



О. С. Хухліна, О. О. Урсул, В. С. Гайдичук

## Вплив екзогенного глутатіону на систему протиоксидантного захисту організму при коморбідному перебігу хронічного обструктивного захворювання легень і хронічного панкреатиту

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, гепавал, оксидативний стрес.

Останніми роками все більша увага дослідників приділяється вивченню поєднання гастроентерологічних захворювань із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). З метою вивчення впливу екзогенного глутатіону на систему протиоксидантного захисту обстежили 60 хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ і хронічного панкреатиту (ХП). Вивчили інтенсивність окиснювальної модифікації білків за методом О. Є. Дубініної та співав., активність ферментів протиоксидантного захисту визначали титраційним методом за О. В. Травиною. Встановили значне покращення антиоксидантної ланки гомеостазу основної групи хворих у порівнянні із контрольною групою, яка отримувала лише стандартну терапію. Це свідчить про можливість рекомендації включення глутатіону в комплекс лікування хворих із ХОЗЛ за коморбідності з ХП.

### Влияние экзогенного глутатиона на систему антиоксидантной защиты у больных с коморбидным течением хронического обструктивного заболевания лёгких и хронического панкреатита

А. С. Хухлина, О. А. Урсул, В. С. Гайдичук

В последние годы все большее внимание исследователей уделяется изучению сочетания гастроэнтерологических заболеваний с хроническим обструктивным заболеванием лёгких (ХОЗЛ). С целью изучения влияния экзогенного глутатиона на систему антиоксидантной защиты обследовано 60 больных с коморбидным течением ХОЗЛ и хронического панкреатита (ХП). Изучены интенсивность окислительной модификации белков по методу А. Е. Дубининой и соавт., активность ферментов антиоксидантной защиты определяли титрационным методом по А. В. Травиной. Установлено значительное улучшение антиоксидантного звена гомеостаза основной группы больных по сравнению с контрольной группой, которая получала только стандартную терапию. Это свидетельствует о возможности рекомендации включения глутатиона в комплекс лечения больных с ХОЗЛ при сочетании с ХП.

**Ключевые слова:** обструктивное заболевание лёгких, хронический панкреатит, гепавал, оксидативный стресс.

*Запорожский медицинский журнал. – 2015. – №4 (91). – С. 92–94*

### Influence of exogenous glutathione on the system of antioxidant protection of the body in case of comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease and chronic pancreatitis

O. S. Khukhlina, O. O. Ursul, V. S. Gaydichuk

**Aim.** To study the condition of oxidant-antioxidant system in patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic pancreatitis (CP) with oral administration of glutathione.

**Methods and results.** 60 patients with COPD (GOLD1-2, B stage) were examined in the phase of non-infectious exacerbation with comorbid CP in the phase of exacerbation were divided into 2 groups. The main group (2, M) received therapy with hepaval (reduced glutathione per 250 mg twice a day) during 30 days. A tendency to increased activity of reduced glutathione in 1.2 and 1.6 times in the control and main groups was observed ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** Treatment with hepaval promotes intensity of LPO processes decrease and restoration of the main factor of the antioxidant protective system in the blood – reduced glutathione.

**Key words:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Chronic Pancreatitis, Hepaval, Oxidative Stress.

*Zaporozhye medical journal 2015; №4 (91): 92–94*

Активні форми кисню (АФК) виробляють живі організми у процесі клітинного метаболізму та є високореактивними молекулами. У низьких і середніх концентраціях вони беруть участь в метаболічних процесах у клітинах, у високих концентраціях провокують окиснювальну модифікацію клітинних компонентів, таких як ліпіди, білки та ДНК. Коли рівновага між оксидантами та протиоксидантами зміщується на користь оксидантів, виникає оксидативний стрес (ОС) [6,1], що є універсальним механізмом клітинного пошкодження і робить свій внесок у розвиток багатьох патологічних станів, зокрема до виникнення та прогресування хронічного обструктивного

захворювання легень (ХОЗЛ) [2,1] та хронічного панкреатиту (ХП) [4,1]. Індикаторами ОС є продукти пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), уміст яких значно підвищений у відзначених категоріях хворих, а, відповідно, рівень протиоксидантного захисту (ПОЗ) значно знижений. Важливим фактором ризику загострення та прогресування ХОЗЛ і ХП є тютюнопаління: майже 90% хворих на ХОЗЛ палять, але лише у 20% людей, які палять, виникає ХОЗЛ [2,1]. Під час проведення багатьох досліджень показано зниження протиоксидантних властивостей крові у хворих на ХОЗЛ і ХП, які палять, а саме зниження глутатіонпероксидазної активності [3,1]. Глутатіон – біологічно активний трипеп-



тид, який виявляють у всіх живих організмах, складається із залишків глутамінової кислоти, цистеїну та гліцину, наявний в окисненій і відновленій формах [7,1]. Відновлена форма глутатіону захищає SH-групи білків від окиснення різними окиснювальними чинниками. Механізм захисту полягає в окисненні SH-групи самого глутатіону з утворенням окисненої форми й збереженням SH-груп білків в активній відновленій формі. Глутатіон також відіграє важливу роль у зв'язуванні вільних радикалів, відновленні пероксиду водню та інших пероксидів, що запобігає розвитку вільнорадикальних процесів [1]. Глутатіон в епітеліальному покриві дихальних шляхів є первинною лінією захисту при ОС, отже, при хронічних запальних захворюваннях дихальних шляхів екзогенне надходження глутатіону є необхідним для корекції ПОЗ організму [7,2].

#### Мета роботи

Вивчення стану окисдантно-антиоксидантної системи у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ і ХП при пероральному застосуванню глутатіону.

#### Матеріали і методи дослідження

Обстежили 60 хворих на ХОЗЛ (GOLD1-2, В ст.) у фазі неінфекційного загострення із супровідним ХП у фазі загострення, яких поділили на 2 групи. Контрольна група (1, К) отримувала тіотропіуму бромід (18 мкг 1 раз на добу у формі ДПП «Handihaler»), креон 25 тис. Од двічі на добу, мебеверину гідрохлорид (200 мг 2 рази на добу) впродовж 30 днів. Основна група (2, О) отримувала аналогічну терапію з додаванням гепавалу (глутатіон відновлений по 250 мг 2 рази в день) впродовж 30 днів.

Для дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) виконали комп'ютерну спірографію на спірографі «Micro-lab-3300» («SensorMedics», Нідерланди) у спокої і надалі здійснили комп'ютерний аналіз результатів. Комплексне ультразвукографічне дослідження (УЗД) підшлункової залози (ПЗ) виконали на ультразвуковому сканері «AU-4 Idea» (Biomedica, Італія) конвексним датчиком із частотою 3,5 МГц.

Інтенсивність окиснювальної модифікації білків у сироватці крові визначили за методом О. Є. Дубініної та співавт. у модифікації І.Ф. Мещишена. Уміст у крові молекулярних продуктів ПОЛ – ізольованих подвійних зв'язків (ППЗ) у сполуках, дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів і спряжених трієнів вивчали за І. А. Волчегорським і співавт. маленового альдегіду (МА) у плазмі крові та Ер – за Ю. А. Владимировим, А. І. Арчаковим. Уміст у крові відновленого глутатіону (ГВ) визначали титраційним методом за О. В. Травіною у модифікації І. Ф. Мещишена, І. В. Петрової. Статистичне опрацювання показників здійснили методом варіаційної статистики Fisher-Student із визначенням середнього арифметичного (М), похибки середньоарифметичного (m), середні величини представлені як М±m. Для порівняння двох незалежних вибірок застосували непарний t-тест Стьюдента, який входить до складу додаткового пакета аналізу даних програми Microsoft Excel 2007. Результати вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

#### Результати та їх обговорення

Результати дослідження в динаміці лікування та їхній аналіз свідчать, що під впливом комплексної терапії покращання самопочуття, зменшення ознак загострення ХОЗЛ і

ХП, істотно підвищення якості життя в пацієнтів обох груп відзначалося приблизно в однаковий термін. Однак усунення больового синдрому, диспепсії, кашлю у хворих О групи зареєстрували значно швидше, на 5–6 день від початку лікування, ніж у хворих контрольної групи (з 7–8 дня). Клініку БОС (експіраторна задишка при фізичному навантаженні, кашель, поодинокі сухі свистячі хрипи над поверхнею легень), хоча і значно меншої інтенсивності, ніж до лікування, у хворих 2 групи на 15 день лікування виявляли лише у 6,7% хворих ( $p < 0,05$ ), у 1 групі – у 26,7% ( $p < 0,05$ ).

Дослідження маркерів синдрому гіперферментемії при загостренні ХП у групах порівняння вказує на адекватну потужність його усунення в обох групах: нормалізація активності  $\alpha$ -амілази у крові та сечі на 7 день терапії у 100% хворих ( $p > 0,05$ ). Однак показники УЗД ПЗ у динаміці лікування мали відмінності у міжгруповому аспекті. Зокрема, на 15 день лікування у хворих 2 групи розміри ПЗ не відрізнялись від нормативних із нормалізацією структури паренхіми та прохідності протокової системи, водночас, як у 1 групі, у 16,7% хворих зберігався набряк і збільшення розмірів ПЗ.

Показники ФЗД у динаміці лікування у хворих на ХОЗЛ із супровідним ХП також вказують на вищу ефективність запропонованої терапії. Зокрема, показник ОФВ1 після лікування у хворих 1 групи зріс на 17,5% ( $p < 0,05$ ), у хворих 2 групи – на 29,4% ( $p < 0,05$ ) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ( $p < 0,05$ ). Отже, лише за низкою суб'єктивних, об'єктивних та інструментальних показників морфо-функціонального стану ФЗД і ПЗ комплексна терапія є дійсно патогенетично обґрунтованою й ефективною, оскільки позитивно впливає не лише на перебіг ХП, але й на провідні показники основного захворювання – ХОЗЛ.

Виявили (табл. 1), що у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ і ХП були суттєво підвищеними значення вмісту у крові проміжних і кінцевих показників ПОЛ, а саме вміст

Таблиця 1

**Показники інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів у хворих на ХОЗЛ із супровідним хронічним панкреатитом у динаміці лікування 1 групи (контрольної (К)) тіотропіуму бромідом, креоном, мебеверину гідрохлоридом; 2 групи (основної (О)) – тіотропіуму бромідом, креоном, мебеверину гідрохлоридом, гепавалом, (М±m)**

ПЗО	Показники	Група 1 (К), (n=30)	Група 2 (О), (n=30)
	МА ер., мкмоль/л		2,53±0,072
ДК, ум.од.		1,54±0,11	
ГВ		0,93±0,013	
До лікування	МА ер., мкмоль/л	4,26±0,025 *	4,15±0,027 *
	ДК, ум.од.	3,84±0,18 *	3,80±0,18 *
	ГВ	0,53±0,004 *	0,54±0,005 *
Після лікування	МА ер., мкмоль/л	3,87±0,021 **/ #	2,72±0,147 **/ #
	ДК, ум.од.	3,24±0,14 **/ #	2,15±0,14 **/ #
	ГВ	0,62±0,005 **/ #	0,85±0,003 **/ #

Примітка: \* – різниця вірогідна в порівнянні з показником у ПЗО ( $P < 0,05$ ); \*\* – різниця вірогідна в порівнянні з показником до лікування ( $P < 0,05$ ); # – різниця вірогідна в порівнянні з показником після лікування у хворих 1 групи ( $P < 0,05$ ).



МА ерит. у К та О группах мав значення  $4,26 \pm 0,025$  мкмоль/л і  $4,15 \pm 0,027$  мкмоль/л, що вірогідно перевищило дані в порівнянні з практично здоровими особами ( $2,53 \pm 0,072$  мкмоль/л) в 1,7 та 1,6 раза ( $p < 0,05$ ). Уміст ДК також значно перевищував показники в порівнянні зі здоровими особами ( $1,54 \pm 0,11$  ум.од.) у 2,5 раза для обох груп хворих ( $3,84 \pm 0,18$  і  $3,80 \pm 0,18$  ум.од.) ( $p < 0,05$ ). Ознаками порушення механізмів ПОЗ є вірогідне зниження активності ГВ, тобто в обох группах хворих спостерігали зниження ГВ в 1,8 та 1,7 раза ( $0,53 \pm 0,004$  мкмоль/г Нb і  $0,54 \pm 0,005$  мкмоль/г Нb), порівнюючи з показниками здорових людей ( $0,93 \pm 0,013$  мкмоль/г Нb) ( $p < 0,05$ ).

Після лікування значно знижувався вміст проміжних (ДК) і кінцевих (МА) показників ПОЛ, а саме вміст ДК знизився у 1,2 та 1,8 раза ( $3,24 \pm 0,14$  та  $2,15 \pm 0,14$  ум.од.) у К та О группах ( $p < 0,05$ ), а також відповідне зниження показників

МА в 1,1 та 1,5 раза ( $3,87 \pm 0,021$  та  $2,72 \pm 0,147$  мкмоль/л) ( $p < 0,05$ ) у відповідних группах хворих. Спостерігали тенденцію до збільшення активності ГВ в 1,2 та 1,6 раза в К та О группах ( $0,62 \pm 0,005$  та  $0,85 \pm 0,003$  мкмоль/г Нb) ( $p < 0,05$ ). Призначення гепавалу є безпечним та добре переноситься хворими. Це дає змогу рекомендувати включення гепавалу в комплекс лікування хворих із ХОЗЛ за коморбідності з ХП.

#### Висновки

Під впливом лікування гепавалом відбувається зменшення інтенсивності процесів ПОЛ і відновлення вмісту у крові головного чинника системи протиокисдантного захисту – глутатіону відновленого.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу гепавалу на інші патогенетичні механізми розвитку та взаємообтяження ХОЗЛ і ХП.

#### Список літератури

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія / Ю.І. Губський. – К. ; Тернопіль, 2000. – 508 с.
2. Boots A. Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease / A. Boots, G. Haenen, A. Bast // Eur. Respir J. – 2003. – №22. – P. 14–27.
3. Duthie G. Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status / G. Duthie, J. Authur, W. James // Am. J.Clin.Nutr. – 1991. – №53. – P. 1061–1063.
4. Grigsby B. Antioxidants and chronic pancreatitis: theory of oxidative stress and trials of antioxidant therapy / B. Grigsby, H. Rodriguez-Rilo, K. Khan // Digestive diseases and sciences. – 2012. – №4. – P. 835–841.
5. Lomaestro B. Glutathione in health and disease: pharmaco therapeutic issues / B. Lomaestro, M. Malone // Ann. Pharmacother. – 1995. – №29. – P. 63–73.
6. Oxidative stress and antioxidant defense / E. Birben, U. Sahiner, C. Sackesen et al. // WAO Journal. – 2012. – №5. – P. 9–19.
7. Prousky J. The treatment of pulmonary diseases and respiratory-related conditions with inhaled (Nebulized or Aerosolized) Glutathione / J. Prousky // eCAM. – 2008. – №5. – P. 27–35.

#### References

1. Hubskeyi, Yu. I. (2000). *Bioloichna khimiia [Biological chemistry]*. Kyiv; Ternopil. [in Ukrainian].
2. Boots, A. W., Haenen, G. R., & Bast, A. (2003). Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 22(46), 14–27. doi:10.1183/09031936.03.00000403a.
3. Duthie, G. G., Arthur, J. R., & James, W. P. (1991). Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status. *Am J Clin Nutr*, 53(106), 1–3.
4. Grigsby, B., Rodriguez-Rilo, H., & Khan, K. (2012). Antioxidants and chronic pancreatitis theory of oxidative stress and trials of antioxidant therapy. *Digestive diseases and sciences*, 57(4), 835–841. doi: 10.1007/s10620-012-2037-3.
5. Lomaestro, B. M., & Malone, M. (1995). Glutathione in health and disease: pharmaco therapeutic issues. *Annals of Pharmacotherapy*, 29(12), 63–73.
6. Birben, E., Sahiner, U. M., Sackesen, C., Erzurum, S., & Kalayci, O. (2012). Oxidative stress and antioxidant defense. *WAO Journal*, 5, 9–19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613.
7. Prousky, J. (2008). The Treatment of pulmonary diseases and respiratory-related conditions with inhaled (nebulized or aerosolized) glutathione. *eCAM*, 5(1), 27–35. doi: 10.1093/ecam/nem040.

#### Відомості про авторів:

Хухліна О. С., д. мед. н., професор, зав. каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та проф. хвороб, Буковинський державний медичний університет.

Урсул О. О., аспірант каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та проф. хвороб, Буковинський державний медичний університет, E-mail: olga\_ursul\_84@mail.ru.

Гайдичук В. С., к. мед. н., доцент каф. внутрішньої медицини, клінічної фармакології та проф. хвороб, Буковинський державний медичний університет.

#### Сведения об авторах:

Хухлина А. С., д. мед. н., профессор, зав. каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и проф. болезней, Буковинский государственный медицинский университет.

Урсул О. А., аспирант каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и проф. болезней, Буковинский государственный медицинский университет, E-mail: olga\_ursul\_84@mail.ru.

Гайдичук В. С., к. мед. н., доцент каф. внутренней медицины, клинической фармакологии и проф. болезней, Буковинский государственный медицинский университет.

#### Information about authors:

Khukhlina O. S., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Prof. Disease, Bukovinian State Medical University.

Ursul O. O., Post-graduate student of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Prof. Disease, Bukovinian State Medical University, E-mail: olga\_ursul\_84@mail.ru.

Gaydichuk V. S., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Prof. Disease, Bukovinian State Medical University.

Поступила в редакцию 03.06.2015 г.