



*В.В. Кривенко*

## **ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ І ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ХВОРИХ ІЗ ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ І ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ ТІОТРИАЗОЛІНОМ**

*Запорізький державний медичний університет*

**Ключові слова:** тіотриазолін, системне запалення, оксидативний стрес, хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба.

Наведено результати дослідження впливу тіотриазоліну на показники системного запалення та окисну модифікацію білків у хворих з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і гіпертонічної хвороби. Встановлено, що включення тіотриазоліну до базисної терапії цих хворих сприяло достовірному зниженню рівнів інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , С-реактивного протеїну та підвищенню антиоксидантних властивостей сироватки крові.

### **Динамика показателей системного воспаления и оксидативного стресса у больных с сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких и гипертонической болезни на фоне лечения тиотриазолином**

*В.В. Кривенко*

Представлены результаты исследования влияния тиотриазолина на показатели системного воспаления и окислительную модификацию белков у больных с сочетанным течением хронического обструктивного заболевания легких и гипертонической болезни. Обнаружено, что включение тиотриазолина в базисную терапию этих больных способствовало достоверному снижению уровней интерлейкина-6, фактора некроза опухолей- $\alpha$ , С-реактивного протеина и повышению антиоксидантных свойств сыворотки крови.

**Ключевые слова:** тиотриазолин, системное воспаление, оксидативный стресс, хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь.

### **Dynamics of systemic inflammation and oxidative stress biomarkers in patients with combined course of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension during treatment with thiotriazolin**

*V.V. Krivenko*

The article presents the research results of thiotriazolin action on biomarkers of systemic inflammation and oxidative modification of proteins, as markers of oxidative stress, in patients with combined course of chronic obstructive pulmonary disease and arterial hypertension. It was found that the additional use of thiotriazolin in the basic therapy in patients with COPD and AH influence on significant reduction of interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , C-reactive protein and increases the antioxidant properties of serum.

**Key words:** thiotriazolin, systemic inflammation, oxidative stress, chronic obstructive pulmonary disease, arterial hypertension.

Незважаючи на чималі зусилля науковців для розробки нефективних шляхів терапії як хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), так і гіпертонічної хвороби (ГХ), обидва захворювання посідають чільні місця серед причин захворюваності та смертності в Україні і світі [2,11]. Зі спеціалізованої літератури відомо, що системне запалення та оксидативний стрес є важливою ланкою патогенезу, як ХОЗЛ, так і ГХ, оскільки збільшують частоту загострень і підвищують ризик виникнення серцево-судинних подій [4,5,10]. Тому пошук препаратів, які мали б протизапальну та антиоксидантну дію, є актуальною проблемою лікування хворих із зазначеною коморбідною патологією [8]. З джерел наукової літератури відомо, що для зниження запального ефекту та впливу оксидантів використовують інгібітори фосфодіестерази-4, статини, антагоністи хемокінових рецепторів, селектини тощо. Однак результати цих досліджень досить суперечливі [7,9]. Водночас, у медичній практиці активно застосовується вітчизняний медичний препарат тіотриазолін, який, за даними дослідників, має, у тому числі, виразні протизапальні та антиоксидантні властивості [1]. У доступній спеціалізованій літературі не знайшли повідомлень щодо використання тіотриазоліну для корекції системного запального процесу та зменшення

окислювальної модифікації білків у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ.

#### **МЕТА РОБОТИ**

Вивчення впливу тіотриазоліну на показники системного запалення та оксидативного стресу у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ.

#### **ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Для досягнення поставленої мети обстежили 43 пацієнтів з поєднаним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень і гіпертонічною хворобою II стадії, які перебували на лікуванні в університетській клініці Запорізького державного медичного університету. Критерії залучення у дослідження: інформована згода пацієнта, підтверджений діагноз ГХ II стадії (згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів від 2011 р.), встановлений діагноз ХОЗЛ II–III стадії у фазі ремісії (згідно з наказом МОЗ №128 від 12.03.2007 р.), вік від 40 до 65 років. Критерії виключення: стадія загострення ХОЗЛ, симптоматична артеріальна гіпертензія, серцева недостатність більше II функціонального класу за NYHA, фібриляція передсердь, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 1 та 2 типів, хронічні захворювання у стадії загострення, новоутворення, системні захворювання сполучної тканини.

**Показники системного запалення у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ II–III стадії та ГХ II стадії на фоні прийому тіотріазоліну**

Показники	Контрольна група (n=20)	Група 1 Базисна терапія ХОЗЛ і ГХ (n=21)		Група 2 Базисна терапія ХОЗЛ і ГХ + тіотріазолін (n=22)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
		ІЛ – 6, пг/мл	1,2 (0,98; 1,65)	6,5 (4,61-8,72)	5,4 (5,11-5,88)
ФНП-а, пг/мл	2,28 (0,95; 4,57)	14,3 (11,81-17,34)	13,1 (10,89-16,52)	13,9 (12,32-16,89)	9,6 (7,6-12,5)**
СРП, мг/л	0,5 (0,3; 1,3)	5,9 (5,52-7,23)	5,72 (5,41-7,08)	6,1 (5,72-7,44)	5,2 (4,71-5,98)*

Примітка: \*,\*\* – вірогідність відмінностей між аналогічними показниками до та після лікування складала відповідно  $p < 0,05$  і  $p < 0,01$ .

Базисна терапія хворих на ХОЗЛ та ГХ складалась із комбінованої терапії інгібіторами АПФ (еналаприл або лізіноприл) і негіазидних діуретиків (індапамід). При виникненні експіраторної задишки хворі спорадично використовували інгаляції інпратропіум броміду і фенотеролу гідроброміду (беродуал).

Згідно з дизайном дослідження обстежених осіб розподілили на 2 групи. Першу групу склали 21 хворий з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ, які отримували курс базисної терапії. Другу групу сформували 22 пацієнти з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ, які додатково до базисної терапії отримували тіотріазолін у таблетках у дозі 200 мг тричі на добу протягом 4 тижнів. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком і статтю. Усі групи пацієнтів зіставлювані за статтю і віком, а групи хворих ще й за тривалістю хвороби.

Пацієнтам виконано загальне клінічне обстеження, спірографічне дослідження для верифікації діагнозу ХОЗЛ за допомогою спірографічного комплексу «SpiroCom» («ХАІ-Медика», Україна). Забір крові для біохімічних досліджень проводили натще. Окислювальну модифікацію білків (ОМБ) досліджували біохімічним методом за методикою В. Halliwell [6]. При спектрофотометричному аналізі досліджували такі показники: альдегідфенілгідрозони (АФГ, довжина хвилі 274 нм) і кетонфенілгідрозони (КФГ, довжина хвилі – 363 нм). Для того, щоб сформувати цілісну картину окислення білків, вивчали спонтанну і металкаталізовану ОМБ. Імуноферментним методом визначали плазмові концентрації ІЛ-6 та ФНП-а. Використовували набір фірми «Ani Biotech Oy» (Фінляндія) за допомогою мікропланшетного фотометра DigiScan-400 (Німеччина). Визначення С-реактивного протеїну (СРП) здійснювали імунотурбідиметричним методом

на автоматичному аналізаторі «Prestige 24i» (Японія). За допомогою ультразвукового дослідження серця додатково оцінювали діастолічні параметри лівого (ЛШ) та правого шлуночків (ПШ), зокрема показники ранньої (Е) та пізньої (А) швидкості потоку наповнення ЛШ і ПШ, їх співвідношення Е/А, тканинну швидкість раннього (Е'), пізнього (А') та систолічного (S') руху фіброзних кілець ЛШ і ПШ, визначених у латеральних точках. Ендотеліальну функцію досліджували за допомогою проби ендотеліальної вазодилатації плечової артерії (ЕЗВД).

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою пакету статистичних програм STATISTICA 6.0 («Statsoft», США, №АХХR12D833214FAN5). Оскільки розподіл більшості показників не відповідав законам нормальності (згідно з тестом Шапіро-Уїлка), описову статистику подавали у вигляді медіани та міжквартильного розмаху – Ме ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ). Достовірність зміни показників до та після лікування виконано за тестом Уїлкоксона. Усі статистичні тести були двобічними, значущим вважали рівень  $p < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз результатів дослідження засвідчив, що у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і гіпертонічної хвороби II стадії має місце істотне підвищення рівня системного запалення та порушення антиоксидантних систем захисту порівняно з контрольною групою (табл. 1, 2). Включення тіотріазоліну до базисної терапії призвело до істотного зменшення рівня показників, що характеризують системне запалення (табл. 1). Так, у пацієнтів другої групи зареєстровано вірогідне відносно до показників групи хворих, які не отримували тіотріазолін, зменшення в сироватці крові рівня ІЛ-6 майже у 2,2 рази ( $p < 0,01$ ), ФНП-а – на 44,8% ( $p < 0,01$ ), СРП – на 17,3% ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

**Показники окислативного стресу у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ II–III стадії та ГХ II стадії в процесі лікування тіотріазоліном**

Показники	Контрольна група (n=20)	Група 1 Базисна терапія ХОЗЛ і ГХ (n=21)		Група 2 Базисна терапія ХОЗЛ і ГХ + тіотріазолін (n=22)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
		Спонтанна окислювальна модифікація білків			
АФГ (274 нм), ум.од./г	1,9 (1,47; 2,59)	3,4 (2,87-4,06)	3,5 (2,99-3,92)	3,5 (2,91-3,76)	3,2 (2,83-3,53)
КФГ (363 нм), ум.од./г	1,2 (0,82; 1,59)	2,4 (1,92-2,63)	2,47 (1,95-2,81)	2,4 (2,19-2,78)	2,32 (2,13-2,81)
Металкаталізована окислювальна модифікація білків					
АФГ (274 нм), ум.од./г	3,6 (3,21; 4,16)	7,2 (6,13-8,02)	6,7 (5,93-7,21)	7,1 (5,49-8,14)	5,2 (4,80-5,48)**
КФГ (363 нм), ум.од./г	1,6 (1,28; 2,21)	2,9 (2,36-3,28)	2,7 (1,98-3,37)	2,8 (2,20-3,30)	1,9 (1,70-2,01)**

Примітки: \*\* – вірогідність відмінностей між аналогічними показниками до та після лікування складає  $p < 0,01$ .



Динаміка показників ОМБ у процесі лікування хворих була неоднозначною (табл. 2). Так, у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ, які отримували винятково базисну терапію, рівні спонтанних і металкаталізованих АФГ і КФГ не зазнавали статистично значущих змін. Включення тіотріазоліну до базисної терапії сприяло достовірному зниженню металкаталізованих АФГ і КФГ відповідно на 36,5% ( $p < 0,01$ ) та 47,3% ( $p < 0,01$ ), а показники спонтанної ОМБ мали тільки тенденцію до зменшення. Виявлене збільшення металкаталізованих фракцій ОМБ свідчить про підвищення резервно-адаптаційних можливостей та антиоксидантних систем захисту при додатковому застосуванні тіотріазоліну.

Додаткове застосування тіотріазоліну сприяло збільшенню показника  $E'/A'$  ЛШ на 27,1% ( $p < 0,05$ ) та  $E'/A'$  ПШ на 43,3% ( $p < 0,05$ ). Показник ЕЗВД також збільшився у динаміці лікування тіотріазоліном на 44,6% ( $p < 0,01$ ). Виявлені зміни свідчать про позитивний вплив тіотріазоліну на діастолічну функцію міокарда та функцію ендотелію у хворих з поєднаним перебігом ХОЗЛ і ГХ.

Зі спеціалізованої літератури відомо, що у хворих на ХОЗЛ і ГХ внаслідок дії оксидативного стресу, ангіотензину II та прозапальних цитокінів відбувається активація різних шляхів запалення, зокрема NF- $\kappa$ B. Збільшення впливу на NF- $\kappa$ B призводить до вивільнення ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 та інших цитокінів, що зумовлює подальший розвиток та прогресування хронічного запалення, клітинного некрозу, апоптозу, аутофагії, ендотеліальної дисфункції, інактивації антипротеаз і погіршення регенерації тканин [3, 11]. Відомо, що тіотріазолін має виражений антиоксидантний вплив за рахунок активації супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази. Шляхом зменшення концентрації активних форм кисню він запобігає незворотній інактивації фактора транскрипції NF- $\kappa$ B, що супроводжується ймовірним гальмуванням усього шляху NF- $\kappa$ B [1]. Отже, додаткове додавання тіотріазоліну до базисної терапії супроводжувалось виявленням достовірним підвищенням резервно-адаптаційних можливостей та антиоксидантних систем захисту у пацієнтів із поєднаним перебігом ХОЗЛ II–III та ГХ II стадії. Зниження патологічної дії активних форм кисню, супроводжувалось імовірним гальмуванням шляху NF- $\kappa$ B, що відображалось статистично значущим зниженням прозапальних цитокінів ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  та СРП у обстежених пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ II–III стадії та ГХ II стадії додаткове додавання до базисної терапії тіотріазоліну сприяло зниженню рівня прозапальних цитокінів,

що супроводжувалось достовірним зниженням ІЛ-6 майже у 2,2 рази ( $p < 0,01$ ), ФНП- $\alpha$  – на 44,8% ( $p < 0,01$ ), СРП – на 17,3% ( $p < 0,05$ ).

2. При коморбідній патології ХОЗЛ II–III стадії та ГХ II стадії застосування тіотріазоліну сприяло статистично значущому зниженню ОМБ, зокрема рівнів металкаталізованих АФГ і КФГ на 36,5% ( $p < 0,01$ ) та 47,3% ( $p < 0,01$ ) відповідно, що свідчить про підвищення антиоксидантних властивостей сироватки крові.

3. Додаткове застосування тіотріазоліну у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ II–III стадії та ГХ II стадії сприяло покращенню діастолічної функції лівого та правого шлуночків і функціонального стану ендотелію судин.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Механізм енерготропної та антиоксидантної дії тіотриазоліну / І.Ф. Беленічев, І.А. Мазур, М.А. Волошин [та ін.] // Клиническая фармакология. – 2008. – №13–14. – С. 10–12.
2. Феценко Ю.И. Хроническое обструктивное заболевание легких — актуальная медико-социальная проблема / Ю.И. Феценко // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – №2. – С. 6.
3. Brasier A.R. The nuclear factor- $\kappa$ B–interleukin-6 signaling pathway mediating vascular inflammation / A.R. Brasier // Cardiovascular Research. – 2010. – Vol. 86. – P. 211–218.
4. Fanelli C. Linking oxidative stress, the renin-angiotensin system, and hypertension / C. Fanelli, R. Zatz // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 373–374.
5. Granger J.P. An emerging role for inflammatory cytokines in hypertension / J.P. Granger // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. 923–924.
6. Halliwell B. Free radical in Biology and Medicine. Fourth Edition / B. Halliwell, M.C. Yutteridge – Oxford: Clarendon Press, 2007. – 888 p.
7. Loukides S. Novel anti-inflammatory agents in COPD: targeting lung and systemic inflammation / S. Loukides, K. Bartziokas, J. Vestbo, D. Singh // Curr. Drug. Targets. – 2013. – Vol. 14. – P. 235–245.
8. Maltais F. Rationale for earlier treatment in COPD: a systematic review of published literature in mild-to-moderate COPD / F. Maltais, N. Dennis, C.K.N. Chan // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. – 2013. – Vol. 10, №1. – P. 79–103.
9. Rahman I. Antioxidant pharmacological therapies for COPD / I. Rahman, W. MacNee // Current Opinion in Pharmacology. – 2012. – Vol. 12. – P. 256–265.
10. The role of systemic inflammatory biomarkers to predict mortality in chronic obstructive pulmonary disease / E. Kelly, C.A. Caroline, A. Owen, V. Pinto-Plata, B.R. Celli // Expert Review of Respiratory Medicine. – 2013. – Vol. 7. – P. 57–69.
11. Yao H. Current concepts on oxidative/carbonyl stress, inflammation and epigenetics in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / H. Yao, I. Rahman // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2011. – Vol. 254. – P. 72–85.

## Відомості про автора:

Кривенко В.В., аспірант каф. сімейної медицини і терапії ФПО ЗДМУ.

Поступила в редакцію 08.04.2013 г.