

О.І.Федів

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ ПРИ ВИРАЗКОВІЙ ХВОРОБИ ІЗ СУПРОВІДНИМ УРАЖЕННЯМ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ПАЦІЄНТІВ РІЗНОГО ВІКУ

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

Резюме. У 74 хворих на виразкову хворобу із супровідним ураженням гепатобіліарної системи вивчена ефективність лікувальних комплексів для корекції порушень окиснювальної модифікації білків. Встановлено позитивний вплив Ербісолу та Вобензиму® на інтенсивність процесів окиснювальної модифікації білків та стан антиоксидантного захисту у хворих похилого і старечого віку.

Ключові слова: виразкова хвороба, гепатобіліарна система, окиснювальна модифікація білків, антиоксидантний захист, лікування.

Вступ. Вільнорадикальне окиснення (ВРО) – універсальний фізіологічний процес, який є важливою ланкою метаболізму в організмі людини. Неконтрольоване збільшення інтенсивності ВРО відіграє важливу роль у патогенезі захворювань внутрішніх органів (атеросклерозу, ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, діабету, виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічного гепатиту, цирозу печінки, запального процесу тощо) і вважається ранньою неспецифічною ознакою патологічного процесу [9,10,11,13,15].

Корекція порушень вільнорадикального окиснення в багатьох випадках допомагає полегшити перебіг, попередити прогресування захворювання. У зв'язку з цим, важливим є вивчення впливу різноманітних лікарських засобів, що застосовуються для лікування того чи іншого захворювання, на інтенсивність процесів ВРО. При цьому характер змін ВРО під впливом препарату може бути одним із показників, які визначають вибір лікарського засобу за конкретної патології [7].

За механізмом дії на вільнорадикальні процеси розрізняють такі лікарські засоби: антиоксиданти (ферменти, речовини з тіоловими групами, вітаміни А, Е, Р, С); хелати (десфероксамін), інгібітори утворення супероксидних іонів (інгібітор ксантиноксидази – алопуринол); пастки супероксидних радикалів (флавоноїди); речовини, що видаляють H₂O₂ (глутатіон і його попередники); пастки гідроксильних радикалів тощо [14].

Вплив лікарських засобів на окиснювальну модифікацію білків, зокрема при виразковій хворобі (ВХ) шлунка та дванадцятипалої кишки залишається невивченим.

Мета дослідження. Вивчити вплив різних лікувальних комплексів на окиснювальну модифікацію білків при виразковій хворобі із супровідним ураженням гепатобіліарної системи у пацієнтів різного віку.

Матеріал і методи. Клініко-лабораторні дослідження проводили у 74 хворих (54 чоловіки та 20 жінок) на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки із супровідним ураженням гепатобіліарної системи (хронічний неспецифічний реактивний гепатит, хронічний некаменевий холецистит) віком від 23 до 82 років. Обстежено також 23 практично здорових особи.

Визначали інтенсивність окиснювальної модифікації білків сироватки крові за методом Дубініної О.Є. та співавт. [2] у модифікації І.Ф.Мещишена [5]. Стан протирадикальних захисних систем оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) [12], каталази [4] та вмістом церулоплазмину [3] в крові.

Хворих на ВХ поділили на чотири групи, в кожній з яких за віком виділялись підгрупи А (хворі зрілого віку) і Б (хворі похилого та старечого віку). Пацієнти першої групи (29 осіб) отримували традиційне лікування (дієта, вітаміни, антациди, метронідазол). Пацієнта другої групи (22 особи) призначали квамател по 40 мг 2 рази на добу протягом двох тижнів, в подальшому – по 40 мг на ніч; амоксицилін – по 1000 мг 2 рази на добу впродовж одного тижня; метронідазол – по 0,25 г 4 рази на добу – один тиждень; антиагреганти, транквілізатори, седативні препарати при необхідності (базисна терапія). Третя група пацієнтів (16 осіб) на фоні базисної терапії отримувала вітчизняний препарат “Ербісол” – по 2 мл внутрішньом’язово (з 1-го по 20-й день лікування). Хворі похилого і старечого віку (7 осіб), яким призначався Ербісол (по 2 мл внутрішньом’язово) та Вобензим® (по 3 драже 3 рази на добу) на тлі базисної терапії, виділені у четверту групу.

Дослідження проводили в період загострення захворювання до початку лікування і в динаміці (через три-п’ять тижнів від початку лікування).

Статистична обробка результатів дослідження проводилась на РС IBM 586 за програмою “STATISTICA 5.0” з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз отриманих даних свідчить, що при виразковій хворобі в осіб зрілого віку збільшується вміст альдегідо- і кетоніохідних нейтрального і основного характеру: без ініціації - на 56,2% та 144,3% (при віковій нормі $1,37 \pm 0,04$ ммоль ДНФГ/г білка та $14,21 \pm 0,54$ о.о.г. ДНФГ/г білка, $p < 0,001$), з ініціацією Fe^{3+} /аскорбіновою кислотою - на 88,4% та 128,9% (у донорів – $2,94 \pm 0,10$ ммоль ДНФГ/г білка та $52,59 \pm 3,15$ о.о.г. ДНФГ/г білка, $p < 0,001$); з ініціацією Fe^{2+} - на 83,6% та 123,2% (при віковій нормі $3,72 \pm 0,19$ ммоль ДНФГ/г білка, $78,24 \pm 2,50$ о.о.г./г білка, $p < 0,001$); з ініціацією Fe^{2+}/H_2O_2 – на 84% та 107,8% (у практично здорових осіб – $6,09 \pm 0,29$ ммоль ДНФГ/г білка та $109,20 \pm 3,79$ о.о.г./г білка, $p < 0,001$) відповідно. У пацієнтів похилого та старечого віку зазначені суттєві зміни й становили 60,8% і 38,4% (без ініціації) – при віковій нормі $2,09 \pm 0,12$ ммоль ДНФГ/г білка та $18,37 \pm 0,71$ о.о.г. ДНФГ/г білка, $p < 0,001$; 92,6% і 57,1% (з ініціацією Fe^{3+} /аскорбіновою кислотою) – при $9,07 \pm 0,38$ ммоль ДНФГ/г білка та $69,77 \pm 2,80$ о.о.г. ДНФГ/г білка у практично здорових осіб, $p < 0,001$; 99,1% і 70,8% (з ініціацією Fe^{2+}) – при $5,87 \pm 0,31$ ммоль ДНФГ/г і $115,43 \pm 4,74$ о.о.г. ДНФГ/г білка у донорів, $p < 0,001$; 62,4% і 43,1% (з ініціацією Fe^{2+}/H_2O_2) – при віковій нормі $9,51 \pm 0,36$ ммоль ДНФГ/г білка та $149,81 \pm 10,23$ о.о.г. ДНФГ/г білка, $p < 0,001$.

Результати дослідження стану протіоксидантного захисту при ВХ із супровідним ураженням гепатобіліарної системи в осіб зрілого, похилого та старечого віку до початку лікування свідчать про зменшення активності супероксиддисмутази в 2 та 1,6 рази ($p < 0,001$) та каталази (в 1,9 та 2,2 рази, $p < 0,001$) у порівнянні з віковою нормою (СОД - $3,53 \pm 0,1$ од. акт./г Нв та $2,38 \pm 0,06$ од. акт./г Нв; каталаза – $15,53 \pm 0,84$ ммоль/г Нв та $13,79 \pm 0,78$ ммоль/г Нв відповідно). Щодо вмісту церулоплазмину в крові, то в підгрупі А виявлене його збільшення в 1,7 рази ($p < 0,001$), в підгрупі Б – зменшення його рівня в 1,9 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з показниками у здорових осіб ($152,47 \pm 7,02$ мг/л та $195,24 \pm 12,91$ мг/л відповідно).

При дослідженні вищезазначених показників у динаміці встановлено зменшення інтенсивності окиснювальної модифікації білків після проведеного лікування в усіх групах хворих. У пацієнтів зрілого віку вміст альдегідо- та кетоніохідних нейтрального й основного характеру без ініціації, з ініціацією Fe^{3+} /аскорбіновою кислотою, Fe^{2+} , Fe^{2+}/H_2O_2 зменшувався на 13,6% та 21,1%, 15,5% та 13%,

21,7% та 15,9%, 13,6% та 16,9% (1-а група); на 25,7% та 45,8%, 32,3% та 34,1%, 32,2% та 35,6%, 26,3% та 31,8% (2-а група); на 35,1% та 57%, 48,2% та 52%, 43,1% та 50,4%, 41,3% та 35,1% (3-я група) відповідно. Разом з тим, тільки з призначенням на фоні базисної терапії Ербісолу показники досягали рівня вікової норми ($p > 0,05$).

У хворих на ВХ похилого та старечого віку зміни окиснювальної модифікації білків у динаміці лікування були аналогічними, але в 1-ій, 2-ій та 3-ій групах рівень ОМБ залишався вищим від показників у практично здорових осіб. Лише включення до лікувального комплексу Вобензиму® та Ербісолу сприяло зниженню вмісту 2,4-динітрофенілгідразонів до рівня вікової норми ($p > 0,05$).

Встановлено, що у хворих на ВХ осіб зрілого віку при використанні базисної терапії Ербісолу активність СОД підвищувалась до $3,44 \pm 0,12$ од. акт./г Нв і вірогідно не відрізнялась від такої у практично здорових осіб ($p > 0,05$). Активність СОД в групах пацієнтів, яким призначалась базисна терапія з включенням до лікувального комплексу квамателу або традиційне лікування, становила $2,37 \pm 0,08$ од. акт./г Нв та $1,90 \pm 0,05$ од. акт./г Нв відповідно. Активність каталази збільшувалась до $10,51 \pm 0,65$ ммоль/г Нв·хв. (1-а група), $13,28 \pm 0,52$ ммоль/г Нв·хв. (2-а група), $16,07 \pm 0,63$ ммоль/г Нв·хв. (3-я група). Вміст церулоплазміну в сироватці крові становив $227,59 \pm 18,56$ мг/л (1-а група), $171,35 \pm 15,78$ мг/л (2-а група), $127,59 \pm 4,08$ мг/л (3-я група).

У пацієнтів похилого та старечого віку активність СОД та каталази в еритроцитах після проведеного лікування збільшувалась на 10,9% та 17,3% (за традиційної терапії), 45,6% та 44,7% (при застосуванні базисної терапії з включенням квамателу), 89,8% та 68,1% (за лікування Ербісолом), 101,4% та 112,1% (за лікування Ербісолом та Вобензимом®) відповідно. Вміст церулоплазміну в сироватці крові під кінець стаціонарного лікування досягав таких значень: $127,88 \pm 8,19$ мг/л - в 1-ій групі, $154,43 \pm 10,06$ мг/л - в 2-ій групі, $180,87 \pm 12,34$ мг/л - в 3-ій групі, $221,46 \pm 18,83$ мг/л - в 4-ій групі.

Таким чином, при ВХ із супровідним ураженням гепатобіліарної системи у осіб зрілого віку найсуттєвіше зменшення окиснювальної модифікації білків та підвищення активності ферментів протиокисдантного захисту відбувались на тлі базисної терапії з включенням Ербісолу - гепатопротектора і репаранта з імуномодулюючою дією. Позитивний вплив препарату, очевидно, зумовлений наявністю в його складі низькомолекулярних специфічних "сигнальних" молекул, що активізують природні, еволюційно сформовані механізми пошуку та усунення патологічних змін в органах і тканинах [8], зокрема, інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення.

У хворих на ВХ похилого та старечого віку відповідна корекція виявлених порушень досягалась при додаванні до лікувального комплексу Вобензиму®. Відомо, що Вобензим® сприяє покращанню мікроциркуляції, усуненню гіпоксії [1]. При цьому також збільшується протеолітична активність крові, що, можливо, призводить до посилення гідролізу оксидативно модифікованих білків і зменшення їх накопичення в крові.

Висновки.

1. Традиційне лікування хворих на виразкову хворобу із супровідним ураженням гепатобіліарної системи не призводить до усунення дисбалансу між процесами окиснювальної модифікації білків та станом захисних протирадикальних систем.

2. З метою корекції порушень окиснювальної модифікації білків та протиокисдантного захисту у хворих на ВХ зрілого віку необхідним є застосування на тлі базисної терапії Ербісолу.

3. У хворих на ВХ похилого та старечого віку зменшення інтенсивності окиснювальної модифікації білків та нормалізація функціонування протиокисдантної системи досягається шляхом призначення на фоні базисної терапії Ербісолу та Вобензиму®.

Література. 1. Веремеенко К.Н., Досенко В.Е., Кизим А.И. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии // Лік. справа. – 2000. - № 2. – С. 3-11. 2. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белков сыворотки крови человека, метод ее определения // Вопр. мед. химии. – 1995. – 41, № 1. – С. 24-26. 3. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия: Пособие для врачей лаборантов. – Мн.:Беларусь, 1976. – 312 с. 4. Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. Метод определения активности каталазы // Лаб. дело. – 1988. - № 1. – С. 16-18. 5. Меццишен І.Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків (сироватки) крові // Буковинський медичний вісник. – 1998. – 2, № 1. – С. 156 – 158. 6. Меццишен І.Ф., Польовий В.П. Механізм окиснювальної модифікації білків // Буковинський медичний вісник. – 1999. – 3, № 1. – С. 196 – 205. 7. Моругова Т.В., Лазарева Д.Н. Влияние лекарственных средств на свободно-радикальное окисление // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2000. – 63, № 1. – С. 71 - 75. 8. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса «Эрбисол» // Фармакологічний вісник. – 1998. - № 6. – С. 69-74. 9. Тимочко М.Ф., Кобилінська Л.І. Вільнорадикальні реакції та їх метаболічна роль // Мед. хімія. – 1999. - 1, № 1. – С. 19-25. 10. Ambrosio G., Tritto I. Reperfusion injury: experimental evidence and clinical implications // Am. Heart. J. – 1999. – 138, № 2. - Pt 2. – P. 69-75. 11. Ashok B.T., Ali R. The aging paradox: free radical theory of aging // Exp. Gerontol. – 1999. – 34, № 3. – P. 293-303. 12. Fried R. Enzymatic and non-enzymatic assay of superoxide dismutase // Biochem. - 1975. - Vol.57, N 3. - P.657-660. 13. Niess A.M., Dickhuth H.H., Northoff H., Fehrenbach E. Free radicals and oxidative stress in exercise—immunological aspects. // Exerc. Immunol. Rev.- 1999. – №5. – P. 22-56. 14. Robak J., Marcinkiewicz E. Scavenging of reactive oxygen species as the mechanism of drug action // Pol. J.Pharmacol. – 47, № 2. – 1995. – P. 89-98. 15. Vendemiale G., Grattagliano I., Altomare E. An update on the role of free radicals and antioxidant defense in human disease // Int. J. Clin. Lab. Res. - 1999. – 29, № 2. – P. 49-55.

CORRECTION OF DISORDERS OF THE PROTEIN OXIDATIVE MODIFICATION IN PEPTIC ULCER WITH CONCOMITANT LESIONS OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN PATIENTS OF DIFFERENT AGE

O.I.Fediv

Abstract. The efficiency of remedial complexes for correction of disorders of the protein oxidative modification with a concomitant lesion of the hepatobiliary system was studied in 74 patients with peptic ulcer. A positive effect of Erbisol and WobenzymT on the intensity of processes of the oxidative protein modification and the state of the antioxidant defence in patients of old and senile age was established.

Key words: peptic ulcer, hepatobiliary system, oxidative modification of proteins, antioxidant defence, treatment.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 26.05.2000 року