

М. Ю. КОЛОМОЄЦЬ, С. В. КОВАЛЕНКО, Л. Д. ТОДОРІКО (Чернівці)

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ “ВОБЕ-МУГОС® Е” НА ПОКАЗНИКИ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ЗАХИСТУ І МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ

Кафедра госпітальної терапії та клінічної фармакології (зав. — проф. М. Ю. Коломоєць)
Буковинської державної медичної академії

Загальноприйнята базисна терапія хронічного обструктивного бронхіту (ХОБ) включає бронхолітики (холінолітики, бета₂-агоністи), метилксантини, мукорегулятори, антибіотики — залежно від чутливості мікрофлори та глюкокортикоїди — при тяжкому перебігу захворювання. Показано, що при ХОБ інтенсифікуються процеси пероксидного окислення ліпідів (ПОЛ) на фоні пригнічення функції антиоксидантної системи (АОС) захисту [1, 5, 6]. Порушення структури та катехоламіндепонуючої функції еритроцитів при ХОБ, зниження ефектів катехоламінів на бронхіальну прохідність, посилює гіпоксію і погіршує мікроциркуляцію крові, що призводить до швидкого прогресування захворювання, розвитку незворотної бронхіальної обструкції, погіршення прогнозу захворювання, зниження якості життя хворих [5, 12].

На початкових етапах окислювального стресу в крові відбувається активізація вільнорадикальних процесів. Запускається компенсаторна стрес-реакція, яка супроводжується виходом тканинних антиоксидантів, активізацією симпатoadреналової і гіпофізарно-наднирникової систем з вивільненням гормонів стресу (катехоламінів та кортикостероїдів), які забезпечують високу радикалперехоплюючу активність крові [4].

При хронічних бронхолегеневих захворюваннях у період загострення посилюється пероксидація при одночасному зниженні АОС захисту, але ступінь відхилення від норми менший, ніж при гострих процесах, і залежить від наявності бронхообструктивного синдрому [7]. Ремісія захворювання не супроводжується нормалізацією співвідношень у системі ПОЛ—АОС та нормалізацією депо катехоламінів і показників в'язкості й деформабельності еритроцитарної суспезії, що свідчить про виснаження антиоксидантних засобів захисту та симпатoadреналової системи.

У лікуванні хворих на ХОБ застосовують препарати, які впливають на стан захисних антирадикальних систем, проте не враховують їх дію на функціонально-морфологічні властивості еритроцитів. Наші дослідження свідчать про доцільність доповнення схеми лікування препаратами, які покращують функціональний і рецепторний стан еритроцитів, сприяючи нормалізації процесів мікроциркуляції та посиленню ефектів катехоламінів на бронхіальну прохідність. Одним із таких лікарських засобів є поліензимний препарат “Вобе-Мугос® Е”, який містить природні ензими тваринного й рослинного походження. Препарат гальмує агрегацію тромбоцитів, впливає на адгезивні молекули, підвищує здатність еритроцитів змінювати свою форму. Знижуючи в'язкість крові, ензими покращують кровонаповнення органів і тканин, їх трофіку [2]. Ферменти, що входять до складу препарату (папаїн, трипсин та хімотрипсин), обумовлюють інтенсивну взаємодію з антипротеїназами, присутніми в організмі (антипротеїнази негативно впливають на реологічні властивості крові і систему імунітету при запальних процесах, включаючи набряк, і призводять до хронізації процесу). Поліензимні препарати забезпечують швидке лікування набрякового синдрому, оскільки діють на патогенез набряку: нормалізують мікроциркуляцію (зменшують адгезію тромбоцитів, збільшують

флаксилабільність еритроцитів, покращують реологічні властивості крові), знижують концентрацію медіаторів запалення в навколосудинному руслі, посилюють фібриноліз. У доступних нам джерелах інформації відсутні дані про доцільність, ефективність, показання та протипоказання до призначення препарату хворим на ХОБ.

Мета дослідження — вивчення впливу препарату на АОС захисту, морфофункціональний та рецепторний стан еритроцитів у хворих на ХОБ.

Обстежено 64 хворих на ХОБ віком 29–56 років з тривалістю захворювання до 2 років, об'ємом форсованого видиху (ОФВ₁) 50% від норми. Діагноз встановлено за загальноприйнятими критеріями. Ступінь тяжкості захворювання відповідав II стадії ХОБ, дихальна недостатність — I–II ступеня (згідно з класифікацією Дембо). Хворих обстежували в період загострення захворювання на початку стаціонарного лікування і через 2 тиж стаціонарного лікування. Обстежено також 30 практично здорових осіб (контрольна група).

Залежно від лікування хворих розподілили на групи: 25 хворих I групи на фоні базисної терапії ХОБ (бронходилататори, мукорегулятори, антигістамінні препарати, за показаннями — антибіотики) отримували препарат "Вобе-Мугос® Е"; 39 хворих II групи лікували традиційно. Препарат "Вобе-Мугос® Е" призначали по 2 таблетки 3 рази на добу протягом першого тижня лікування і по 3 таблетки 3 рази на добу протягом другого й третього тижнів лікування.

Кров для дослідження брали з ліктьової вени хворих вранці натще. Як стабілізатор крові використовували гепарин або 3,8% розчин цитрату натрію (у разі вивчення реологічних властивостей еритроцитів). Повторно за тих самих умов кров брали через 2 тиж після лікування.

Вміст у крові відновленого глутатіону (ВГ) визначали титраційним методом за О. В. Травіною (1955) в модифікації І. Ф. Мещишена, І. В. Петрової [11]. Активність глутатіонтрансферази (ГТ) за І. Ф. Мещишеним [9], глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) за І. Ф. Мещишеним [10], глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ) — за А. Kornberg, В. L. Norecker (1955) в модифікації Ю. Л. Захар'їна [3], вивчали рівень у крові малонового альдегіду (МА) без ініціації, а також з ініціацією НАДФН₂, аскорбіновою кислотою за Ю. А. Владимировим, О. І. Арчаковим [2].

Цитохімічним методом [8] визначали і морфометричним методом підраховували вміст катехоламінів в одному еритроциті в умовних одиницях.

Функціональний стан еритроцитів оцінювали за їх здатністю до деформації. Індекс деформабельності еритроцитів визначали за методом Tappert, Lux (1981) у модифікації З. Д. Федорової і співавт. [13]; відносну в'язкість еритроцитарної суспензії досліджували за методом О. Ф. Федорової, М. О. Котовщицкової [13]. Результати досліджень наведені в таблиці. Вміст у крові МА як без ініціації, так і з ініціацією НАДФН₂ і аскорбатом у хворих на ХОБ був істотно підвищений, що свідчило про неконтрольовану інтенсивність процесів ПОЛ. При оцінці захисної системи, до якої належить ВГ та глутатіонзалежні ферменти, встановлено, що рівень ВГ у хворих був істотно знижений ($P < 0,05$), що насамперед пов'язано з активністю ферментів, які використовують ВГ в своїх реакціях як кофермент (ГП) або в реакціях знешкодження продуктів пероксидної деградації поліненасичених жирних кислот, а також ендогенних токсичних сполук білкового походження, які утворюються внаслідок активізації процесів вільнорадикального окислення ліпідів — ВРОЛ (ГТ). Активність цих ферментів у хворих підвищувалась ($P < 0,05$).

Відновлення пулу ВГ, який частково втрачається у зазначених реакціях, стимулюється ГР. При ХОБ встановлено істотне зниження активності цього ферменту ($P < 0,05$), що свідчить про зменшення відновлення глутатіону після його окислення в реакціях пероксидації та знешкодження ксенобіотиків.

Важливе значення у функціонуванні систем протирадикального захисту має ефективність пентозофосфатного циклу окислення вуглеводів, адже в процесі метаболізму глюкози відбувається відновлення НАДФ⁺ до НАДФН₂, активного водню, який в подальшому використовується для відновлення глутатіону за участю ферменту ГР. Тому вивчення активності Г-6-ФДГ як пускового ферменту пентозофосфатного циклу дозволяє певною мірою оцінювати функціональні можливості антирадикальної системи. При аналізі показників актив-

Вміст у крові малонового альдегіду, показники стану антиоксидантних систем захисту та морфофункціворих і катехоламіндепонууючих властивостей еритроцитів у динаміці комплексного лікування хронічного обструктивного бронхіту з включенням препарату "Воле-Мугос® Е" ($M \pm m$)

Показники	Група хворих					
	Практично здорові (n=30)		I (n=25)		II (n=29)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ВГ, мкМ на 1г НВ	6,08±0,32	4,85±0,17*	5,78±0,14**	4,98±0,11*	5,44±0,12	5,44±0,12
ГП нМ ГВ за 1 хв на 1г НВ	172,30±2,44	194,53±3,25	176,11±2,33**	195,34±3,01*	189,56±3,12*	189,56±3,12*
ГТ нМ ГВ за 1хв на 1г НВ	121,10±1,39	148,66±7,71*	134,61±2,18	147,31±2,09*	131,18±1,91	131,18±1,91
ГР мкМ НАДФН ₂ за 1хв на 1г НВ	2,32±0,07	1,87±0,08*	1,96±0,07	1,84±0,04*	1,88±0,06	1,88±0,06
Г-6-ФДГ мкмоль НАДФН ₂ за 1хв на 1г НВ	2,89±0,03	1,71±0,06*	2,10±0,08**	1,68±0,04	1,81±0,02*,***	1,81±0,02*,***
МА мкмоль/л без ініціації	4,39±0,05	9,19±0,11*	6,03±0,16**	9,21±0,14*	7,14±0,21*,***	7,14±0,21*,***
МА з ініціацією НАДФН ₂	6,32±0,02	10,78±0,15*	6,91±0,06**	10,65±0,11*	7,88±0,34*,***	7,88±0,34*,***
МА з ініціацією аскорбатом	5,28±0,04	9,79±0,35*	7,01±0,18**	9,66±0,20*	8,33±0,16*,***	8,33±0,16*,***
Індекс деформабельності еритроцитів, ум. од.	2,84±0,06	2,40±0,04*	2,86±0,01**	2,41±0,02*	2,56±0,07	2,56±0,07
В'язкість еритроцитарної суспензії, ум. од.	1,30±0,03	1,01±0,04	1,29±0,01**	1,02±0,03*	1,15±0,04	1,15±0,04
Катехоламіндепонуоча функція еритроцитів, ум. од.	3,14±0,07	1,33±0,03*	2,88±0,04**	1,32±0,01*	2,11±0,03*,***	2,11±0,03*,***

*Різниця достовірна порівняно з показниками практично здорових (P<0,05). **Різниця достовірна порівняно з показниками до лікування у хворих I групи (P<0,05). ***Різниця достовірна порівняно з показниками до лікування у хворих II групи (P<0,05).

ності Г-6-ФДГ в крові хворих виявлено її пригнічення (P<0,05). Отже, при ХОБ відбувається значна активізація процесів ПОЛ на фоні розбалансованості АОС захисту.

Для з'ясування можливого взаємозв'язку між ступенем активізації процесів ВРОЛ, порушенням АОС захисту та погіршенням реологічних і рецепторних властивостей еритроцитів вивчали деякі показники морфофункціонального стану еритроцитів у хворих на ХОБ та еритроцитарне депо катехоламінів: індекс деформабельності еритроцитів, в'язкість еритроцитарної суспензії та цитохімічним способом депо катехоламінів в одному еритроциті.

Індекс деформабельності еритроцитів у хворих до лікування був істотно зменшений (P<0,05) порівняно з показниками у практично здорових, показники в'язкості еритроцитарної суспензії — підвищені (P<0,05). Еритроцитарне депо катехоламінів у хворих на ХОБ до лікування було зниженим (P<0,05) порівняно із здоровими. В мазках крові спостерігалась значна кількість деформованих та гемолізованих еритроцитів.

Після лікування рівень МА як без ініціації, так і з ініціацією НАДФН₂ та аскорбатом зменшувався у хворих I і II груп порівняно з аналогічними показниками до лікування (P<0,05), хоч ці показники не досягли норми (P<0,05). У хворих I групи спостерігалось помітніше зменшення рівня МА (на 23%) порівняно з показниками II групи (на 14%). Рівень ВГ у хворих I групи збільшувався на 31% (P<0,01), на відміну від показників II групи, в якій зміни були незначні. Активність ГП мала лише тенденцію до зниження, але не досягла норми. Більш чітким було зниження показників активності ГТ у хворих обох груп (P<0,05). Встановлено нормалізацію показників ГР. Активність Г-6-ФДГ збільшувалась у хворих обох груп (P<0,05), але не досягла норми. Збільшення активності Г-6-ФДГ у хворих I групи становило 19%, II групи — 11%.

Індекс деформабельності еритроцитів у хворих I групи нормалізувався (збільшився на 20%; P<0,05), у хворих II групи істот-

них змін не виявлено. Спостерігалось значне зменшення ВЕС у хворих I групи ($P < 0,05$) і лише тенденція до зменшення у хворих II групи ($P < 0,05$).

Встановлено відновлення рецепторного апарату еритроцитів, а саме: здатності їх депонувати та переносити катехоламіни. Так, рівень катехоламінів після лікування істотно підвищувався і майже досягав вікової норми ($P < 0,05$). Значно зменшувалась кількість деформованих і гемолізованих еритроцитів. У хворих II групи спостерігалась тенденція до нормалізації цього показника.

Таким чином, дезінтеграція АОС захисту при ХОБ виявляється у зменшенні вмісту ВГ в крові, пригніченні активності ферментів ГР, Г-6-ФДГ. Підвищення активності ГГ та ГП можна розцінювати як компенсаторно-приспосовне, але воно малоефективне через недостатність відновних субстратів (НАДФН₂). Одночасно з порушенням ліпопероксидного гомеостазу спостерігалось значне погіршення реологічних та рецепторних властивостей еритроцитів.

Неконтрольоване підсилення процесів ВРОЛ на фоні декомпенсації систем антирадикального захисту, зокрема системи глутатіону, призводить до порушення структури та функції клітинних мембран. Одними з перших зазнають змін мембрани еритроцитів — клітин, відповідальних за постачання кисню та гормонів до органів і тканин. Підвищення в'язкості еритроцитарної суспензії та зниження деформабельності еритроцитів зумовлюють погіршення реологічних властивостей крові, уповільнення кровотоку в периферичних судинах, стаз крові в дрібних капілярах, мікротромбози, що, в свою чергу, ще більше посилює гіпоксичні та метаболічні розлади, пов'язані з прогресуванням ХОБ.

Виявлені зміни рецепторного апарата еритроцитів, зумовлені посиленою пероксидацією та зміною структури і функції еритроцитарних мембран, зокрема зниженням їх здатності депонувати й переносити гормони, відображають порушення функціонування бета₂-рецепторів на мембранах еритроцитів. Останнє викликає зниження бронхорозширювального ефекту катехоламінів, посилює бронхіальну обструкцію, яка в умовах прогресування ХОБ стає незворотною і призводить до інвалідності хворих.

Застосування традиційного лікування, хоча і забезпечує покращання функціонування захисних антирадикальних систем, але практично не впливає на мікроциркуляторні розлади, зокрема на морфофункціональний стан еритроцитів, що слід враховувати в тактиці лікування хворих на ХОБ. Включення до лікувального комплексу препарату системної ензимотерапії "Вобе-Мугос® Е" не лише покращує функціонування системи антирадикального захисту, але й морфофункціональні властивості еритроцитів. У хворих зменшується кількість харкотиння, покращується його відходження, бронхіальна прохідність, зменшуються прояви гіпоксії, задишки, що сприяє поліпшенню якості їх життя, збільшенню толерантності до фізичного навантаження. На фоні прийому "Вобе-Мугос® Е" ми відмічали ефективнішу дію бронхолітиків, у частини хворих зменшили дози інгаляційних бронходилататорів. При лікуванні хворих препаратом "Вобе-Мугос® Е" не було жодного випадку побічної дії та ускладнень.

С п и с о к л і т е р а т у р и

1. Аджипа Я. И. // Физиол. журн. — 1992. — Т. 18, № 6. — С. 125-146.
2. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. — М.: Наука, 1972. — 252 с.
3. Захарьин Ю. Л. // Лаб. дело. — 1967. — № 6. — С. 327-330.
4. Іценська Н. Ю. // Ліки. — 1999. — № 1. — С. 92-94.
5. Кокосов А. Н., Гольденберг Ю. М., Мищенко В. П. // Пульмонология. — 1996. — № 6. — С. 38-49.
6. Коломоєць М. Ю., Шаплавський М. В., Мардар Г. І., Чурсіна Т. Я. Еритроцит при захворюваннях внутрішніх органів: патогенетична роль морфофункціональних змін; діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції / За ред. проф. М. Ю. Коломоєця. — Чернівці, 1998. — 237 с.
7. Лебедева Т. В. // Укр. пульмон. журн. — 1995. — № 2. — С. 22-26.
8. Мардарь А. И., Кладиенко Д. П. // Лаб. дело. — 1986. — № 13. — С. 3.
9. Мещишен И. Ф. // Применение ферментов в медицине. — Симферополь, 1987. — С. 135.
10. Мещишен И. Ф. // Укр. биохим. журнал. — 1982. — Т. 54, № 4. — С. 452-454.
11. Мещишен И. Ф., Петрова И. В. // Там же. — 1983. — Т. 55, № 5. — С. 571-573.
12. Федорова Т. А. // Клин. медицина. — 1987. — Т. LXV. — С. 92-94.
13. Федорова З. Д., Бессмельцев С. С., Котовщикова М. А. Методы исследования агрегации, вязкости и деформируемости эритроцитов: Метод. рекомендации. — Л., 1989. — 13 с.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА "ВОБЕ-МУГОС* Е" НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ
АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ

М. Ю. Коломоец, С. В. Коваленко, Л. Д. Тодорико (Черновцы)

На основании анализа результатов обследования 64 больных хроническим обструктивным бронхитом установлены некоторые особенности функционирования механизмов декомпенсации противорадикальной системы глутатиона, изменения морфофункциональных и рецепторных свойств эритроцитов при хроническом обструктивном бронхите. Доказана необходимость включения в комплексное лечение больных полиэнзимного препарата "Вобе-Мугос* Е", который способствует улучшению реологических свойств эритроцитов, их способности депонировать и транспортировать катехоламины.

EFFECTS OF THE DRUG PREPARATION WOBЕ-MUGOS* E ON PARAMETERS FOR
THE SYSTEM OF ANTIOXIDANT DEFENCE AND MORPHOFUNCTIONAL CONDITION
OF ERYTHROCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

M. Yu. Kolomoets, S. V. Kovalenko, L. D. Todoriko (Chernovtsy)

In the examination of 64 patients with chronic obstructive bronchitis, some specificities of functioning of decompensation mechanisms in the glutathione antiradical system were established as were changes in morphofunctional and receptor properties of erythrocytes in chronic obstructive bronchitis. The patients were shown to have derived benefit from a combined treatment involving the use of the enzymic drug preparation Wobe-Mugos* E which was found to make for improvement of rheological properties of erythrocytes, their capability of depositing and transporting catecholamines.