни вказаних вище показників у бік поліпшення антиоксидантного захисту у хворих I групи вказують на антиоксидантний вплив препарату «Вазонат» у хворих на ХОЗЛ із АГ, що в подальшому може мати позитивне клінічне значення.

Таблиця 1

Показники оксидантно-антиоксидантного статусу у досліджуваних групах через 1 місяць лікування

Показник	I група («Вазонат» (n = 15)	II група (базисна терапія) (n = 15)	III група (контроль) (n = 11)
	M±m		
Дієнові кон'югати, ум.од/ мл	2,10±0,11	2,38±0,14*	1,57±0,30
Малоновий диальдегід, мкмоль/мл	7,84±0,496**	10,08±1,00*	7,50±0,71
Активність каталази, ум. од.	7,52±0,45*	8,81±0,47*	13,50±1,50
Активність супероксиддисмутази, ум. од.	1996±158**	1521±176*	2138±473
Активність церулоплазміну, ммоль/л	1,99±0,07**	1,79±0,02	1,75±0,99

Примітка: \* – вірогідна відмінність ( $p < 0,05$ ) показників порівняно з контрольною групою. \*\* – вірогідна відмінність показників між I і II групами.

Результати аналізу жирнокислотного складу плазми крові і мембран еритроцитів хворих на ХОЗЛ після застосування метаболічної терапії наведені у табл. 2. При порівнянні спектра жирних кислот контрольної групи та обстежуваних осіб II групи на фоні прийому базисної терапії у плазмі крові та мембранах еритроцитів було виявлено статистично значимий більш високий рівень різних фракцій ЖК, що вказує на активацію процесів перекисного окиснення ліпідів у хворих на ХОЗЛ із АГ і включення ряду захисних компенсаторних механізмів організму для нормалізації фізіологічної стабільності мембранних структур [4].

Після застосування препарату «Вазонат» протягом одного місяця у хворих I групи було зафіксовано вірогідне підвищення показників міристинової кислоти у плазмі і мембранах еритроцитів порівняно з групою, що отримувала тільки базисну терапію. Дана кислота є маркером функціональної активності системи антиоксидантного захисту, основна функція якої спрямована на гальмування процесів ліпідної пероксидації. Такі зміни свідчать про зниження активності процесів перекисного окиснення ліпідів. При цьому змін у співвідношенні НЖК, МНЖК, ПНЖК в плазмі і формених елементах крові, при порівнянні з групою базисної терапії, не було виявлено.

Вплив препарату «Вазонат» на жирнокислотний склад плазми крові і мембран еритроцитів (M±m)

Назва ЖК	I група («Вазонат» (n = 15)	II група (базисна терапія) (n = 15)	III група (контроль) (n = 11)
ПЛАЗМА (%)			
M±m			
14:0	40,50±8,82* **	20,50±2,89*	14,33 ± 1,09
15:0	6,77±1,73	8,49±2,01*	4,28 ± 0,39
16:0	577,33±80,79	582,39±68,09	452,17±42,04
16:1	63,08±16,16*	68,58±9,40*	24,33±1,63
18:1ol	444,08±46,63*	499,42±46,10*	320,83±40,52
α-18:3	4,99±0,56	4,80±0,40	3,03±0,39
γ -20:3	40,58±6,05*	36,99±5,61*	19,67±1,73
20:4	198,08±22,54*	189,08±20,01*	142,67±10,58
20:5	8,11±1,72*	8,43±1,66*	17,67±2,04
22:05	8,70±1,45	9,70±0,84	8,47±0,77
ЕРИТРОЦИТИ (%)			
14:0	19,98±1,83* **	14,0±1,11*	10,52±0,75
15:0	3,05±0,90	2,58±0,21	2,30±0,14
16:0	306,92±32,68*	281,75±11,02*	253,33±8,79
16:1	15,73±3,85*	15,12±2,07*	4,37±0,36
18:1ol	202,42±25,29*	187,50±12,27*	147,33±10,32
α-18:3	1,23±0,23*	1,13±0,12*	0,33±0,16
γ -20:3	22,00±2,57*	20,84±2,33*	13,95±2,12
20:4	185,00±13,11	169,00±9,34	150,83±20,35
20:5	5,18±0,80*	5,26±1,11*	8,48±0,90
22:05	18,16±2,21	18,63±1,89	18,65±3,14

Примітка: \* – вірогідна відмінність ( $p < 0,05$ ) показників порівняно з контрольною групою. \*\* – вірогідна відмінність показників між I і II групами.

**Висновки.** На фоні прийому тільки базисної терапії хворими на ХОЗЛ у поєднанні з АГ спостерігався дисбаланс у системі ПОЛ-АОС. Прийом метаболічного препарату «Вазонат» на фоні базисної терапії супроводжувався зниженням

рівня вторинного продукту метаболізму ПОЛ – МДА ( $p < 0,05$ ) і підвищенням активності системи антиоксидантного захисту – СОД, ЦП ( $p < 0,05$ ), що в подальшому може мати позитивне клінічне значення.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Вострикова Е.А. Изменение перекисного окисления липидов при бронхиальной обструкции / Е.А. Вострикова, О.В. Кузнецова, И.Т. Ветлаева и др. // Пульмонология. — 2006. — № 1. — С. 64—67.
2. Висотюк Л. Флуїмуцил — антибіотик ІТ: можливості антиоксидантної терапії при інфекційному загостренні хронічного обструктивного захворювання легень / Л. Висотюк, А. Громова // Лікарська справа. — 2006. — № 1—2. — С. 65—81.
3. Горчакова Н.О. Антиоксидантні засоби — необхідні компоненти комплексної фармакотерапії / Н.О. Горчакова, С.А. Олійник, К.Г. Гаркава та ін. // Фітотерапія в Україні. — 2000. — № 1. — С. 7—13.
4. Дудка П.Ф. Погляд на роль жирнокислотного гомеостатичного дисбалансу в патофізіології бронхообструктивних захворювань / П.Ф. Дудка, І.І. Сахарчук, Г.Б. Афоніна та ін. // Український пульмонологічний журнал. — 2002. — № 2. — С. 63—64.
5. Єлісеєва О.П. Стратегія і тактика антиоксидантного захисту у клініці внутрішніх хвороб / О.П. Єлісеєва, М.Ф. Тимочко, О.О. Абрамович та ін. // Укр. мед. часопис. — 2003. — № 3 (35). — С. 92—99.
6. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В.С. Камышников // Справочник: в 2 т. Т. 2. — 2-е изд. — Мн.: Интерпрессервис, 2003. — 463 с.
7. Масік Н.П. Роль перикисного окиснення ліпідів у патогенезі системних проявів у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / Н.П. Масік // Biomedical and Biosocial Anthropology. — 2008. — №10. — С. 17—21.
8. Мхитарян Л.С. Состояние свободнорадикальных окислительных процессов в условиях длительного течения гипертонической болезни / Л.С. Мхитарян, Н.Н. Орлова, И.Н. Евстратов и др. // Український кардіологічний журнал. — 2009. — № 2. — С. 34—37.
9. Новоженев В. Антиоксидантная терапия в практике пульмонолога / В. Новоженев // Врач. — 2005. — № 10. — С. 31—34.

10. Фещенко Ю.І. Актуальні проблеми діагностики і терапії ХОЗЛ з супутньою патологією серцево-судинної системи / Ю.І. Фещенко // Укр. пульмонологічний журнал. — 2007. — № 1. — С. 6.
11. Христинич Т.М. До питання про лікування оксидативного стресу при хронічному обструктивному захворюванні легень у поєднанні з хронічним панкреатитом / Т.М. Христинич, Л.М. Телекі // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 4. — С. 80—84.
12. Agusti A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A.G. Agusti, A. Noguera, J. Sauleda // Eur. Resp. J. — 2003. — Vol. 21. — P. 347—360.
13. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension (2007) The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J. Hypertension., 25: 1105—1187.
14. Halliwer B.O. Antioxidants and human disease: A general introduction / B.O. Halliwer // Nurt Rews. — 2003. — Vol. 55, № 1. — P. 44—45.
15. Low M.R. Value of low does combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trails / M.R. Low, N.J. Wald, J.K. Morris et al. // Brit. Med. J. — 2003. — Vol. 326. — P.1427—1434.
16. Schoonover L.L. Oxidative stress and antioxidants / L.L. Schoonover // Prog. Cardiovasc. Nurs. —2001. — Vol. 16, № 1. — P. 30—32.

## SUMMARY

### THE INFLUENCE OF METABOLIC THERAPY ON THE ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT ARTERIAL HYPERTENSION

**Kirsanova M.P., Tovt-Korshynska M.I., Zymokosova O.V.**

We examined thirty patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with concomitant arterial hypertension (AH) on basic medication, fifteen patients also received metabolic medicine «Vasonat». After 30 days metabolic therapy use we revealed decrease of lipid peroxidation products level and alevation of antioxidant system enzymatic component activity in comparison with patients taking basic.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension, lipid peroxidation, metabolic therapy