

УДК 616.24-007.272:616.33]:616.15-085.322:582.46

І.В. Дудка

ІНТЕНСИВНІСТЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ПРОТЕЇНАЗО-ІНГІБІТОРНОГО ДИСБАЛАНСУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПРОВІДНОЮ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЇХ КОРЕКЦІЇ ПРЕПАРАТОМ ГІНКГО БІЛОБА

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У статті викладені результати дослідження інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, факторів протиоксидантного захисту, протеолізу, стану факторів протеїназо-інгібіторної системи за умов поєданого перебігу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) у динаміці лікування препаратом гінкго білоба. Встановлено, що індукований загостренням ХОЗЛ оксидативний стрес та дисбаланс протеїназо-інгібіторної системи є важливими ланками потенціювання кислотозалежного ушкодження слизової оболонки стравоходу при ГЕРХ. Застосування гінкго білоба у комплексній терапії ХОЗЛ призводить до усунення клінічних симптомів ГЕРХ, у тому числі ендоскопічно позитивної, за рахунок істотного підсилення протиоксидантного та протеїназо-інгібіторного потенціалу, гальмування інтенсивності оксидативного стресу та протеолізу.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, пероксидне окиснення ліпідів, окиснювальна модифікація білків, фактори протиоксидантного захисту, протеоліз.

Вступ

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба – це хронічне рецидивуюче захворювання, зумовлене порушенням моторно-евакуаторної функції гастроєзофагеальної зони із спонтанним, або таким, що регулярно

повторюється, закидом у стравохід шлункового або дуоденального вмісту, та розвитком характерних клінічних симптомів, і призводить до пошкодження слизової оболонки дистального відділу стравоходу [2, 3]. Супровідним захворюванням, яке може істотно впливати на перебіг та прогресування ГЕРХ, є ХОЗЛ [4, 5]. Згідно з літературними даними, у 60-80% хворих на бронхіальну астму та ХОЗЛ виявляють ГЕРХ [1, 4, 5]. Часте поєднання ХОЗЛ та ГЕРХ пояснюють формуванням наступного патогенетичного кола: ГЕРХ, унаслідок прямої дії соляної кислоти, пепсину та інших інгредієнтів шлункового соку, та ініціювання езофагобронхіального рефлексу, сприяє розвитку бронхоспазму і запального процесу в бронхах, а препарати, що застосовуються при ХОЗЛ та бронхіальній астмі, індукують прогресування ГЕРХ (сприяння релаксації нижнього сфінктера стравоходу) [1, 6]. У літературі ведеться активна дискусія щодо первинності виникнення цього тандему, однак усі патогенетичні механізми, що зумовлюють прогресування ГЕРХ на тлі ХОЗЛ досі залишаються не вивчені.

Істотну роль у розвитку та прогресуванні ХОЗЛ відіграє система нейтрофільних гранулоцитів, факторами агресії яких є респіраторний вибух із генерацією активних форм кисню (АФК) та нітрогену, інтенсифікація оксидативного (ОС) та нітрозитивного стресу, а також ліберація протеїназ, активних у відношенні переважно пошкоджених білкових субстратів [7, 8]. Інтенсивність процесів протеолізу контролюється низкою тканинних та плазмових інгібіторів протеїназ (ІП) (α 2-макроглобулін (α 2-МГ), α 1-ІП), антитромбін ІІІ, тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1 тощо) [6, 7]. Дисбаланс цієї системи може призвести до переважання процесів катаболізму протеїнів, які виконують структурні (компоненти клітинних мембран) та транспортні функції, що є потужним ушкоджувальним фактором [9]. Аналіз даних літератури свідчить про відсутність дослідження механізмів ймовірного взаємозв'язку між показниками ОС та протеїназо-інгібіторної системи (ПІС) у патогенезі прогресування ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ.

Оксидативний стрес, тобто агресія АФК, що вивільняються із нейтрофілів у зоні запалення, призводить до активації пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран та окиснювальної модифікації структурних білків (ОМБ) бронхо-альвеолярного епітелію [9]. Існує низка повідомлень про збільшення концентрації пероксиду водню у конденсаті повітря, що видихається, під час загострень ХОЗЛ, що підтверджує зростання інтенсивності ОС [8]. R.F.Foronju показав, що підсилення протиоксидантного захисту (ПОЗ) шляхом експериментального збільшення активності мідь-цинк супероксиддисмутази (СОД) удвічі – у чотири рази зменшує інтенсивність запалення в межах легені, а також нівелює пошкодження окиснювачами слизової оболонки, експресію протеаз та розвиток емфіземи у відповідь на хронічну дію патогенів, у тому числі тютюнового диму [7]. Збільшення частоти та тривалості загострень ХОЗЛ може призвести до стабілізації запалення через взаємодію між ОС та активацію ядерного фактора κВ (NF-κВ) із подальшим розвитком порочного кола [8]. АФК безпосередньо, або через утворення продуктів ПОЛ, беруть участь в індукції запалення через активацію стрескіназ та чутливих до окиснювально-відновного потенціалу факторів транскрипції, наприклад NF-κВ, білка-активатора-1, які відіграють провідну роль у регулюванні багатьох прозапальних генів [9]. Це призводить до зростання експресії низки прозапальних медіаторів. Глутатіонова система, яка належить до найпотужніших систем ПОЗ та детоксикації, також забезпечує динамічне регулювання активності ферментних систем через відновлення дисульфідних зв'язків на кіназах, фосфатазах та факторах транскрипції генів. Виснаження цієї системи призводить до пошкодження слизових оболонок як травного тракту, так і епітелію бронхів. Це пояснює, чому навіть високі дози кортикостероїдів мають відносно низьку ефективність при лікуванні загострень ХОЗЛ і можуть сприяти розвитку ендоскопічно позитивної ГЕРХ [9].

Саме тому, пошук невідомих раніше механізмів розвитку та прогресування ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ, адекватних способів корекції встановлених порушень складає актуальність нашого дослідження.

Мета дослідження

Вивчити інтенсивність оксидативного стресу, стан протеїназо-інгібіторної системи у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідною ГЕРХ, а також вплив комплексної терапії з включенням гінкго білоба на клінічний перебіг гастроєзофагеальної хвороби, інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів та окиснювальної модифікації білків, систем протиоксидантного захисту, протеолізу та активність інгібіторів протеїназ.

Матеріал та методи

Обстежено 90 хворих на ХОЗЛ, у тому числі 30 пацієнтів із ендоскопічно позитивною неерозивною (ЕПН) ГЕРХ – 1 група, 30 – із ендоскопічно позитивною ерозивною (ЕПЕ) ГЕРХ – 2 група та 30 хворих на ХОЗЛ без супровідної ГЕРХ – 3 група, віком від 37 до 63 років. У всіх пацієнтів було діагностовано ХОЗЛ II-III стадії, середньої тяжкості у фазі загострення. Діагноз ХОЗЛ встановлювали на підставі анамнестичних, клінічних, спірометричних, рентгенологічних критеріїв. Діагноз ГЕРХ встановлювали згідно з класифікацією Savary-Miller з модифікацією Carrison et al. (1996) керуючись рекомендаціями Генвальського (1997) та Монреальського (2005) консенсусів, а також рекомендацій Американської асоціації гастроентерологів (2006) – на підставі суб'єктивних симптомів, ендоскопічних критеріїв, інтраєзофагеальної рН-метрії (зниження рН стравоходу до рівня менше 4,0 упродовж більше 5% від загального часу багатогодинного рН-моніторингу (більше 1 год. при добовому рН-моніторингу), або підвищення рН до 7,0 – при потраплянні у стравохід дуоденального вмісту з домішками жовчі та панкреатичного соку). Для порівняння результатів лікування були сформовані 2 групи хворих, однорідні за віком, статтю, поширеністю змін слизової оболонки стравоходу (єзофагіт),

ступенем тяжкості загострення та стадією ХОЗЛ. Перша група (I, основна) – 15 осіб, які крім засобів традиційної базисної терапії ХОЗЛ (небулайзерна терапія β_2 -агоністами та холінолітиками, ацетилцистеїн, фенспірид), одержували омепразол по 20 мг 2 рази на добу та препарат гінкго білоба по 1 таблетці (40 мг) 3 рази на добу впродовж 15 днів. Друга група (II, контрольна) – 15 осіб, яким проводили адекватну базисну терапію ХОЗЛ та з приводу супровідної GERX призначали лише омепразол (20 мг 2 рази в день) впродовж 15 днів.

Інтенсивність процесів ПОЛ вивчали за вмістом у крові малонового альдегіду (МА), ізольованих подвійних зв'язків (ППЗ), дієнових кон'югатів (ДК), кетодієнів та спряжених трієнів (КСТ). Інтенсивність ОМБ визначали за вмістом в крові альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів нейтрального (АКДНФГНХ) та основного характеру (АКДНФГОХ). Стан системи ПОЗ вивчали за вмістом в еритроцитах глутатіону відновленого (ГВ), активністю мідь, цинк-супероксиддисмутази (СОД). Стан протеолітичної активності плазми крові вивчали за сумарною активністю протеїназ сироватки крові – за М.Кунітцом (1975), інтенсивністю лізису низькомолекулярних білків (азоальбуміну) (ІЛАА), високомолекулярних білків (азоказеїну) (ІЛАК) та колагену (лізис азоколу) (ІЛК) – за допомогою наборів стандартних реактивів фірми „Даниш Ltd” (Львів). Стан протеїназо-інгібіторної системи вивчали за вмістом у сироватці крові $\alpha 2$ -макроглобуліну ($\alpha 2$ -МГ) („Даниш Ltd”, Львів). Статистичну обробку результатів досліджень проводили із використанням параметричних методів варіаційної статистики.

Обговорення результатів дослідження

Аналіз результатів дослідження вказує на те, що у хворих на ХОЗЛ із супровідною GERX (1, 2 групи) інтенсивність процесів ПОЛ та ОМБ істотно перевищувала аналогічні показники у пацієнтів з ХОЗЛ без супровідної GERX ($P < 0,05$) (табл. 1). Як свідчать дані, у хворих 2-ї групи показник вмісту МА у плазмі крові перевищував контрольні показники на 37,9% ($P < 0,05$), у 1-й групі – на 30,8% ($P < 0,05$) у порівнянні з ПЗО. У 3-й групі хворих показники

вмісту МА у плазмі крові та Ер ($P < 0,05$) змінювалися менш інтенсивно, хоча і перевищували дані контролю на 23,3% ($P < 0,05$), причому вірогідність різниці була встановлена між усіма групами порівняння ($P < 0,05$) (табл. 1). Зміни значно більшої інтенсивності були зареєстровані нами у хворих на ХОЗЛ у відношенні зростання вмісту в крові проміжних молекулярних продуктів ПОЛ: ІПЗ, ДК, КСТ (табл.1). Зокрема, у 2-й групі хворих було встановлено вірогідне зростання вмісту в крові ІПЗ у 2,2 раза, 1-й групі – у 1,8 раза, 3-й групі – у 1,7 раза ($P < 0,05$) із наявністю міжгрупової різниці ($P < 0,05$). Вірогідне зростання вмісту в плазмі крові не лише проміжних, але й кінцевих продуктів ПОЛ у всіх групах спостереження, свідчить про наявність декомпенсації процесів ПОЛ у цього контингенту осіб. Останній факт є беззаперечним свідченням безпосередньої участі ОС у патогенезі ХОЗЛ.

Водночас, з отриманих даних випливає, що неконтрольована агресія АФК є істотним фактором розвитку та прогресування ГЕРХ у хворих на ХОЗЛ. На підтвердження цієї думки свідчить істотне зростання вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у хворих на ГЕРХ за мірою підвищення ступеня ушкодження слизової оболонки стравоходу (СОС) у напрямку від неерозивної форми ГЕРХ до ерозивної. Для підтвердження взаємозв'язку між показниками інтенсивності ПОЛ та основними ендоскопічними критеріями ГЕРХ був проведений кореляційний аналіз. Так, встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом у крові МА та площею ерозивного ураження СОС ($r=0,713$; $P < 0,05$); вмістом у крові ІПЗ та площею неерозивних ендоскопічних змін СОС ($r=0,595$; $P < 0,05$); вмістом МА і тривалістю епізодів закислення стравохідного вмісту ($pH < 4$) ($r=0,734$; $P < 0,05$).

Інтенсивний ОС у якості субстрату торкається не лише ліпідів клітинних мембран, але й структурних та транспортних білків. Нами було встановлено вірогідне зростання інтенсивності ОМБ у обстежених хворих. Зокрема, у хворих 2-ї групи вміст АКДНФГНХ та АКДНФГОХ перевищував показники у ПЗО на 50,4% та у 2,1 раза ($P < 0,05$) відповідно, у той час як у

хворих 3-ї групи – лише на 30,5% та у 1,7 раза ($P<0,05$) відповідно із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($P<0,05$). У 1-й групі вміст АКДНФГОХ був вірогідно нижчим від показника у 2-й групі порівняння ($P<0,05$), однак вірогідно перевищував як показник у хворих 3-ї групи, так і показник у групі контролю (у 1,9 раза ($P<0,05$)). Вміст АКДНФГНХ у крові мав аналогічну тенденцію змін ($P<0,05$). Слід також зазначити, що інтенсивність процесів ОМБ у хворих на ХОЗЛ, навіть у більшій мірі, ніж інтенсивність ПОЛ, корелювала із ступенем ураження СОС: встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом у крові АКДНФГОХ та тривалістю епізодів закислення стравохідного вмісту ($r=0,771$; $P<0,05$); між вмістом в крові АКДНФГОХ та площею неерозивних ендоскопічних змін СОС ($r=0,754$; $P<0,05$).

При оцінці стану функціонування системи ПОЗ нами були виявлені наступні зміни (табл. 1). Перш за все, слід відзначити суттєво знижений вміст ГВ у еритроцитах у всіх клінічних групах спостереження: у хворих 2-ї групи 34,4%, 1-ї групи – 32,3%, у той час, як у хворих 3-ї групи – 22,6% ($P<0,05$) у порівнянні з ПЗО, із вірогідною міжгруповою відмінністю ($P<0,05$). При аналізі показників вмісту ГВ у хворих на ГЕРХ (табл. 1) слід підкреслити вірогідну взаємозалежність інтенсивності виснаження ПОЗ клітини із ступенем глибини та поширеності запального процесу у СОС. Аналогічні зміни були встановлені при аналізі показників активності СОД (табл. 1). Важливим, з точки зору оцінки про- та антиоксидантного потенціалу в обстежених хворих виявилось обчислення співвідношення вмісту МА у крові до активності СОД, яке у групі ПЗО склало 0,7, у хворих 2-ї групи – 1,6; 1-ї групи – 1,4; 3-ї групи – 1,1 ($P_{1,2,3}<0,05$).

Таблиця 1

**Показники інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів,
окиснювальної модифікації білків та факторів протиоксидантного
захисту у хворих на ХОЗЛ, II стадії у фазі загострення із супровідною
ГЕРХ та без неї (M±m)**

Показники	ПЗО, n=20	ХОЗЛ (група 3), n=30	ХОЗЛ із ЕПЕ ГЕРХ (група 2), n=30	ХОЗЛ із ЕПН ГЕРХ (група 1), n=30
МА у плазмі, мкмоль/л	2,53±0,072	3,12±0,061 *	3,49±0,033 */**	3,31±0,012 */**/**
ПЗ, Е220/мл. крові	2,64±0,031	4,38±0,047 *	5,93±0,071 */**	5,65±0,067 */**/**
АКДНФГОХ, о.од.г/л білка	1,37±0,023	2,27±0,039 *	2,87±0,044 */**	2,61±0,032 */**/**
АКДНФГНХ, ммоль/г білка	14,14±0,137	16,85±1,041 *	21,26±0,826 */**	19,52±0,243 */**
ГВ, мкмоль/л	0,93±0,013	0,72±0,019 *	0,61±0,008 */**	0,63±0,007 */**
СОД, од.акт./1хв.×1гНв.	3,53±0,053	2,96±0,037 *	2,15±0,042 */**	2,32±0,032 */**/**

Примітки: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (P<0,05);

** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ без ГЕРХ (P<0,05);

*** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ із супровідною ЕПЕ ГЕРХ (P<0,05).

Аналіз результатів дослідження свідчить про те, що в усіх хворих на ХОЗЛ було встановлено підвищення інтенсивності лізису низькомолекулярних білків (табл. 2): у хворих 2 групи ІЛАА перевищувала показник у ПЗО в 1,8 раза, 1-ї групи – в 1,4 раза, хворих 3-ї групи – в 1,2 раза, (P_{1,2}<0,05) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці. Поряд із цим, у хворих на ХОЗЛ із ГЕРХ було встановлено більш істотне підвищення інтенсивності необмеженого протеолізу високомолекулярних білків (ІЛАК) – у 2,1 та 1,8 раза відповідно проти 1,6 раза у 3-й групі (P<0,05) у порівнянні з ПЗО, із наявністю вірогідної міжгрупової різниці. Аналогічну тенденцію ми спостерігали при аналізі сумарної активності сироваткових протеаз та ІЛК

(табл. 2). Зазначені зміни, ймовірно, виникли внаслідок істотного дисбалансу у системі тканинних та плазмових інгібіторів протеїназ. Зокрема, нами було встановлено істотне зростання вмісту α_2 -МГ у хворих на ХОЗЛ (1-ї групи – у 2,2 раза, 2-ї групи – у 2,6 раза ($P<0,05$)), незначне зростання його вмісту у хворих 3-ї групи (у 1,4 раза ($P<0,05$)) у порівнянні з показником у контролі.

Таблиця 2
Показники протеїназо-інгібіторної системи крові у хворих на ХОЗЛ, II стадії у фазі загострення із супровідною GERX та без неї (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	ХОЗЛ із ЕПЕ GERX (група 2), n=30	ХОЗЛ із ЕПН GERX (група 1), n=30	ХОЗЛ (група 3), n=30
ІЛАА, Е440/мл×год	2,41±0,018	3,88±0,132 */**	3,36±0,112 */**/**	3,25±0,099 */**
ІЛАК, Е440/мл×год	2,16±0,012	3,83±0,109 */**	3,59±0,123 */**/**	3,34±0,117 */**
ІЛК, Е440/мл×год	0,84±0,016	1,18±0,007 */**	1,06±0,003 */**/**	0,98±0,004 */**
Протеїнази, мкг/мл	0,42±0,003	0,75±0,012 */**	0,69±0,005 */**/**	0,57±0,003 */**
α_2 -МГ, ммоль/л	2,31±0,140	5,96±0,119 */**	4,84±0,100 */**/**	3,27±0,135 */**

Примітки: * - різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб ($P<0,05$);

** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ без GERX ($P<0,05$);

*** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ із ЕПЕ GERX ($P<0,05$).

Отримані результати дослідження в динаміці лікування та їх аналіз свідчать про те, що під впливом комплексної терапії з включенням гінкго білоба покращання самопочуття, зменшення ознак загострення ХОЗЛ та GERX (печії, дисфагії, одинофагії тощо), істотне підвищення якості життя у пацієнтів основної групи відмічалось значно раніше (на 4-5 день від початку лікування), ніж у хворих контрольної групи (з 10-12 дня). Також комплексна терапія, застосована у пацієнтів основної групи, сприяла вірогідному зменшенню кількості та тривалості епізодів шлунково-стравохідного

рефлюксу – у 4,3 раза та 5,4 раза ($P < 0,05$) відповідно, у той час, як у групі контролю після лікування ці показники зменшились лише у 2,2 та 2,5 раза ($P < 0,05$) відповідно. Порівняльна ефективність запропонованої та стандартної терапії ГЕРХ відносно зменшення часу, впродовж якого рН стравоходу менше 4, на 5-й день вживання становить 34,8% на користь терапії, що включає гінкго білоба. Результати впливу гінкго білоба на динаміку ендоскопічних показників вказують на те, що за 15 днів лікування у пацієнтів основної групи було досягнуто ремісії ендоскопічно позитивної ГЕРХ (повна відсутність гіперемії та ерозивних змін СОС) у 93,3% випадків, у той час, як у пацієнтів контрольної групи – лише у 66,7% ($P < 0,05$).

При залученні до комплексної терапії гінкго білоба у хворих на ГЕРХ із супутнім ХОЗЛ встановлено суттєве вірогідне зменшення показників вмісту проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих основної групи у порівнянні з аналогічними показниками у контролі. Так, вміст МА у крові хворих 1-ї групи зменшився у порівнянні з показником до лікування на 27,4% ($P < 0,05$) проти 15,7% ($P < 0,05$) у контрольній групі. Аналогічні вірогідні зміни спостерігалися при аналізі показників вмісту ІПЗ ($P < 0,05$), ДК ($P < 0,05$), КСТ ($P < 0,05$) у хворих 1-ї групи із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($P < 0,05$). У динаміці лікування у хворих 1-ї групи вміст АКДНФГНХ та АКДНФГОХ знизився на 38,3% ($P < 0,05$) та 29,7% ($P < 0,05$) відповідно, у той час як у хворих 2-ї групи – лише на 14,6 ($P < 0,05$) та 11,3% ($P > 0,05$) відповідно. Результати дослідження стану системи ПОЗ показали, що в основній групі спостерігається більш значне вірогідне зростання вмісту ГВ ($P < 0,05$) ніж у хворих контрольної групи ($P < 0,05$) із фактичною нормалізацією показників ($P > 0,05$). Активність СОД після лікування вірогідно зросла у обох групах спостереження, проте результати після лікування хворих контрольної групи є вірогідно нижчими від показників основної групи ($P < 0,05$). Отримані результати значно вплинули на динаміку показника співвідношення прооксидантної та антиоксидантної активності. Після проведеної традиційної терапії показник МА/СОД вірогідно зменшився

на 24,6% ($P < 0,05$), в той час як у основній групі – на 51,3% ($P < 0,05$), що відрізняється від контролю достатнім ступенем вірогідності ($P < 0,05$) і свідчить про зростання потужності системи протиоксидантного захисту.

Аналіз результатів впливу запропонованої терапії на протеолітичну активність сироватки крові вказує на те, що у хворих основної групи після лікування досягається відновлення балансу протеїназо-інгібіторної системи у 86,7% випадків із фактичною нормалізацією показників (ІЛАА, ІЛАК, ІЛК, вміст $\alpha 2$ -МГ), у той час, як у групі контролю встановлений до лікування дисбаланс у більшості випадків зберігається (66,7%).

Отже, наведені вище дані свідчать, що препарат гінкго білоба дійсно володіє протиоксидантною активністю, сприяє нормалізації інтенсивності процесів ПОЛ, відновленню оптимальної активності ферментів ПОЗ та вмісту ГВ в сироватці крові, відновлює баланс протеїназо-інгібіторної системи у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ГЕРХ.

Висновки

1. Інтенсивність процесів пероксидного окиснення ліпідів (зростання вмісту ізольованих подвійних зв'язів, дієнових кон'югатів, кетодієнів та спряжених триєнів, малонового альдегіду в крові), окиснювальної модифікації білків (зростання вмісту альдегід- та кетондинітрофенілгідрозонів основного та нейтрального характеру в крові) та недостатність факторів протирадикального захисту (вмісту в еритроцитах глутатіону відновленого, активності супероксиддисмутази) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень зростають прямо пропорційно ступеню ураження слизової оболонки стравоходу та зумовлюють ступінь тяжкості ендоскопічно позитивної гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби.

2. Важливими ланками патогенезу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, що виникає на тлі хронічного обструктивного захворювання легень, є істотний дисбаланс протеїназо-інгібіторної системи (зростання протеолітичної активності плазми крові на тлі дефіциту плазматичних інгібіторів

протеїназ), що поглиблюється за мірою зростання ступеня ураження слизової оболонки стравоходу.

3. Гінкго білоба є ефективним засобом патогенетичної терапії хворих із поєднаним перебігом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби та ХОЗЛ: завдяки протиоксидантним, антигіпоксантним властивостям, гальмуванню протеолізу сприяє вірогідному зменшенню кількості та тривалості епізодів шлунково-стравохідного рефлюксу, усуває ознаки ендоскопічно-позитивної ГЕРХ (зменшення площі ділянок гіперемії, епітелізація ерозій слизової оболонки стравоходу).

Перспектива подальших досліджень

Вивчення ймовірного впливу гінкго білоба на різні ланки нейро-ендокринної регуляції тонуусу нижнього стравохідного сфінктера у хворих на ХОЗЛ із супровідною ГЕРХ.

Література.

1. Алексеева Е.П. Особенности клиники, диагностики и лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у больных бронхиальной астмой: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.00.05 «Внутренние болезни» / Е.П. Алексеева – Москва, 2006. – 24 с.
2. Колісник С.П. Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба: актуальні питання сучасної діагностики, лікування та профілактики / С.П. Колісник, В.М. Чернобровий // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 93–97.
3. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: эпидемиологические, патогенетические, клинико-диагностические и терапевтические аспекты / О.Н. Минушкин, Л.В. Масловский, О.Ю. Теплухина [и др.] // Гастроэнтерология. – 2006. – Т.8, № 2. – С. 31–33.
4. Юрнев Г.Л. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (клиника, диагностика, лечение, профилактика): автореф. дисс. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец.

- 14.00.05 «Внутренние болезни», 14.00.47 «Гастроэнтерология» / Г.Л. Юренев. – Москва, 2007. – 47 с.
5. Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD / Casanova C., Baudet J.S., del Valle Velasco M. [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2004. – Vol. 23, № 6. – P.841–845.
6. Symptom evaluation in reflux disease: workshop background, processes, terminology, recommendations and discussion outputs / Dent J., Armstrong D., Delaney B. [et al.] // *Gut.* – 2004. – Vol. 53, Suppl. № 4. – P.1–24.
7. Superoxide dismutase expression attenuates cigarette smoke- or elastase-generated emphysema in mice / Foronjy R.F., Mirochnitchenko O., Prokopenko O. [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2006. – Vol. 173, № 6. – P. 623–631
8. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease / Franciosi L.G., Page C.P., Celli B.R. [et al.] // *Pulm. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 19, № 3. – P. 189–199.
9. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients / Gerritsen W.B., Asin J., Zanen P. [et al.] // *Respir. Med.* – 2005. – Vol. 99, № 1. – P.84–90.

ИНТЕНСИВНОСТЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ПРОТЕИНАЗО-ИНГИБИТОРНОГО ДИСБАЛАНСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИХ КОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТОМ ГИНКГО БИЛОБА

И.В. Дудка

Резюме. В статье изложены результаты исследования интенсивности пероксидного окисления липидов, окислительной модификации белков, факторов противooksидантной защиты, протеолиза, состояния факторов протеиназо-ингибиторной системы, при условиях сочетанного течения

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ) в динамике лечения препаратом гинкго билоба. Установлено, что индуцированный обострением ХОБЛ оксидативный стресс и дисбаланс протеиназо-ингибиторной системы являются важными звеньями потенцирования кислотозависимого повреждения слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ. Применение гинкго билоба в комплексной терапии ХОБЛ приводит к устранению клинических симптомов ГЭРБ, в том числе эндоскопически позитивной, за счет существенного усиления антиоксидантного и протеиназо-ингибиторного потенциала, торможения интенсивности оксидативного стресса и протеолиза.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, пероксидное окисление липидов, окислительная модификация белков, факторы противооксидантной защиты, протеолиз.

**INTENSITY OF OXIDATIVE STRESS AND PROTEINASE-
INHIBITORY IMBALANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND EFFICACY OF THEIR
CORRECTION BY MEANS OF THE GINKGO BILOBA MEDICATION**

I.V. Dudka

Abstract. The paper presents the findings of investigating the intensity of lipid peroxidation, oxidative protein modification, the factors of antioxidant defence, proteolysis, the condition of the factors of the proteinase-inhibitory system under conditions of the combined course of gastroesophageal reflux disease (GERD) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the treatment dynamics, employing Ginkgo biloba. Oxidative stress and proteinase-inhibitory system imbalance induced by a COPD exacerbation have been found to be important components of potentiating an acid-dependent injury of the esophageal mucous coat in GERD. Employing Ginkgo biloba in the holiatry of COPD results in an

elimination of the GERD clinical symptoms, including endoscopically positive one at the expense of an essential enhancement of the prooxidant and proteinase-inhibitory potential, inhibiting the intensity of oxidative stress and proteolysis.

Key words: gastroesophageal reflux disease, chronic obstructive pulmonary disease, lipid peroxidation, oxidative protein modification, prooxidant defence factors, proteolysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2008. - Vol.7, №3.-P..

Надійшла до редакції 18.08.2008

Рецензент – проф. О.І. Волошин