

# Вплив кверцетину на стан протиоксидантної системи крові при хронічному обструктивному захворюванні легень на тлі хронічного панкреатиту

Я.М. Телекі, Т.М. Христинч, О.І. Федів

ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

**Мета дослідження:** вивчити активність показників системи протиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) із супутнім хронічним панкреатитом при застосуванні кверцетину.

**Матеріали та методи.** Обстежено 116 хворих на ХОЗЛ у поєднанні з хронічним панкреатитом (56 хворих на ХОЗЛ В–С груп зі ступенем обструкції GOLD 1–2 та GOLD 3 – I група; 60 хворих на ХОЗЛ з відповідною характеристикою груп із супутнім хронічним панкреатитом – II група). Хворі II групи були розподілені на підгрупи: ПА – 30 осіб, які отримували базисне лікування; ПБ – 30 осіб, яким додатково призначався кверцетин у дозі 1,0 г 3 рази на добу впродовж 2 міс. Усім обстеженим проведено визначення внутрішньоклітинного глутатіону; активності глутатіонпероксидази, глутатіон-S-трансферази, каталази, церулоплазміну, загальної антиоксидантної активності.

**Результати.** У хворих на ХОЗЛ із супутнім хронічним панкреатитом активність каталази знижувалася суттєвіше (на 51,9%) порівняно зі здоровими ( $p < 0,05$ ), ніж у пацієнтів з ХОЗЛ I групи, – на 27,3% ( $p < 0,05$ ), що супроводжувалося достовірним зростанням активності церулоплазміну та статистично значущим зниженням вмісту внутрішньоклітинного глутатіону і загальної антиоксидантної активності ( $p < 0,05$ ) у хворих II групи. В обох групах спостерігалось зниження активності глутатіон-S-трансферази, що може призвести до незворотної втрати внутрішньоклітинного глутатіону і формування неконтрольованого оксидативного стресу. Під впливом лікування спостерігалось статистично значуще зростання внутрішньоклітинного глутатіону на 18,9% ( $p < 0,05$ ) у ПБ підгрупі разом з підвищенням активності глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази на 11,7 і 13,4% відповідно ( $p < 0,05$ ); активність каталази підвищилась на 17,3% ( $p > 0,05$ ) у ПА та на 39,4% ( $p < 0,05$ ) у ПБ підгрупі. Показник загальної антиоксидантної активності на тлі базисного лікування практично не змінився, тоді як додавання кверцетину зумовило зростання останнього на 23,7% у ПБ підгрупі ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Поєднаний перебіг ХОЗЛ із супутнім хронічним панкреатитом супроводжується зниженням активності показників протиоксидантної системи захисту організму, тому додавання до базисної терапії таких хворих кверцетину є патогенетично обґрунтованим та сприяє нормалізації показників протиоксидантної системи захисту організму.

## Ключові слова:

хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, протиоксидантний захист.

Сьогодні хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) залишається однією із найбільших медико-соціальних проблем охорони здоров'я в усьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2016 р. поширеність ХОЗЛ у світі була на рівні 251 млн випадків, що складає друге місце після серцево-судинних захворювань. Переважно ХОЗЛ діаг-

ностують у людей віком понад 40 років (8–22%). За прогнозами експертів ВООЗ, до 2030 р. ХОЗЛ посідатиме перше місце серед захворювань органів дихання та стане третьою провідною причиною смерті у світі.

В Україні на ХОЗЛ хворіють близько 3 млн людей, або як мінімум 7% населення. Результати багатьох досліджень вказують на те, що ХОЗЛ

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Телекі Яна Михайлівна, доцент кафедри внутрішньої медицини  
Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна. E-mail: teleki.jana@bsmu.edu.ua

Стаття надійшла до редакції 04.10.2019 р.

є «тихий убивця» у країнах із низьким і середнім рівнями доходу через поширене тютюнокуріння й забруднення повітря [4]; показники смертності та інвалідності зростають насамперед серед чоловіків працездатного віку.

Важливо, що більшість пацієнтів із ХОЗЛ страждають на супутні хронічні захворювання, отже, характерною рисою цього захворювання є коморбідність і поліморбідність [7, 8]. Однією із ланок механізмів поєднання захворювань є тривале хронічне порушення балансу у системі «оксидативний стрес (ОС) – антиоксидантний захист (АОЗ)», зокрема ХОЗЛ і хронічного панкреатиту (ХП) [6]. Сприяють зсуву рівноваги у бік ОС куріння тютюну, стреси тощо. Старіння населення, шкідливі звички, гіподинамія, нераціональне харчування, погіршення екологічної ситуації роблять свій несприятливий внесок у поєднання ХОЗЛ і ХП [2, 9]. ОС призводить до окиснення арахідонової кислоти та формування нової генерації простагландинів та формуючи нову генерацію простагландинів. Так, зростання 8-ізопростагландину при ХОЗЛ є додатковим маркером запалення у дихальних шляхах, який корелює безпосередньо з їхньою обструкцією [12]. Негативним ефектам ОС в організмі протидіють ензимна і неензимна ланки системи антиоксидантного захисту. Високу антиоксидантну ефективність проявляють мідь-цинковмісна супероксиддисмутаза, гемовмісна каталаза, селеновісна глутатіонпероксидаза. Фундаментальною захисною системою епітелію легень є внутрішньоклітинний антиоксидант глутатіон [4, 11].

Отже, дані, що вказують на важливу роль ОС у розвитку ХОЗЛ і ХП, обґрунтовують доцільність застосування антиоксидантних препаратів для його корекції. До числа останніх належить кверцетин – найпоширеніший представник флавоноїдів. Більшість досліджень дії кверцетину стосуються його антиоксидантних властивостей, впливу на різні ферментні системи та біологічні шляхи, які детермінують канцерогенез, запалення й серцево-судинні захворювання [10]. Кверцетин має ангіопротекторну, судинорозширювальну, протизапальну дію [3]. Встановлено, що наслідком раціонального поєднання та особливостей електронної й стереохімічної будови вуглеводного скелета і розміщення у ньому кисневмісних замісників у молекулах флавоноїдних сполук є система сайтів, яка забезпечує багатofункціональність механізму їхньої антиоксидантної дії [1], особливо на рівні мітохондрій, які є тими субклінічними структурами, від яких залежить характер запалення, оскільки вони продукують аденозитрифосфат.

Механізм антиоксидантного впливу подібний до дії супероксиддисмутази. Біофлавоноїд має виражений протизапальний і протиалергічний ефекти, зумовлені блокуванням ферменту 5-ліпоксигенази, за рахунок чого пригнічується синтез лейкотрієнів з арахідонової кислоти.

**Мета дослідження:** вивчити активність деяких показників системи антиоксидантного захисту у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП під впливом застосування кверцетину.

### Матеріали та методи

Дослідження охопило 56 хворих на ХОЗЛ В–С груп, у яких ступінь обструкції відповідав GOLD 1–2 з низьким ризиком і більш вираженою симптоматикою (В), а також GOLD 3 з високим ризиком, проте менш вираженою симптоматикою (С) – І група, 60 хворих на ХОЗЛ з відповідною характеристикою груп із супутнім ХП (ІІ група) та 19 практично здорових осіб як референтну групу. Обстежені хворі перебували на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні міської клінічної лікарні № 3 м. Чернівці, ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня». Дослідження проводилося у період 2013–2015 рр.

Діагноз і стадія захворювання встановлювалися згідно з рекомендаціями GOLD 2011 р., Наказом МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555 [5].

Вміст у крові внутрішньоклітинного глутатіону (ВГ) визначали за І.Ф. Мещишеним, І.В. Петровою (1983). Активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (ГТ) вивчали за І.Ф. Мещишеним (1987), каталази – за М.А. Королюк (1988), вміст церулоплазміну (ЦП) – за М. Ревіним (1976), загальну антиоксидантну активність (ЗАОА) встановлювали за методом І.Ф. Мещишина (2007).

Згідно з отриманим лікуванням, хворі ІІ групи були розподілені на такі підгрупи:

- ІА підгрупа – 30 осіб, які отримували базисне лікування ХОЗЛ і ХП;
- ІБ підгрупа – 30 пацієнтів із додатковим призначенням кверцетину («Борщагівський хімзавод», Україна) у дозі 1,0 г 3 рази на добу впродовж 2 міс.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері із застосуванням пакетів ліцензійних програм «Биостатистика» та «Statistica for Windows версії 6.0» (StatSoftinc., США). Вірогідність різниці визначали t-критерієм Ст'юдента та F-критерієм Фішера для параметричних даних. При  $p < 0,05$  розбіжності вважали статистично вірогідними.

**Таблиця 1.** Активність показників протиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом до лікування (M ± m)

Показники, що вивчались	Група практично здорових осіб (n = 19)	I група (n = 56)	II група (n = 60)
ВГ, ммоль/л	1,10 ± 0,04	0,94 ± 0,03*	0,81 ± 0,02**
ГП, ммоль ВГ за 1 хв на 1 г Нб	183,60 ± 2,42	220,39 ± 6,01*	203,86 ± 3,63**
ГТ, ммоль ВГ за 1 хв на 1 г Нб	149,47 ± 3,55	135,55 ± 1,99*	132,86 ± 1,53*
Каталаза, ммоль/г Нб · хв	42,52 ± 1,23	35,62 ± 1,82*	27,99 ± 1,59**
ЗАОА пл., %	48,51 ± 2,94	39,35 ± 1,64*	37,61 ± 2,01*
ЦП пл., мг/л	71,77 ± 4,26	116,23 ± 6,64*	140,05 ± 3,89**

Примітка. \*Показники хворих і здорових відрізняються вірогідно ( $p < 0,001-0,05$ ); \*\*показники I та II груп відрізняються вірогідно ( $p < 0,001-0,05$ ).

**Таблиця 2.** Активність показників протиоксидантного захисту в крові хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ХП під впливом лікування (M ± m)

Показники	IIA підгрупа (n = 30)		IIB підгрупа (n = 30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ВГ, мкм/л	0,84 ± 0,03	0,86 ± 0,02	0,79 ± 0,03	0,94 ± 0,04*
ГП, ммоль ВГ за 1 хв на 1 г Нб	198,83 ± 7,91	211,55 ± 6,24	205,51 ± 5,42	229,48 ± 5,55*
ГТ, ммоль ВГ за 1 хв на 1 г Нб	132,32 ± 3,25	147,21 ± 5,11*	133,67 ± 2,48	151,60 ± 4,29*
Каталаза, ммоль/г Нб · хв	26,27 ± 0,55	30,8 ± 1,59	26,53 ± 0,82	36,98 ± 1,28**
ЗАОА пл., %	42,21 ± 1,11	42,02 ± 1,10	36,7 ± 2,03	45,4 ± 2,12*
ЦП пл., мг/л	134,30 ± 7,42	99,73 ± 4,67*	151,27 ± 6,34	84,60 ± 6,49*

Примітка. \*Зміна показника у процесі лікування вірогідна ( $p < 0,001-0,05$ ); \*\*зміна показника між підгрупами IIA та IIB у процесі лікування вірогідна ( $p < 0,001-0,05$ ).

### Результати та обговорення

Аналіз отриманих даних виявив порушення всіх ланок системи ПОЗ у обстежених хворих (табл. 1). Однак у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП активність каталази знижувалася суттєвіше (на 51,9%) порівняно зі здоровими ( $p < 0,05$ ) та на 27,3%, порівнюючи з аналогічним показником у пацієнтів з ХОЗЛ ( $p < 0,05$ ), що супроводжувалося достовірним зростанням активності ЦП у хворих за поєданого перебігу захворювань і статистично значущим зниженням ВГ і ЗАОА ( $p < 0,05$ ), що можна розцінювати як напруженість компенсаторних механізмів протиоксидантної системи для знешкодження продуктів вільнорадикального окиснення.

В обох групах спостерігалось односпрямоване зниження ГТ, що може призвести до незворотної втрати ВГ і формування неконтрольованого ОС. Нами встановлено підвищення рівня ГП у пацієнтів I та II груп порівняно з практично здоровими, проте в осіб I групи спостерігається тенденція до більшого зростання цього показника відносно аналогічного у II групі.

У динаміці лікування спостерігали статистично значуще зростання ВГ на 18,9% ( $p < 0,05$ ) у IIB підгрупі (табл. 2) на тлі підвищення активності ГП та ГТ на 11,7 і 13,4% відповідно

( $p < 0,05$ ). Під впливом лікування активність каталази підвищилась на 17,3% ( $p > 0,05$ ) у IIA та на 39,4% ( $p < 0,05$ ) у IIB підгрупі.

Показник загальної антиоксидантної активності у хворих на тлі базисного лікування практично не змінився, додавання кверцетину зумовило вірогідне зростання останнього на 23,7% у хворих IIB підгрупи ( $p < 0,05$ ). Рівень ЦП, як одного із гострофазових маркерів запалення, достовірно знизився після лікування у всіх підгрупах з максимальним наближенням у IIB підгрупі до такого у практично здорових осіб.

### Висновки

На підставі отриманих результатів можна сказати, що поєднаний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом супроводжується зниженням активності показників протиоксидантної системи захисту організму.

Додавання до базисної терапії хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом кверцетину є патогенетично обґрунтованим та сприяє нормалізації показників протиоксидантної системи захисту організму.

*Конфлікту інтересів немає.*

## Список літератури

- Белая О.Л. Влияние биофлавоноида диквертина на антиоксидантную систему церулоплазмин/трансферин и перекисное окисление липидов у больных стабильными формами ишемической болезни сердца с дислипидемией / О.Л. Белая, И.Г. Фомина // Клиническая медицина.— 2006.— № 7.— С. 43–45.
- Железнякова Н.М. Імунологічні аспекти коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту / Н.М. Железнякова // Український терапевтичний журнал.— 2014.— № 2.— С. 84.
- Коркушко О.В. Вплив кверцетину на показники функціонального стану ендотелію мікросудин у людей літнього віку з метаболічним синдромом / О.В. Бондаренко, Г.В. Дужак, І.А. Антонюк-Щеглова, С.С. Наскалова, О.М. Гриб // Ліки України.— 2019.— № 1 (37).— С. 23–26.
- Максів Х.Я. Роль оксидативного стресу в розвитку хронічного обструктивного захворювання легень / Х.Я. Максів, М.І. Марущак // Медична та клінічна хімія.— 2019.— № 21 (1).— С. 120–125.
- Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації: Хронічне обструктивне захворювання легень» [Чинний від 2013–06–27] // Київ, МОЗ України.— 2013.— С. 32–33, 82–83.
- Ступницька Г.Я. Хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння та оксидативний стрес / Г.Я. Ступницька, О.І. Федів // Буковинський медичний вісник.— 2013.— № 3 (67).— С. 180–183.
- Тодоріко Л.Д. Формування системних проявів та визначення предикторів прогресування при хронічному обструктивному захворюванні легень за результатами факторного аналізу / Л.Д. Тодоріко // Український пульмонологічний журнал.— 2019.— № 1.— С. 49–54.
- Тодоріко Л.Д. ХОЗЛ при ішемічній хворобі серця та артеріальній гіпертензії / Л.Д. Тодоріко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2013.— № 1.— С. 102–108.
- Христин Т.М. Особливості лікувальної тактики при хронічному панкреатиті у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень / Т.М. Христин, Я.М. Телеки, О.І. Федів // Ліки України.— 2019.— № 6 (234).— С. 20–29.
- Porras D. Protective effect of quercetin on high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice is mediated by modulating intestinal microbiota imbalance and related gut-liver axis activation / D. Porras, E. Nistal, S. Martínez-Flórez // Free Radic. Biol. Med.— 2017.— Vol. 102.— P. 188–202.
- Rezaeetalab F. Oxidative stress in COPD, pathogenesis and therapeutic views / F. Rezaeetalab, D.H. Alamdari, A. Dalili // Treat Respir. Med. 2014.— Vol. 1 (3).— P. 115–124.
- Rezaeetalab F. Prooxidant – antioxidant balance in COPD patients / F. Rezaeetalab, D.H. Alamdari, A. Dalili // Pneumologia.— 2017.— Vol. 66 (2).— P. 90–93.

## Я.М. Телеки, Т.Н. Христин, А.І. Федів

ГГУУ України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

## Влияние кверцетина на состояние антиоксидантной системы крови при хронической обструктивной болезни легких на фоне хронического панкреатита

**Цель исследования:** изучить активность показателей системы антиоксидантной защиты у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) с сопутствующим хроническим панкреатитом при применении кверцетина.

**Материалы и методы.** Обследовано 116 больных ХОБЛ в сочетании с хроническим панкреатитом (56 больных ХОБЛ В – С групп со степенью обструкции GOLD 1–2 и GOLD 3 – I группа, 60 больных ХОБЛ с соответствующей характеристикой групп с сопутствующим хроническим панкреатитом – II группа). Больные II группы были разделены на подгруппы: ПА – 30 человек, которые получали базисное лечение; ПБ – 30 человек, которым дополнительно назначался кверцетин в дозе 1,0 г 3 раза в сутки в течение 2 мес. Всем обследованным проведено определение внутриклеточного глутатиона; активности глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, каталазы, церулоплазмина, общей антиоксидантной активности.

**Результаты.** У больных ХОБЛ с сопутствующим хроническим панкреатитом активность каталазы снижалась существенно (на 51,9%) по сравнению со здоровыми ( $p < 0,05$ ), чем у пациентов с ХОБЛ I группы, – на 27,3% ( $p < 0,05$ ), что сопровождалось достоверным ростом активности церулоплазмина и статистически значимым снижением содержания внутриклеточного глутатиона и общей антиоксидантной активности ( $p < 0,05$ ) у больных II группы. В обеих группах наблюдалось снижение активности глутатион-S-трансферазы, что может привести к необратимой потере внутриклеточного глутатиона и формированию неконтролируемого оксидативного стресса. Под влиянием лечения наблюдалось статистически значимое увеличение уровня внутриклеточного глутатиона на 18,9% ( $p < 0,05$ ) в ПБ подгруппе с одновременным повышением активности глутатионпероксидазы и глутатион-S-трансферазы на 11,7 и 13,4% соответственно ( $p < 0,05$ ); активность каталазы повысилась на 17,3% ( $p < 0,05$ ) в ПА и на 39,4% ( $p < 0,05$ ) в ПБ подгруппе. Показатель общей антиоксидантной активности на фоне базисного лечения практически не изменился, тогда как добавление кверцетина в терапию обусловило увеличение последнего на 23,7% в ПБ подгруппе ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Сочетание ХОБЛ с сопутствующим хроническим панкреатитом сопровождается снижением активности показателей антиоксидантной системы защиты организма, поэтому добавление к базисной терапии таких больных кверцетина является патогенетически обоснованным и способствует нормализации показателей антиоксидантной системы защиты организма.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, хронический панкреатит, антиоксидантная защита.

**Ya.M. Teleki, T.M. Hristich, O.I. Fediv**

Higher State Educational Establishment Of Ukraine «Bukovynian State Medical University», Chernovtsy, Ukraine

## Effects of quercetin on the state of antioxidant system disbalance with chronic obstructive pulmonary disease with chronic pancreatitis

**Objective:** to study the activity of indicators of antioxidant protection system in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) with concomitant Chronic Pancreatitis with using of Quercetin.

**Materials and methods.** 116 patients with COPD combined with Chronic Pancreatitis (56 patients with COPD B–C groups with GOLD 1–2 and GOLD 3 – I obstruction) were examined; 60 COPD patients with relevant characteristic groups with Concomitant Chronic Pancreatitis – Group II). Patients of the II-nd group were divided into subgroups: IIA – 30 persons who additional were administered basic treatment; IIB – 30 people who were additionally administered Quercetin at a dose of 1.0 g 3 times per day during 2 months. All surveyed were carried out the determination of intracellular glutathione, activity of glutathione peroxidase, glutathione-S-transferase, catalase, ceruloplasmin, general antioxidant activity.

**Results.** In COPD patients with concomitant chronic pancreatitis, catalase activity decreased more significantly (by 51.9%) compared to healthy patients ( $p < 0.05$ ) than in COPD patients in group I by 27.3% ( $p < 0.05$ )), which was accompanied by a significant increase in ceruloplasmin activity and a statistically significant decrease in intracellular glutathione content and total antioxidant activity ( $p < 0.05$ ) in patients of group II. Unidirectional decrease of glutathione-S-transferase observed in the both groups, which could lead to irreversible loss of intracellular glutathione and the formation of uncontrolled oxidative stress. Intracellular glutathione statistically significant increase on 18.9% ( $p < 0.05$ ) in the IIB subgroup together with an increase of glutathione peroxidase and glutathione-S-transferase activity on 11.7 and 13.4%, respectively ( $p < 0.05$ ), catalase activity increased on 17.3% ( $p > 0.05$ ) in IIA and on 39.4% ( $p < 0.05$ ) in IIB subgroup under the influence of treatment. Value of total antioxidant activity background basic treatment has not changed, while adding quercetin led to the growth of the latter by 23.7% in IIB subgroup ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The combined course of COPD with concomitant Chronic Pancreatitis is accompanied by a decrease in the activity of indicators of the antioxidant system of protection of the body, so the adding of Quercetin helps to normalize the indicators of the antioxidant system of protection.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, antioxidant protection.