

УДК 616.37-002.2-06:616.24-007.272]-008.9:577.125

DOI <https://doi.org/10.32782/health-2024.3.5>

ЗМІНИ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПРИ КОМОРБІДНОМУ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Хухліна Оксана Святославівна,

доктор медичних наук,
професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних захворювань
Буковинського державного медичного університету
ORCID: 0000-0001-6259-2863

Дудка Інна Володимирівна,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології
та професійних захворювань
Буковинського державного медичного університету
ORCID: 0000-0001-9941-1878

Дудка Тетяна Володимирівна,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології
та професійних захворювань
Буковинського державного медичного університету
ORCID: 0000-0001-8770-8164

Смандич Віталій Степанович,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології
та професійних захворювань
Буковинського державного медичного університету
ORCID: 0000-0002-1959-6575

Ткач Єлизавета Петрівна,

кандидат медичних наук,
доцент кафедри внутрішньої медицини, клінічної фармакології
та професійних захворювань
Буковинського державного медичного університету
ORCID: 0000-0001-5166-0859

У статті наведено результати дослідження змін оксидантно-антиоксидантного гомеостазу, показників нітрозитивного стресу та активації реакцій взаємообтяження хронічного панкреатиту (далі – ХП) та хронічного обструктивного захворювання легень (далі – ХОЗЛ). Мета дослідження – встановити стан інтенсивності перекисного окиснення ліпідів та стан окремих чинників системи антиоксидантного захисту при розвитку та перебігу ХП залежно від наявності коморбідної ХОЗЛ. Обстежено 155 пацієнтів, з них 38 пацієнтів з ізольованим ХП (1-ша група), 73 пацієнти з ХП та коморбідним ХОЗЛ (2-га група), 44 пацієнти з ізольованим ХОЗЛ (3-тя група). У всіх хворих оцінювали вміст у крові ізольованих подвійних зв'язків у сполуках, дієнівових кон'югатів, кетодієнів та спряжених трієнів, малонового альдегіду, нітритів / нітратів, відновленого глутатіону, активність каталази, глутатіон-S-трансферази. У хворих на коморбідний ХП із ХОЗЛ зареєстровано максимальну серед порівнюваних груп інтенсивність оксидативного стресу – достовірне підвищення вмісту: малонового альдегіду – у 2,0 раза ($p < 0,05$), ізольованих подвійних зв'язків – у 2,2 раза ($p < 0,05$), дієнівових кон'югатів – у 1,9 раза ($p < 0,05$), кетодієнів та спряжених трієнів – у 1,9 раза ($p < 0,05$), нітритів / нітратів – у 2,6 раза ($p < 0,05$). Установлено достовірне зниження вмісту відновленого глутатіону в еритроцитах 1-ї групи – в 1,5 раза, 2-ї групи – в 1,9 раза ($p < 0,05$), 3-ї групи – в 1,2 раза ($p < 0,05$). Виявлено компенсаторне підвищення активності глутатіон-S-трансферази та каталази крові у 1-ій групі – відповідно у 1,3 та 1,5 раза

($p < 0,05$), у 2-ій групі – у 1,5 та 1,8 рази відповідно ($p < 0,05$), у 3-ій групі – у 1,2 та 1,4 рази відповідно ($p < 0,05$). З'ясовано, що коморбідний перебіг ХП, як і ХОЗЛ, супроводжується максимальною інтенсивністю оксидативного та нітрозитивного стресу, як порівняти з ізольованим перебігом хвороб зі зростанням вмісту в крові проміжних та кінцевих метаболітів пероксидного окиснення ліпідів, вмісту в крові нітритів / нітратів на тлі глобального дисбалансу чинників антиоксидантного захисту, підвищення вмісту церулоплазміну в крові, що вимагає призначення засобів антиоксидантної дії для корекції встановлених порушень і запобігання прогресуванню обох коморбідних захворювань.

Ключові слова: хронічний панкреатит, хронічне обструктивне захворювання легень, перекисне окиснення ліпідів, каталаза, церулоплазмін.

Khukhlina Oksana, Dudka Inna, Dudka Tetiana, Smandych Vitaliy, Tkach Yelyzaveta. Changes in lipid peroxide oxidation in the comorbid course of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease

The article presents the results of the study of changes in oxidant-antioxidant homeostasis, indicators of nitrosative stress, and activation of mutual encumbrance reactions in chronic pancreatitis (CP) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The aim was to establish the state the intensity of lipid peroxidation and the state of individual factors of the antioxidant defense system in the development and course of CP, depending on the comorbid COPD presence. 155 patients were examined, including 38 patients with isolated CP (Group 1), 73 CP patients with comorbid COPD (Group 2), 44 patients with isolated COPD (Group 3). The content in blood of isolated double bonds in compounds, conjugate dienes, ketodienes and conjugate trienes, malonic aldehyde, nitrites/nitrates, reduced glutathione, the activity of catalase, glutathione-S-transferase were evaluated in all patients. In comorbid CP patients with COPD the maximum oxidative stress intensity among the compared groups was registered – the reliable increase of content: malonic aldehyde – 2.0 times ($p < 0.05$), isolated double bonds – 2.2 times ($p < 0.05$), conjugate dienes – 1.9 times ($p < 0.05$), ketodienes and conjugate trienes – 1.9 times ($p < 0.05$), nitrites/nitrates – 2.6 times ($p < 0.05$). The reliable decrease of reduced glutathione content of erythrocytes in Group 1 – 1.5 times, in Group 2 – 1.9 times ($p < 0.05$), in Group 3 – 1.2 times ($p < 0.05$) was found. The compensatory increase in the activity of glutathione-S-transferase and blood catalase was revealed in Group 1 – 1.3 and 1.5 times, respectively ($p < 0.05$), in Group 2 – 1.5 and 1.8 times, respectively ($p < 0.05$), in Group 3 – 1.2 and 1.4 times, respectively ($p < 0.05$). It was found that the comorbid course of CP as well as the COPD is accompanied by the maximum intensity of oxidative and nitrosative stress compared with the isolated course of the disease with the increase of intermediate and final metabolites of peroxide oxidation in the blood, nitrites/nitrates content in the blood against the background of antioxidant defense factors deep imbalance, an increase of ceruloplasmin content in the blood which requires the appointment of antioxidant agents to correct established disorders and prevent the progression of both comorbid diseases.

Key words: chronic pancreatitis, chronic obstructive pulmonary disease, lipid peroxidation, catalase, ceruloplasmin.

Згідно з даними літературних джерел, велика кількість досліджень присвячена вивченню інтенсивності процесів пероксидного окиснення ліпідів (далі – ПОЛ) та стану чинників антиоксидантного захисту (далі – АОЗ) у хворих на запальну патологію органів шлунково-кишкового тракту, а також патологію бронхолегеневої системи [1–3]. Як відомо, інтенсифікація оксидативного (далі – ОС) та нітрозитивного стресу (далі – НС) може як сприяти розвитку захворювань, істотно впливати на їх перебіг, так і сприяти їх прогресуванню з розвитком функціональної недостатності органів [4–6]. Патологією, яка характеризується високим рівнем ОС та НС, особливо під час загострення запального процесу, є хронічний панкреатит (далі – ХП) [7; 8]. У генезі ХП розглядається значення оксидативного стресу. Кількісні та якісні зміни клітинних мембран за умов інтенсифікації вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) зумовлюють «мозаїчне» порушення «текучості» ліпідної фази, зростання жорсткості, утворення «каналів» проникнення й мікророзривів у різних місцях біомембран, а також фазні

зміни кінетичних властивостей ензимів. Згідно із цією гіпотезою, вільні радикали блокують обмін речовин в ацинарних клітинах, «розплавляють» лізосомальні гранули й гранули зимогену, окислюють ліпіди клітинних мембран. У відповідь починається запальна реакція з дегенерацією мастоцитів, активацією тромбоцитів та комплементу [9]. У разі тривалої дії ОС спричиняє руйнування та загибель клітин, що в подальшому призводить до прогресування патологічного процесу.

Останнім часом значно зросла частота поєданого перебігу ХП із хронічним обструктивним захворюванням легень (далі – ХОЗЛ), що може супроводжуватись розладами оксидантно-антиоксидантного гомеостазу й активувати каскад реакцій взаємообтяження цих патологій [1; 4]. Згідно з літературними даними, унаслідок тривалої дії продуктів ПОЛ порушується процес ресинтезу еластази, пригнічується антипротеазна активність (зростає протеолітична активність), зокрема, за рахунок фосфоліпази А₂, пошкоджується еластичний каркас, що призводить до формування обструктивної емфіземи легень, з'являються

склеротичні зміни в бронхах Вивченню цієї проблеми ми присвятили дослідження, оскільки встановлені явища інтенсивного ОС та НС вимагають від лікаря корекції стандартної терапії основного та коморбідного захворювань з урахуванням установлених змін. Водночас залишаються до кінця з'ясованими механізми взаємозв'язку між ступенем активації процесів ПОЛ та особливістю біохімічних маркерів запалення у хворих на ХП за коморбідності з ХОЗЛ, розвитку зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (далі – ПЗ), ступеня бронхообструктивного синдрому, а також фази захворювання.

Мета дослідження – встановити стан оксидантно-антиоксидантного гомеостазу шляхом дослідження інтенсивності ПОЛ та стану окремих чинників системи АОЗ у розвитку та перебігу ХП залежно від наявності коморбідного ХОЗЛ.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 155 пацієнтів, з них хворих на ізольований ХП змішаної етіології у фазі загострення середньої тяжкості було 38 пацієнтів (1-ша група), 73 пацієнти з ХП мали коморбідне ХОЗЛ (GOLD 2 В, 3Е) (2-га група). Групу контролю (3-тя група) для порівняння становили 44 пацієнти з ізольованим ХОЗЛ (GOLD 2 В, 3Е). Середній вік хворих становив $(58,3 \pm 4,3)$ років. Під спостереженням перебували 43 жінки (27,7 %) та 112 чоловіків (72,3 %). Групу порівняння становили 30 майже здорових осіб (далі – ПЗО) відповідного віку та статі. Тривалість ХП була в межах 7–15 років Тривалість ХОЗЛ була в межах від 4 до 12 років.

Діагноз ХП встановлювали на підставі скарг, анамнестичних даних, результатів клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень, згідно з наказом МОЗ України № 638 від 10.09.2014 року, з урахуванням Наказу МОЗ України № 1204 від 4.07.2023 року [10]. Для класифікації та рубрикації випадків ХП використовували Міжнародну статистичну класифікацію хвороб та причин смерті 10-го перегляду (К 86.1 Хронічний панкреатит). Дизайн досліджень передбачав клінічні, лабораторні, біохімічні дослідження крові (активність α -амілази у крові), імуноферментні методи (далі – ІФА) (аналіз калу на вміст еластази-1), біохімічний аналіз дуоденального вмісту (активність ферментів ПЗ), копрограму, ультрасонографічне дослідження (далі – УСГ) ПЗ. Аналіз клінічних, УСГ-виявів ХП, біохімічних (α -амілаза крові), лабораторних показників функціонального стану ПЗ проводили за загальноприйнятими методиками. Комплексне УСГ-дослідження виконували на ультразвуковому сканері «AU-4 Idea»

(Biomedica, Італія) конвексним датчиком із частотою 3,5 МГц.

Діагностику та лікування ХОЗЛ здійснювали згідно з рекомендаціями клінічних настанов (Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 з урахуванням рекомендацій GOLD, 2023) [11; 12].

Вміст у крові ізольованих подвійних зв'язків (далі – ПЗ) у сполуках, дієнових кон'югатів (далі – ДК), кетодієнів та спряжених трієнів (далі – КСТ) вивчали за І. А. Волчегорським і співавт., малонового альдегіду (далі – МА) у плазмі крові та еритроцитах – за Ю. А. Владимировим, А. І. Арчаковим [3]. Вміст у крові метаболітів NO: нітритів / нітратів вивчали за методикою Green L.C. et al [3]. Уміст у крові відновленого глутатіону (далі – ГВ) визначали титраційним методом за О. В. Травіною в модифікації І. Ф. Мещишена, І. В. Петрової. Активність каталази вивчали за методом М. А. Королюк та співавт., активність глутатіон-S-трансферази (ГТ) вивчали за методикою І. Ф. Мещишена [3].

Перед перевіркою статистичних гіпотез проведено аналіз нормальності розподілу величин у рандомізованих вибірках через визначення коефіцієнтів асиметрії та ексцесу за допомогою критерію Хана – Шапіро – Уїлкі. Вірогідність змін варіацій у динаміці лікування в разі нормального розподілу у вибірках визначали за парним критерієм Стьюдента, в інших випадках – за непараметричним парним Т-критерієм Вілкоксона. Математичну обробку отриманих даних проводили на комп'ютері на базі процесора AMD Athlon 64 за допомогою програми Primer of Biostatistics. Version 4.03.

Результати дослідження. Результати дослідження показали, що у хворих на ХП з ізольованим перебігом зареєстрована вірогідна активація процесів ПОЛ на тлі дисбалансу чинників АОЗ системи організму (табл. 1). На підтвердження цієї думки свідчить зростання вмісту в крові кінцевих продуктів ПОЛ, а саме в 1-ій групі спостереження виявлено вірогідне зростання вмісту МА плазми (рис. 1) та еритроцитів (рис. 2) у 1,7 раза ($p < 0,05$), а також зростання вмісту в крові ПЗ у 1,8 раза проти ПЗО ($p < 0,05$) (рис. 3).

Отже, результати проведеного аналізу вмісту кінцевих метаболітів ПОЛ свідчать про істотну метаболічну інтоксикацію в групі хворих на ХП у фазі загострення.

При оцінці вмісту в крові проміжних молекулярних продуктів ПОЛ виявлено вірогідне зростання вмісту ДК (рис. 4) та КСТ (рис. 5) у крові в 1-ій групі відповідно в 1,7 раза ($p < 0,05$) та 1,6

Таблиця 1

Показники інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків та стану антиоксидантного захисту у хворих на ХП за коморбідності з ХОЗЛ (M±m)

Показники, од. вим.	ПЗО (n=30)	Групи обстежених хворих		
		ХОЗЛ (група 3), (n=44)	ХП (група 1), (n=38)	ХП+ХОЗЛ (група 2), (n=73)
ГВ, мкмоль/л	0,92±0,02	0,74±0,03*	0,62±0,02 */**	0,49±0,05*/**/#
ГТ, нмоль ГВ за 1 хв/г Нб	110,90±1,51	132,45±1,61*	144,27±1,47 */**	162,78±1,52*/**/#
Каталаза, ммоль/л хв/г Нб	14,45±0,11	20,91±0,34*	21,71±0,36 *	25,33±0,56*/**/#
Церулоплазмін, ммоль/л	12,63±0,12	19,87±0,73*	24,45±0,51 */**	29,31±0,72 */**/#
Нітрити / нітрати, ммоль/л	15,52±1,45	33,58±1,23*	23,89±1,35 */**	39,71±1,48 */**/#

Примітка 1. * – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) при порівнянні з показником у здорових осіб;

Примітка 2. ** – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) при порівнянні з показниками у хворих на ХОЗЛ;

Примітка 3. *** – достовірність відмінностей ($p < 0,05$) при порівнянні з показниками у хворих на ХП.

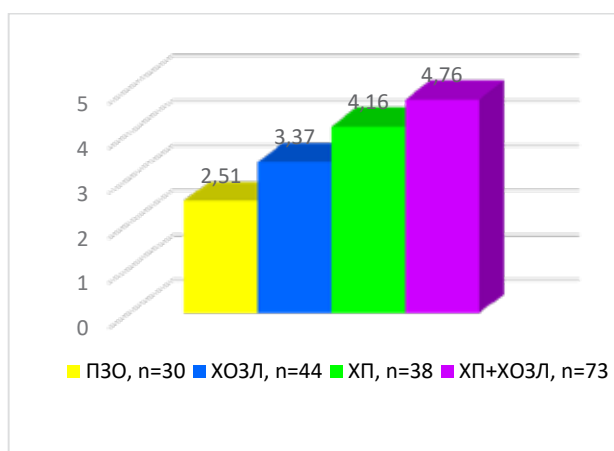


Рис. 1. Результати дослідження вмісту малонового альдегіду плазми, мкмоль/л

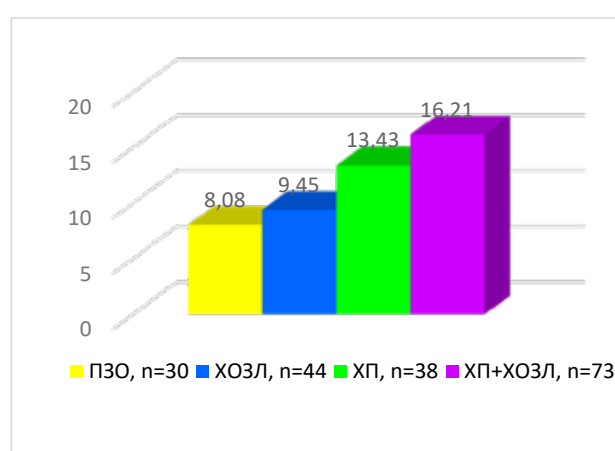


Рис. 2. Результати дослідження вмісту малонового альдегіду еритроцитів, мкмоль/л

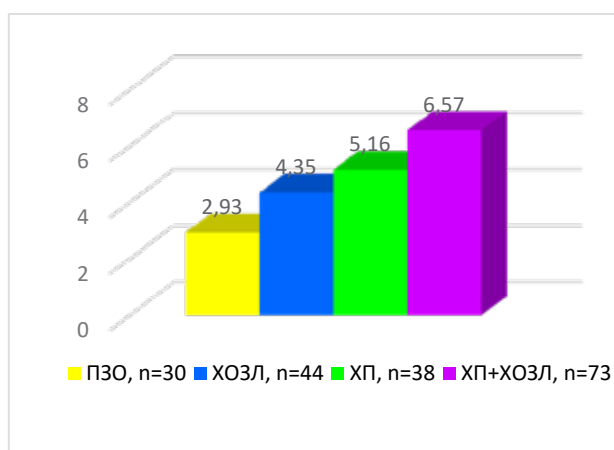


Рис. 3. Результати дослідження вмісту ізольованих подвійних зв'язків, E220/мл. крові

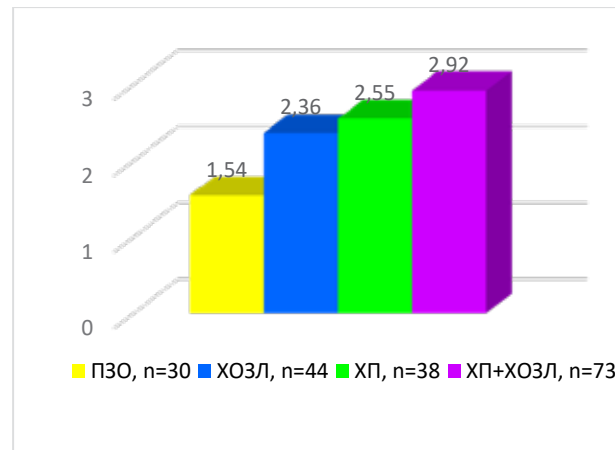


Рис. 4. Результати дослідження вмісту дієнових кон'югатів, E232/мл. крові

раза ($p < 0,05$).

Поряд з інтенсифікацією ПОЛ при ХП встановлено істотне зростання інтенсивності нітративного стресу (за вмістом у крові нітритів /

нітратів): у 1,5 раза ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

У хворих на ХОЗЛ з ізольованим перебігом загалом по групі зареєстровано значну інтенсивність ОС зі зростанням вмісту в крові кінцевих

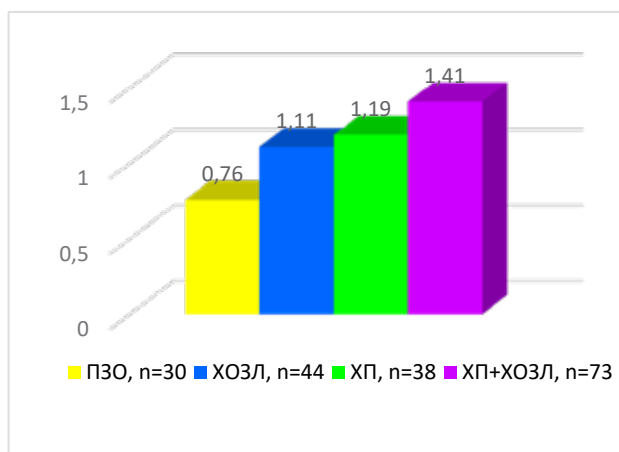


Рис. 5. Результати дослідження вмісту кетодієнів та спряжених трієнів, E278/мл. крові

та проміжних молекулярних продуктів ПОЛ, зокрема, у 3-ій групі спостереження виявлено вірогідне зростання вмісту МА плазми та еритроцитів (рис. 1 та 2) у 1,3 та 1,2 раза відповідно ($p < 0,05$), а також зростання вмісту в крові ПЗ, ДК, КСТ у 1,5 раза проти ПЗО ($p < 0,05$) (рис. 3, 4 та 5). Слід зазначити, що результати проведеного аналізу вмісту проміжних та кінцевих метаболітів ПОЛ у хворих на ХОЗЛ у фазі загострення також свідчать про значну інтенсивність ОС, однак рівень його активації був вірогідно нижчий від показника у хворих на ХП з ізольованим перебігом ($p < 0,05$). У хворих на ізольоване ХОЗЛ також встановлено істотніше, ніж при ХП, зростання інтенсивності НС – у 2,2 раза ($p < 0,05$) (див. табл. 1).

Аналіз інтенсивності ОС за вищезазначеними показниками у хворих на коморбідний ХП із ХОЗЛ у фазі загострення обох захворювань вказує на максимальну серед груп порівняння інтенсивність ОС, а саме – вірогідне зростання вмісту МА плазми (рис. 1) та еритроцитів (рис. 2) у 1,9 та 2,0 раза відповідно ($p < 0,05$), а також підвищення вмісту в крові ПЗ (рис. 3) у 2,2 раза проти ПЗО ($p < 0,05$). Встановлено також більш інтенсивне зростання рівня проміжних продуктів ПОЛ у 3-ій групі спостереження: ДК та КСТ – у 1,9 раза (рис. 4 та 5), що свідчить про декомпенсацію процесів ПОЛ у хворих за умови поєднаної патології та вірогідно перевищує показники в групах з ізольованим перебігом ХП та ХОЗЛ ($p < 0,05$). У групі хворих з коморбідністю істотно зросла також інтенсивність НС – у 2,6 раза ($p < 0,05$), що перевищила пошкоджувальну дію нітритів, нітратів, а також пероксинітритів, який утворюється в підвищеній кількості за умов запалення, гіпоксії при ХОЗЛ та ХП з ізольованим перебігом.

Проведена оцінка стану чинників АОЗ організму в обстежених групах хворих виявила вірогідне зменшення вмісту ГВ в еритроцитах у 1-ій групі – у 1,5 раза, 2-ій групі – у 1,9 раза ($p < 0,05$), у 3-ій групі – в 1,2 раза ($p < 0,05$) проти показників ПЗО. Показники у 2-ій групі хворих були вірогідно нижчими, як порівняти з показниками, отриманими в 1-ій та 3-ій групах спостереження ($p < 0,05$). На тлі отриманих змін виявлено компенсаторне підвищення активності ГТ та каталази крові в 1-ій групі – відповідно в 1,3 та 1,5 раза ($p < 0,05$), у 2-ій групі – у 1,5 та 1,8 раза ($p < 0,05$), у 3-ій групі – у 1,2 та 1,4 раза ($p < 0,05$) проти показників ПЗО. Максимальне зростання активності ГТ та каталази виявлено в групі хворих із коморбідною патологією, як порівняти з 1-ою та 3-ою групами хворих ($p < 0,05$). Підвищену активність ферментів системи глутатіону можна пояснити компенсаторною реакцією організму на активацію ОС та НС. Своєрідною реакцією на ОС і НС можна пояснити компенсаторне зростання вмісту в крові церулоплазміну – відповідно в 1-ій групі – у 1,5 раза, 2-ій групі – у 2,6 раза та 3-ій групі – у 2,2 раза ($p < 0,05$). Як показують отримані дані, максимальне виснаження вмісту глутатіону в еритроцитах встановлено у хворих 2-ої групи, у якій водночас спостерігається максимальне напруження та гіперактивація ферментів антиоксидантного захисту системи глутатіону.

Обговорення результатів. У прогресуванні ХП важливу роль відіграє активація ПОЛ з одночасним дисбалансом активності чинників АОЗ, що формує так зване вадне коло розвитку та прогресування ХП [5; 8; 13]. При первинному пошкодженні панкреатоцитів низкою етіологічних чинників відбувається генерація великої кількості АФК внаслідок респіраторного вибуху фагоцитами запального інфільтрату, які посилюють процеси ПОЛ мембран і призводять до підвищення їх проникності [3], індукують апоптоз пошкодженого ацинарного епітелію ПЗ [13; 14], його цитоліз, активують панкреатичні ферменти внутрішньопроотоково, а також сприяють синдрому відхилення ферментів ПЗ у кров [5]. У цьому контексті доведеним явищем є специфічна для органел аутофагія, яка містить мітофагію, пексофагію, ретикулофагію (ендоплазматичний ретикулум), рибофагію, лізофагію та нуклеофагію [7; 15]. Ці види аутофагії, специфічної для органел, є пристосовувальною реакцією організму до контролю за постарінням клітин, а також для запальних розладів, які реалізуються шляхом усунення пошкоджених органел і підтримки гомеостазу [15].

Водночас за умов запалення індукція активними формами кисню ОС з утворенням надзвичайно токсичних проміжних та кінцевих метаболітів ПОЛ, гідропероксидів, альдегідів та кетонів, сприяє виснаженню чинників АОЗ [3]. Ідеться насамперед про систему глутатіону, яка виконує функцію не лише потужної антиоксидантної редокс-системи, а й сам глутатіон є активним агентом другої фази детоксикації [3; 5]. Нашими дослідженнями доведено, що загостренню ХП притаманне істотне виснаження системи глутатіону в еритроцитах, що є відображенням дефіциту ГВ і за ступенем обернено пропорційне інтенсивності ендотоксикозу та гіперферментемії ПЗ. Водночас нами зареєстровано істотне підвищення активності глутатіон-S-трансферази, а також інших чинників АОЗ: каталази та церулоплазміну, що зумовлено компенсаторною реакцією з напруженням системи АОЗ в умовах підсиленого ОС та ендотоксикозу [5].

Запалення в тканині ПЗ також індукує експресію та ліберачію індукцибельної NO-синтази (iNOS) системою моноцитів-макрофагів, унаслідок чого місцево, а пізніше – системно зростає кількість стабільних метаболітів NO – нітритів / нітратів, які, за умов впливу АФК перетворюються на пероксинітрит – надзвичайно токсичну, високореакційноздатну сполуку, що індукує НС [5; 8; 9; 13]. ПОЛ є природним процесом контролю і регуляції старіння клітин та їх утилізації шляхом апоптозу [5]. Водночас значна інтенсивність ОС та НС належить до категорії пошкоджувальних чинників, які за певних умов, з часом нарастають за інтенсивністю і призводять до каскаду уже незворотних реакцій [5; 9]. Серед таких реакцій можна згадати індукцію фіброзувальних реакцій під впливом ОС та НС у ПЗ, прогресувальну зовнішньосекреторну недостатність ПЗ унаслідок зменшення функціонуального ацинарного епітелію, формування панкреатогенного інсулін-залежного цукрового діабету внаслідок пошкодження β -клітин острівців Лангерганса тощо [4; 5; 7; 8; 14].

Ініціація ПОЛ супроводжується пошкодженням ліпідного бішару мембран не лише в ПЗ, а й в епітелію бронхів та альвеолоцитів у легенях за умов коморбідного перебігу ХП та ХОЗЛ [2; 16]. Підтвердженням є отримані нами дані про максимальне зростання вмісту МА, ПЗ, ДК, КСТ у хворих на ХП та ХОЗЛ ($p < 0,05$) серед груп порівняння, що вірогідно відрізнялося від показників у групах з ізольованим перебігом як ХП, так і ХОЗЛ ($p < 0,05$). Вірогідне зростання проміжних

та кінцевих форм ПОЛ, нітритів-нітратів свідчить про глибокий ОС на тлі метаболічної інтоксикації, декомпенсацію ПОЛ у хворих на ХП за коморбідності з ХОЗЛ [1; 4; 6; 9; 17].

Одночасно з активацією процесів ліпопероксидації сформувався дисбаланс у системі антиоксидантного гомеостазу, що супроводжувалось зростанням активності каталази, ЦП, глутатіон-залежних ферментів та тлі істотного виснаження власне відновленого глутатіону. Найінтенсивніші зміни спостерігалися у хворих на ХП за коморбідності з ХОЗЛ ($p < 0,05$). Імовірно, активність каталази стимулюється компенсаторно у відповідь на наявність вільних супероксидних іон-радикалів, що вказує на активацію механізмів АОЗ, водночас виснаження ГВ вірогідно зумовлено збільшенням цитотоксичного навантаження та ініціацією системи цитохромів P450, використання пулу ГВ для кон'югації токсичних молекул та вивільнення АФК, що посилює ОС та НС [5; 18]. Також активність АОЗ знижується при запальних процесах [9], у нашому випадку при ХП та ХОЗЛ відбувається активація фосфоліпази, за допомогою якої вільні жирні кислоти вивільнюються з фосфоліпідів та окиснюються. Окиснені вільні жирні кислоти активують ПОЛ, що призводить до розвитку мітохондріальної дисфункції та загибелі клітин шляхом апоптозу чи ферроптозу [4]. Мітохондріальний матрикс характеризується високою концентрацією ГВ, який відіграє важливу роль у захисті мітохондрій від агресії вільними радикалами та регулює тривалість життя еритроцитів в умовах гіпоксії [2]. Отже, зниження ГВ є не лише маркером виснаження системи АОЗ, а й свідчить про розвиток ендотоксикозу за рахунок депресії процесів детоксикації ендогенних токсинів та мітохондріальної дисфункції, що в умовах коморбідності з ХОЗЛ може призвести до загибелі клітин ПЗ шляхом підсилення апоптозу й ферроптозу [5].

Установлені глибокі порушення балансу оксидантно-антиоксидантної системи вимагають призначення пацієнтам із коморбідним перебігом ХП та ХОЗЛ у фазі загострення не лише базисної терапії, згідно з чинними протоколами менеджменту хворих, а й додаткових засобів антиоксидантної дії для корекції встановлених порушень та запобігання прогресування обох коморбідних захворювань.

Висновки.

1. Ізольований перебіг хронічного панкреатиту у фазі загострення супроводжується значною інтенсивністю оксидативного та нітрозитивного

стресу зі зростанням вмісту в крові проміжних та кінцевих метаболітів пероксидного окиснення ліпідів (у межах 1,6–1,8 раза), нітритів / нітратів (у 1,5 раза) ($p < 0,05$) на тлі істотного дисбалансу чинників АОЗ (дефіцит глутатіону в 1,5 раза, активація глутатіон-залежних ферментів, каталази в 1,2–1,4 раза), підвищення вмісту в крові церулоплазміну (у 1,9 раза) ($p < 0,05$).

2. Ізольований перебіг ХОЗЛ (2В, 3Е) у фазі загострення супроводжується нижчою інтенсивністю оксидативного стресу за рахунок незначного вірогідного зростання вмісту в крові проміжних та кінцевих метаболітів пероксидного окиснення ліпідів (у межах 1,2–1,5 раза), однак вищою інтенсивністю ОС та НС: зростання вмісту в крові нітритів / нітратів (у 2,2 раза) ($p < 0,05$) на тлі дисбалансу чинників АОЗ (дефіцит глутатіону в 1,2 раза, активація глутатіон-S-трансферази, каталази в 1,2 та 1,4 раза), підви-

щення вмісту в крові церулоплазміну (у 1,6 раза) ($p < 0,05$).

3. Коморбідний перебіг хронічного панкреатиту у фазі загострення та ХОЗЛ (2В, 3Е) у фазі загострення супроводжується максимальною інтенсивністю оксидативного та нітрозитивного стресу, як порівняти з ізольованим перебігом хвороб – зі зростанням вмісту в крові проміжних та кінцевих метаболітів пероксидного окиснення ліпідів (у межах 1,9–2,2 раза), вмісту в крові нітритів / нітратів (у 2,6 раза) ($p < 0,05$) на тлі глибокого дисбалансу чинників АОЗ (дефіцит глутатіону в 1,9 раза, активація глутатіон-залежних ферментів, каталази в 1,3–1,8 раза), підвищення вмісту в крові церулоплазміну (у 2,3 раза) ($p < 0,05$), що вимагає призначення засобів антиоксидантної дії для корекції встановлених порушень та запобігання прогресування обох коморбідних захворювань.

ЛІТЕРАТУРА

1. Железнякова Н. М., Пасієшвілі Т. М. Особливості клінічної маніфестації хронічного обструктивного захворювання легень у хворих на хронічний панкреатит. *Сімейна медицина*. 2015. № 6. С. 69–72.
2. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005. № 2(1). С. 50–60. DOI: <https://doi.org/10.1513/pats.200411-056sf>.
3. Kurutas E. B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition Journal*. 2016. № 15(1). Р. 1–22. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0186-5>.
4. Христич Т. М., Гончарюк Д. О. Патогенетичні аспекти коморбідності хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень. *Гастроентерологія*. 2021. № 53(1). С. 54–61. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.1.2019.163459>.
5. Хухліна О. С., Смандич В. С. Хронічний панкреатит та ожиріння: механізми взаємобтяження, особливості клінічного перебігу, оптимізація лікування : Монографія. Чернівці, 2017. 152 с.
6. Pérez S., Rius-Pérez S., Finamor I. et al. Obesity causes PGC-1 α deficiency in the pancreas leading to marked IL-6 upregulation via NF- κ B in acute pancreatitis. *The Journal of Pathology*. 2019. № 247. Р. 48–59. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5166>.
7. Watson D., Loweth A.C. Oxidative and nitrosative stress in β -cell apoptosis: their contribution to β -cell loss in type 1 diabetes mellitus. *British Journal of Biomedical Science*. 2009. № 66(4). Р. 208–215. DOI: <https://doi.org/10.1080/09674845.2009.11730278>.
8. Bast A., Wolf G., Oberbäumer I. et al. Oxidative and nitrosative stress induces peroxiredoxins in pancreatic beta cells. *Diabetologia*. 2002. № 45. Р. 867–876. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0846-1>.
9. Rius-Pérez S., Torres-Cuevas I., Millán I., Ortega A.L., Pérez S. PGC-1 α , Inflammation, and Oxidative Stress: An Integrative View in Metabolism. *Oxid Med Cell Longev*. 2020. № 1. 20 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1452696>.
10. Наказ МОЗ України № 638 від 10.09.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації Хронічний панкреатит».
11. Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації Хронічне обструктивне захворювання легень».
12. GOLD 2022 report «Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)» 2023. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
13. Escobarar J., Pereda J., Arduini A., Sandovalb J., Moreno M.L., Pérez S. et al. Oxidative and nitrosative stress in acute pancreatitis. Modulation by pentoxifylline and oxypurinol. *Biochemical Pharmacology*. 2012. № 83(1). Р. 122–130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.09.028>.
14. Дзюбановський І. Я., Галабіцька І. М., Семенова І. В., Звонар М. В., Ониськів Л. С. Патогенетичні паралелі загального протеолізу та оксидантно-антиоксидантного статусу при хронічному панкреатиті. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2023. № 3. С. 94–97. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i3.14080>.
15. Yao R.-Q., Ren C., Xia Z.-F., Yao Y.-M. Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles. *Autophagy*. 2021. № 17(2). Р. 385–401. DOI: <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1725377>.

16. Choudhury G., MacNee W. Role of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathology of Ageing in COPD: Potential Therapeutic Interventions. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2017. № 14(1). P. 122–135. DOI: <https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1214948>.

17. Rius-Pérez S., Torres-Cuevas I., Monsalve M., Miranda F.J., Pérez S. Impairment of PGC-1 Alpha Up-Regulation Enhances Nitrosative Stress in the Liver during Acute Pancreatitis in Obese Mice. *Antioxidants*. 2020. № 9(9). P. 887. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9090887>.

18. Cheng C.-F., Ku H.-C., Lin H. PGC-1 α as a pivotal factor in lipid and metabolic regulation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. № 19(11). P. 3447. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19113447>.

REFERENCES

1. Zhelezniakova N.M., Pasiyeshvili T.M. (2015). Osoblyvosti klinichnoi manifestatsii khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen u khvorykh na khronichnyi pankreatyt [Features of clinical manifestation of chronic obstructive pulmonary disease in patients with chronic pancreatitis]. *Family medicine*, 6, 69–72. http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2015_6_23. [in Ukrainian].

2. MacNee W. (2005). Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.*, 2(1), 50–60. DOI: <https://doi.org/10.1513/pats.200411-056sf>. [in English].

3. Kurutas E.B. (2016). The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition Journal*, 15(1), Article number: 71(2015). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-016-0186-5>. [in English].

4. Hristich T.M., Hontsariuk D.O. (2021). Patohenetychni aspekty komorbidnosti khronichnoho pankreatytu ta khronichnoho obstruktyvnoho zakhvoriuvannia lehen [Pathogenetic aspects of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease comorbidity]. *Gastroenterology*, 53(1), 54–61. DOI: <https://doi.org/10.22141/2308-2097.53.1.2019.163459>. [in Ukrainian].

5. Khukhlina O.S., Smandych V.S. (2017). Khronichnyi pankreatyt ta ozhyrinnia: mekhanizmy vzaiemoobtiazhennia, osoblyvosti klinichnoho perebihu, optymizatsiia likuvannia [Chronic pancreatitis and obesity: mechanisms of mutual burden, features of the clinical course, optimization of treatment]: Monograph. Chernivtsi;. 152 p. [in Ukrainian].

6. Pérez S., Rius-Pérez S., Finamor I. et al. (2019). Obesity causes PGC-1 α deficiency in the pancreas leading to marked IL-6 upregulation via NF- κ B in acute pancreatitis. *The Journal of Pathology*, 247, 48–59. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.5166>. [in English].

7. Watson D., Loweth A.C. (2009). Oxidative and nitrosative stress in β -cell apoptosis: their contribution to β -cell loss in type 1 diabetes mellitus. *British Journal of Biomedical Science*, 66(4), 208–215. DOI: <https://doi.org/10.1080/09674845.2009.11730278>. [in English].

8. Bast A., Wolf G., Oberbäumer I. et al. (2002). Oxidative and nitrosative stress induces peroxiredoxins in pancreatic beta cells. *Diabetologia*, 45, 867–876. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0846-1>. [in English].

9. Rius-Pérez S., Torres-Cuevas I., Millán I., Ortega Á.L., Pérez S. (2020). PGC-1 α , Inflammation, and Oxidative Stress: An Integrative View in Metabolism. *Oxid Med Cell Longev*, 1, Article 1452696. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1452696>. [in English].

10. Order of the Ministry of Health of Ukraine № 638 dated 10.09.2014 «Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) medical care and medical rehabilitation for chronic pancreatitis». [in Ukrainian].

11. Order of the Ministry of Health of Ukraine № 555 dated 27.06.2013 «Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease». [in Ukrainian].

12. GOLD 2022 report «Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)» 2023. <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>. [in English].

13. Escobar J., Pereda J., Arduini A., Sandoval J., Moreno M.L., Pérez S. et al. (2012). Oxidative and nitrosative stress in acute pancreatitis. Modulation by pentoxifylline and oxypurinol. *Biochemical Pharmacology*, 83(1), 122–130. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.09.028>. [in English].

14. Dzyubanovsky I. Ya., Halabitska I. M., Semenova I. V., Zvonar M. V., Onyskiv L. S. (2023). Patohenetychni paraleli zahalnoho proteolizu ta oksydantno-antyoksydantnoho statusu pry khronichnomu pankreatyti [Pathogenetic parallels of general proteolysis and oxidant-antioxidant status at chronic pancreatitis]. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny – Achievements of Clinical and Experimental Medicine*, 3, 94–97. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2023.v.i3.14080>. [in Ukrainian].

15. Yao R.-Q., Ren C., Xia Z.-F., Yao Y.-M. (2021). Organelle-specific autophagy in inflammatory diseases: a potential therapeutic target underlying the quality control of multiple organelles. *Autophagy*, 17(2), 385–401. DOI: <https://doi.org/10.1080/15548627.2020.1725377>. [in English].

16. Choudhury G., MacNee W. (2017). Role of Inflammation and Oxidative Stress in the Pathology of Ageing in COPD: Potential Therapeutic Interventions. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14(1), 122–135. DOI: <https://doi.org/10.1080/15412555.2016.1214948>. [in English].

17. Rius-Pérez S., Torres-Cuevas I., Monsalve M., Miranda F.J., Pérez S. (2020). Impairment of PGC-1 Alpha Up-Regulation Enhances Nitrosative Stress in the Liver during Acute Pancreatitis in Obese Mice. *Antioxidants*, 9(9), 887. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9090887>. [in English].

18. Cheng C.-F., Ku H.-C., Lin H. (2018). PGC-1 α as a pivotal factor in lipid and metabolic regulation. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(11), 3447. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19113447>. [in English].