

УДК 616.567-957.345.857-02
© Кононов В.М., 2009

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ГЛУТАРГІНУ ТА АРТИХОЛУ НА АКТИВНІСТЬ ФЕРМЕНТІВ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ОЖИРІННЯМ Кононов В.М.

Луганський державний медичний університет

Кононов В.М. Вплив комбінації глутаргіну та артихолу на активність ферментів системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з ожирінням // Український морфологічний альманах. - 2009. - Том 7, № 4. - С. 61-64.

У хворих на хронічний некалькульозний холецистит, поєднаний з ожирінням до лікування встановлено зниження активності ферментів системи антиоксидантного захисту - каталази і супероксиддисмутазу. Включення комбінації глутаргіну та артихолу сприяє нормалізації активності каталази та супероксиддисмутазу.

Ключові слова: хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, антиоксидантний захист, глутаргін, артихол.

Кононов В.Н. Влияние комбинации глутаргина и артихола на активность ферментов системы антиоксидантной защиты у больных хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным с ожирением // Украинский морфологический альманах. - 2009. - Том 7, № 4. - С. 61-64.

У больных хроническим некалькулезным холециститом, сочетанным с ожирением до начала лечения выявлено снижение ферментов системы антиоксидантной защиты - каталазы и супероксиддисмутазы. Включение комбинации глутаргина и артихола способствует нормализации активности каталазы и супероксиддисмутазы.

Ключевые слова: хронический некалькулезный холецистит, ожирение, антиоксидантная защита, глутаргин, артихол.

Kononov V.M. Influence of combination of glutargin and artihol on activity of antyoxidant system enzymes at the patients with chronic uncalculosis cholecystitis combined with obesity // Український морфологічний альманах. - 2009. - Том 7, № 4. - С. 61-64.

At the patients with a chronic uncalculosis cholecystitis combined with obesity was before treatment detected diminishing of antyoxidant system enzymes, which are characterized the decline of level of catalase and superoxyddismutase. Including of combination of glutargin and artihol is instrumental in normalization of antyoxidant system enzymes - catalase and superoxyddismutase.

Key words: chronic uncalculosis cholecystitis, obesity, antyoxidant system, glutargin, artihol.

Вступ. За останні роки все більшу увагу дослідників привертає сполучена патологія внутрішніх органів, зокрема при захворюваннях системи травлення, яка відмічається в сучасних умовах у 60–80% пацієнтів з хронічним перебігом хвороби [11]. Дані медичної статистики свідчать, що в теперішній час хронічна запальна патологія жовчного міхура та перш за все, хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) є найбільш розповсюдженим захворюванням дигестивної системи, причому частота його зустрічальності має тенденцію до неухильного зростання [5, 9]. Клінічний досвід показує, що нерідко ХНХ сполучається з іншою соматичною патологією, та, поперед усього, ожирінням (Ож), що обумовлено щільним ланками цих двох хвороб [3, 13, 14, 16]. Відомо, що у патогенезі хронічних хвороб гепатобілярної системи відмічається активація процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення активності системи антиоксидантного захисту (АОЗ) [17]. Враховуючи відсутність достатнього ефекту від загальноприйнятих лікувально-реабілітаційних заходів у даного контингенту хворих, утягнення до патологічного процесу інших органів і систем, можна вважати доцільним та перспективним удосконалення лікувально-реабілітаційних заходів з використанням сучасних метаболічно активних препаратів та препаратів

рослинного походження, які мають суттєві переваги в лікуванні хворих з даною патологією [6, 7].

При аналізі перспектив оптимізації лікування хворих на ХНХ, сполучений з Ож, нашу увагу привернула можливість застосування комбінації сучасного метаболічно активного препарату глутаргіну [1] та фітопрепарату з артишоку колючого – артихолу [2]. Раніше вказана комбінація препаратів в лікуванні хворих на ХНХ, сполучений з Ож, не застосовувалася.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: “Клініко-патогенетичні особливості хронічного некалькульозного холециститу, сполученого з ожирінням; лікування та медична реабілітація” (№ держреєстрації 0109U005265).

Метою роботи було вивчення впливу комбінації глутаргіну та артихолу на активність ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ) у хворих на ХНХ, поєднаний з Ож.

Матеріали та методи обстеження. Відповідно до мети дослідження було обстежено 72 пацієнта з наявністю загострення ХНХ, поєднаного з Ож. Серед них було 28 чоловіків (38,9%) та 44 жін-

ки (61,1%). Вік обстежених складав від 25 до 58 років. Хворі, що були під наглядом, були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю та тривалістю захворювання, з яких основна (35 осіб) поряд із загальноприйнятим лікуванням отримувала додатково глутаргін по 0,5 г 3 рази на день усередню протягом 20-25 діб постіль та артіхол по 0,2 г 3–4 рази на добу, безпосередньо після вживання їжі протягом 20–30 діб постіль. Група зіставлення (37 осіб) одержувала лише загальноприйняте лікування, тобто спазмолітики, жовчогінні засоби, при необхідності - антибактеріальні препарати [6-8, 21].

Глутаргін – це вітчизняний препарат, який має дуже широкий спектр фармакологічної дії, зокрема проявляє гепатозахисну, антиоксидантну, детоксикуючу, імунomodуючу, мембраностабілізуючу активність, а також покращує стан жовчовивідних шляхів, оскільки володіє протизапальним і помірним жовчогінним ефектами [1]. Встановлено також, що глутаргін покращує процеси репаративної регенерації, сприяє зниженню концентрацію «середніх молекул» у крові та зменшує рівень синдрому «метаболічної» інтоксикації, стимулює енергетичний метаболізм [1]. За останні роки було також встановлено, що глутаргін позитивно впливає на обмін оксиду азоту в організмі, що забезпечує його імунomodуючий ефект [1].

Артіхол - це також вітчизняний засіб рослинного походження з артішоку колючого (*Synapsa scolymus L.*). Препарат оказує жовчогінну (холеретичну і холекінетичну), гепатопротекторну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу і детоксикуючу дію [2]. Цей лікарський засіб завдяки сполученій дії фенольної речовини цинарину в поєднанні з фенокислотами, біофлавоїноїдами та іншими речовинами, нормалізує процеси жовчоутворення і жовчовиділення, здійснює дезінтоксикаційний ефект, оказує гіпохолестеринемічну дію, поліпшує клубочкову фільтрацію нирок, що сприяє виведенню з організму сечовини, креатиніну, а також інших токсичних речовин [4]. Артіхол показав високу ефективність, у тому числі у складі в комплексній терапії при лікуванні хворих на неалкогольний стеатогепатит, сполучений із дисбіозом кишечника та холестерозом жовчного міхура; у пацієнтів зі стеатозом печінки, поєднаним з ХНХ; в осіб, що страждають на ХНХ на тлі пептичної виразки дванадцятипалої кишки; а також в лікуванні синдрому психоемоційного вигорання, сполученого з хронічною патологією гепатобіліарної системи невірусного генезу [2, 4].

Діагноз ХНХ було встановлено у відповідності до Наказу МОЗ України № 271 (2005 р.), а також стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (УЗД

органів черевної порожнини, багатofракційне дуоденальне зондування) з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. Діагноз Ож ставився за даними анамнезу та результатами антропометричного дослідження, що включало визначення індексу маси тіла (ІМТ) [3, 14, 19]. Серед обстежених нами хворих основної групи було 19 осіб (54,3%) з Ож II а ступеня, 13 пацієнтів (37,4%) з Ож II б ступеня та 3 хворих (8,6%) з Ож III ступеня. Група зіставлення включала 20 осіб (54,1%) з Ож II а ступеня, 14 пацієнтів (37,8%) з Ож II б ступеня та 3 хворих (8,1%) з Ож III ступеня.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження в обстежених хворих включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [18], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину, рівня альбуміну, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази та гамаглутамілтранспептидази; тимолової проби. При цьому біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, визначалися в динаміці лікування та оцінювались в комплексі з клінічними даними. Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, що були під наглядом, вивчали активність ферментів системи антиоксидантного захисту (АОЗ) – супероксиддисмутази (СОД) [15] та каталази (КТ) [10] спектрофотометрично.

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою дисперсійного аналізу із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows professional[®], Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof та Statistica [12].

При статистичній обробці матеріалу обчислювались середня арифметична (M), її помилка (m), середнє квадратичне відхилення (σ), коефіцієнт варіації (v), дисперсія (Δ). При вивченні можливого взаємозв'язку між вибірками для оцінки ступеня її сили визначався коефіцієнт лінійної кореляції (r). Достовірність відмінностей середніх величин вибірок оцінювали на підставі критерію Ст'юдента (t) з урахуванням його параметрів, прийнятих у медико-біологічних дослідженнях [12].

Отримані результати та їхній аналіз. Проведення спеціального біохімічного обстеження показало, що до початку лікування у хворих на ХНХ, сполучений з Ож, мали місце зсуви активності проаналізованих ферментів системи АОЗ.

При цьому відмічалася різноспрямовані зміни активності КТ, а саме підвищення активності цього ензиму було у 5 (14,2%) пацієнтів основної групи та 6 (16,2%) пацієнтів групи зіставлення; зниження - у 24 (68,6%) хворих основної групи та 23 (62,2%) - групи зіставлення, активність цього ферменту в межах норми була у 6 осіб (17,2%) основної групи та 8 (21,6%) пацієнтів групи зіставлення.

Таблиця 1. Активність ферментів АОЗ у хворих на ХНХ, сполучений з Ож до початку лікування ($M \pm m$)

Показники АОЗ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=35)	зіставлення (n=37)	
КТ (МО/мгНб)	392±11	245±10,3*	240±9,8*	>0,05
СОД (МО/мгНб)	29,5±2,4	14,0±2,1***	14,2±2,3***	>0,05

Примітки: в табл. 1-2 вірогідність розбіжності з показником норми * - при $P < 0,05$, ** - при $P < 0,01$, *** - при $P < 0,001$; стовпчик P - вірогідність розбіжності між показниками основної групи та групи зіставлення.

В цілому активність КТ у хворих на ХНХ, сполучений з Ож, основної групи знижувалася до $(245 \pm 10,3)$ МО мг/Нб, при нормі 392 ± 11 МО мг/Нб; $P < 0,05$, тобто в 1,63 рази; у групі зіставлення - $240 \pm 9,8$ ($P < 0,05$) - в 1,63 (табл. 1). Активність СОД: в основній групі пацієнтів з наявністю загострення хронічної патології жовчного міхура запального генезу, та наявністю Ож знижувалася до $(14,0 \pm 2,1)$ МО мг/Нб, тобто в 2,1 рази та у групі зіставлення - до $(14,2 \pm 2,3)$ МО мг/Нб (при нормі $29,5 \pm 2,4$ МО мг/Нб; $P < 0,001$), тобто в 2,08 рази (табл. 1). Отримані дані свідчать, що значення показників, які зазнавали вивчення, були однаковими в основній групі та групі зіставлення, що було необхідною умовою для вивчення ефективності запропонованої комбінації препаратів в комплексі лікувальних заходів у хворих на ХНХ, сполучений з Ож.

При повторному обстеженні на момент завершення основного курсу лікування було встановлено, що мала місце деяка позитивна динаміка активності вивчених ферментів системи АОЗ (табл. 2).

Таблиця 2. Активність ферментів системи АОЗ у хворих на ХНХ, сполучений з Ож після лікування ($M \pm m$)

Показники АОЗ	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=35)	зіставлення (n=37)	
КТ (МО/мгНб)	392±11	389±11,2	314±10,5*	<0,05
СОД (МО/мгНб)	29,5±2,4	28,3±1,8	22,6±1,7*	<0,05

При повторному біохімічному обстеженні після завершення основного курсу лікування було встановлено, що в основній групі хворих на ХНХ, сполучений з Ож, в повній мірі реалізував-

ся антиоксидантний ефект комбінації глутаргіну та артіхолу, що сприяло нормалізації вивчених біохімічних показників. Вихідна знижена активність СОД після завершення лікування мала позитивну динаміку, а саме в основній групі активність СОД збільшувалася відносно вихідного значення у середньому в 2,0 рази і досягнула $(28,3 \pm 1,8)$ МО мг/Нб, що практично відповідало нормі ($P > 0,1$). У пацієнтів групи зіставлення активність СОД підвищувалася відносно початкового рівня у середньому лише в 1,6 рази, досягнувши при цьому $(22,6 \pm 1,7)$ МО мг/Нб, що було менше як за показник норми, так і активності у хворих основної групи в 1,25 рази ($P < 0,05$). Поряд з підвищенням активності СОД у хворих основної групи відмічено нормалізацію показника активності КТ, тобто цей показник підвищився до $(389 \pm 11,2)$ МО мг/Нб, що перевищувало вихідний показник у середньому в 1,58 рази. У хворих на ХНХ, сполучений з Ож, групи зіставлення теж відмічалася тенденція до нормалізації даного показника, однак менше виражена, ніж у обстежених із основної групи, отже активність КТ після завершення загальноприйнятого лікування становила $(314 \pm 10,5)$ МО мг/Нб, що хоч і перевищувало вихідний рівень в 1,31 рази ($P < 0,05$), однак все ж таки було меншим за показник норми в 1,3 рази ($P < 0,05$) (табл. 2).

Таким чином, отримані результати дослідження свідчать про реалізацію антиоксидантного механізму фармакологічної дії глутаргіну та артіхолу, та, виходячи з цього, надають можливість вважати включення цієї комбінації препаратів до комплексу лікувальних заходів при ХНХ, сполучений з Ож патогенетично обґрунтованим, доцільним і клінічно перспективним.

Висновки:

1. У хворих на ХНХ сполучений з Ож, до початку лікування виявлене суттєве зниження активності ферментів системи АОЗ в основній групі - КТ - в 1,63 рази та СОД - в 2,1 рази; в групі зіставлення - КТ - в 1,6 рази і СОД - в 2,08 рази, що свідчить про пригнічення активності ферментативної ланки системи АОЗ.

2. Включення комбінації глутаргіну та артіхолу сприяє досягненню клінічної ремісії у хворих на ХНХ, поєднаний з Ож, та підвищенню антиоксидантного потенціалу крові, про що свідчить збільшення активності КТ - в середньому 1,58 рази і СОД - в середньому в 2,0 рази, що відповідало нижньої межі норми.

3. У групі зіставлення тенденція до підвищення активності ферментів системи АОЗ була суттєво менш виражена; тому на момент завершення лікування активність КТ була в 1,25 рази та СОД - в 1,3 рази нижче норми. Це свідчить про збереження пригнічення ферментативної

ланки системи АОЗ при застосуванні дліше загальноприйнятого лікування ХНХ на тлі Ож.

4. Виходячи з отриманих даних, можна вважати доцільним включення до комплексу лікувальних засобів комбінації глютаргіну та артіхолу у хворих на ХНХ, сполучений з Ож, оскільки при цьому відмічається нормалізація показників АОЗ, тобто дані препарати мають чітко виражений антиоксидантний ефект.

5. В подальшому було б доцільним проаналізувати вплив комбінації вказаних препаратів на стан ліпопероксидації та неферментної ланки системи АОЗ.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бабак О.Я. Глутаргін – фармакологическое действие и клиническое применение / О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко. – Харьков; Луганск: изд-во Эстон, 2005. – 456 с.
2. Бабак О.Я. Вплив комбінації артіхолу та вітаміну Е на стан перекисного окислення ліпідів у хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом, на тлі вторинних імунодефіцитних станів / О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Г.Д. Фадєєнко // Проблеми екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків. - 2006. – Вип. 6 (75). – С. 111 - 118.
3. Бессен Д.Г. Избыточный вес и ожирение / Д.Г. Бессен, Р. Кушнер. – М.: Бином, 2006. – 240 с.
4. Гарник Т.П. Артишок полевой (*Synara scolymus* L.) как пищевое и лекарственное растение, перспективное для создания новых гепатопротективных препаратов / Т.П. Гарник, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин // Проблеми екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків. - 2006. – Вип. 6 (75). – С. 17 - 36.
5. Голубчіков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби органів травлення / М.В. Голубчіков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 1. – С. 17-21.
6. Грищенко І.І. Хронічні захворювання жовчовивідної системи: проблеми лікування / І.І. Грищенко, Ю.М. Степанов, С.В. Косинська, В.І. Залевський // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 1 (11). – С. 49 – 55.
7. Диагностика и лечение заболеваний желчевыводящих путей / Под ред. И.В. Маева. - М. : ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. - 96 с.
8. Дієтотерапія при захворюваннях печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, В.М. Фролов [та інш.] - Київ: НМАПО ім. П.А. Шупика, 2008. –

184 с.

9. Звягинцева Т.Д. Билиарная дисфункция: диагностика и лечение / Т.Д. Звягинцева, С.В. Гриднева // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 5 (43). – С. 93 - 99.
10. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, В.Е. Токарев // Лабораторное дело. – 1988. – № 1. – С. 16 – 18.
11. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 56 – 58.
12. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
13. Пасієшвілі Л.М. Патогенетические механизмы прогрессирования хронического бескаменного холецистита у больных / Л.М. Пасієшвілі, В.М. Власенко // Укр. терапевтичний журнал. – 2004. – № 2. – С. 22–25.
14. Пасієшвілі Л.М. Ожиріння як соціальна проблема. Етапи формування в осіб із захворюваннями біліарного каналу / Л.М. Пасієшвілі, Н.М. Желєзнякова, Т.М. Пасієшвілі // Сучасна гастроентерологія. – 2008. - № 6 (44). – С. 6-9.
15. Поберезкина Н.Б. Биологическая роль супероксиддисмутазы / Н.Б. Поберезкина, Л.Ф. Осинская // Украинский биохимический журнал. – 1989. – Т. 61, № 2. – С. 14 – 27.
16. Полунина Т.Е. Хронический холецистит / Т.Е. Полунина, Е.В. Полунина // Лечащий врач. - 2004. - № 4. - С. 40–44.
17. Скворцов В.В. Пероксидация липидов и антиоксидантная система в гепатологии / В.В. Скворцов // Гепатология. – 2003. – №3. – С. 7 – 13.
18. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под ред. Л.А. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
19. Харченко Н.В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна // Сучасна гастроентерологія. – 2002. - №4. – С. 4-12.
20. Behar J. Functional gallbladder and sphincter of Oddi disorders / J. Behar, E. Corraziari, M. Guebrud // Gastroenterology. – 2006. – V. 130. – P. 1498 – 1509.
21. Johnston D.E. Pathogenesis and treatment of chronic diseases of gallbladder / D.E. Johnston, M.M. Kaplan // N. Engl. J. Med. – 1993. – V. 328, № 6. – P. 412 – 418.

Надійшла 16.10.2009 р.

Рецензент: доц. А.І. Чистолінова