

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-09

УДК: 612.015.348:612.391.6: 616-006.04

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ L-АРГІНІНУ ТА ГЛУТАМІНОВОЇ КИСЛОТИ НА ВІДНОВНІ ПРОЦЕСИ У ОНКОХВОРИХ

Кушта А. О.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 54, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: dr_anna9@ukr.net

Статтю отримано 22 квітня 2022 р.; прийнято до друку 27 травня 2022 р.

Анотація. У статті наведено результати аналізу впливу лікувального харчування та поєднання його з препаратом на основі L-аргініну та глютамінової кислоти на білковий обмін і відновні процеси у онкохворих. Мета дослідження - розробка комплексного способу корекції білкового обміну за допомогою лікувального харчування та фармакологічного препарату з метою прискорення відновних процесів організму та регенерації. Проаналізовані лабораторні дані крові за кількома показниками: загальний білок, альбумін, сечовина, глюкоза та кетонів тіла. Дослідження проводили в момент надходження хворого на лікування та на 14 добу після запропонованого додаткового лікування. Усім хворим було виконано оперативне лікування. Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою математичного статистичного методу на ПК за допомогою програмного забезпечення Excel з пакетів Microsoft Office 2003, STATISTICA 5.5 за критерієм Ст'юдента при $p < 0,05$. Отримані результати дослідження свідчать, що підвищення вмісту білка крові вірогідно пов'язано не тільки із застосуванням ентерального харчування, але і з використанням метаболічно-активної сполуки на основі L-аргініну та глютамінової кислоти. Таким чином, застосування глютамінової кислоти та L-аргініну в поєднанні з ентеральним харчуванням відіграють важливу роль в обміні речовин, що значно покращує процеси відновлення загального стану онкохворих у післяопераційному періоді, що підтверджено клінічними спостереженнями та показниками крові лабораторно.

Ключові слова: білковий обмін, L-аргінін, глютамінова кислота, ентеральне харчування, онкологія.

Вступ

Однією з особливостей захисних метаболічних процесів, які виникають при онкологічному захворюванні є активація білкового обміну [4, 7]. Особливого значення набувають амінокислоти, які є продуктами розпаду ендогенних білків. У свою чергу процеси розпаду білків та окислення амінокислот супроводжуються посиленням утворенням аміаку, що зв'язується в печінці у циклі синтезу сечовини та виводиться з організму. Аміак є одним із найбільш нейротоксичних ендогенних агентів. Високий рівень аміаку через низку реакцій призводить до енергетичного голодування клітин головного мозку, до розвитку гіпоксії [1]. Знешкодження його здійснюється за допомогою двох основних механізмів - синтез сечовини та утворення глютаміну [8, 9]. Утворення сечовини в орнітиновому циклі відбувається переважно в перипортальних гепатоцитах. Тому, відомо застосування гепатопротекторів для зняття симптомів інтоксикації, відновлення загального стану організму [3].

Високоєфективними та гіпоамоніємічними засобами є препарати на основі амінокислот і глютамінової кислоти. На основі аргініну та глютамінової кислоти фармацевтичною компанією "Здоров'я" спільно з Державним науковим центром лікарських засобів (м. Харків) було розроблено препарат "Глутаргін". За хімічною структурою - це сіль L-аргініну та глютамінової кислоти (Реєстраційне посвідчення: UA/4022/02/03).

Аналіз результатів використання L-аргініну, що були отримані в експерименті під час вивчення різних аспектів, показав ряд ефектів: покращення енергетичного обміну через первинне накопичення клітинної енергії

у вигляді креатин фосфату; корекція кислотнo-основного стану за рахунок нормалізації стану крові; антиоксидантна та мембраностабілізуюча дія через здатність знижувати рівень продуктів перекисного окислення ліпідів і підвищувати захисну функцію ендогенної антиоксидантної системи; антиішемічний ефект через оптимізацію транспорту кисню, його споживання в тканинах і підвищення стійкості організму до гіпоксії [10]. Активізує процеси регенерації в посттравматичному періоді при загоєнні переломів кісток, при опіках (відновлює білковий баланс при тяжких опіках), при загоєнні трофічних виразок; бере участь у процесах утворення колагену; є донатором багатofункціональної сигнальної молекули оксиду азоту (NO); володіє протипухлинною активністю (при переході аргініну в окис азоту (NO) - вільнорадикальна сполука, що руйнує пухлинні клітини) [11].

Фізіологічна потреба тканин і органів в аргініні задовільняється його ендогенним синтезом чи надходженням з їжею, проте в умовах стресу чи хвороби нестача амінокислот стає суттєвою. Основним постачальником ендогенного аргініну є обмін білка в організмі, який значно порушується при онкологічних захворюваннях.

Крім того, незамінна амінокислота L-аргінін є безпосереднім попередником NO, синтез якого відбувається за допомогою ферменту NO-синтази. NO володіє найбільш судинорозширювальною здатністю, яка покращує капілярний кровообіг. Але при дії різних травмуючих факторів (механічні, інфекційні, обмінні і т.д.) здатність ендотеліальних клітин вивільняти релаксуючі фактори

зменшується.

Підвищення інтенсивності білкового синтезу, зокрема і ліпідного відбувається в основному за рахунок глутамінової кислоти [8]. Глутамінова кислота не належить до незамінних, проте, тим не менше, служить основою для синтезу багатьох фізіологічно активних з'єднань, необхідних для нормальної життєдіяльності живого організму. Глутамінова кислота відіграє значну роль в обміні речовин. Глутамін транспортує аміак до його місця детоксикації, зазвичай до печінки та нирок. Крім того, глутамін є резервом аміногруп і входить до складу білків. Вуглецевий скелет глутамінової кислоти може бути використаний при синтезі вуглеводів, ліпідів та інших сполук. Таким чином, глутамінова кислота має велике значення в обміні речовин і істотно впливає на фізіологічний стан організму [9].

Вище наведені дані свідчать про доцільність використання L-аргініну і глутамінової кислоти.

Для відновлення та поповнення організму амінокислотами відомо, також застосування ентерального харчування в онкології [5].

Проте, поєднання ентерального харчування та препарату на основі глутамінової кислоти та L-аргініну в медичній літературі не висвітлено.

Мета дослідження - розробка комплексного способу корекції білкового обміну за допомогою лікувального харчування та фармакологічного препарату з метою прискорення відновних процесів організму та регенерації.

Матеріали та методи

З метою встановлення ефективності комплексного способу корекції білкового обміну у онкологічних хворих було обстежено та проліковано 32 хворих, з яких 23 чоловіки (середній вік становив $52 \pm 5,2$ року), з діагнозом рак порожнини рота (рак язика - 12, слизової оболонки дна порожнини рота - 15 та нижньої щелепи - 5), які було розділено на дві споріднені групи (дослідну та контрольну). Дослідна група отримувала лікувальне харчування та препарат на основі глутамінової кислоти та L-аргініну. Контрольна - лише лікувальне харчування. Усім хворим було виконано оперативне лікування. Критеріями виключення були пацієнти з IV стадією захворювання та наявність у них супутніх некомпенсованих захворювань або гострих станів.

Для вивчення впливу ефективності запропонованого комплексу проводили визначення динаміки вмісту глюкози, рівень загального білка та альбумінів у крові, показники азотистого та ліпідного обмінів у крові.

Рівень загального білку, альбумінів, глюкози та кетонів тіл, сечовини оцінювали за допомогою стандартних наборів фірми "Філісіт-Діагностика, Україна". Рівень кетонів тіл визначали дифузійним методом з використанням саліцилового альдегіду [6].

Дослідження здійснювали при госпіталізації у стаціонар відділення пухлин голови та шиї Подільського ре-

гіонального центру онкології та на 14 день після оперативного лікування та комплексного способу корекції білкового обміну.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою математичного статистичного методу на ПК за допомогою програмного забезпечення Excel з пакетів Microsoft Office 2003, STATISTICA 5.5 (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № AXXR910A374605FA) за критерієм Ст'юдента. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$ [2].

Результати

Результати проведеного лікування наведені в таблиці 1.

Аналізуючи дані білкового обміну обидві схеми мали позитивний вплив на показники крові. Так, пацієнти дослідної і контрольної груп мали показники загального білку $67,9 \pm 1,6$ та $67,0 \pm 0,8$ г/л (нормальні значення $> 65,0$ г/л). Після двох тижнів супортівної терапії показники мали позитивну динаміку і в дослідній, і в контрольній групі $78,2 \pm 3,6$ та $71,7 \pm 1,5$ г/л відповідно. Аналогічні позитивні зміни спостерігалися з показником альбумінів крові. При госпіталізації його показники були в межах $35,0$ - $30,0$ г/л, що відповідає легкому ступеню харчової недостатності. А на 14 добу лікування показник альбуміну крові збільшився до $37,2 \pm 0,3$ г/л у дослідній та до $35,2 \pm 0,9$ г/л у контрольній групах, при нормі $> 35,0$ г/л. Особливого значення ці позитивні зміни набувають у пацієнтів з онкопатологією для відновлення репаративних процесів післяопераційних ран, що підтверджено результатами наших клінічних спостережень.

Аналіз отриманих результатів свідчить про позитивний вплив комплексного способу корекції білкового обміну на відновні процеси. Так, у пацієнтів, які отримували лікувальне харчування та препарат на основі глутамінової кислоти та L-аргініну спостерігалось прискорення відновних процесів в організмі, про що свідчить знижен-

Таблиця 1. Показники крові пацієнтів з ентеральним харчуванням і комплексної терапії в момент госпіталізації та на 14 день після лікування ($M \pm m$, $n=32$).

Показник	Дослідна група		Контрольна група	
	На початку лікування	Наприкінці лікування	На початку лікування	Наприкінці лікування
Загальний білок, г/л	$67,9 \pm 1,6$	$78,2 \pm 3,6^*$	$67,0 \pm 0,8$	$71,7 \pm 1,5$
Альбуміни, г/л	$31,8 \pm 0,9$	$37,2 \pm 0,9^*$	$31,9 \pm 0,5$	$35,2 \pm 0,9$
Сечовина, ммоль/л	$6,4 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,2^*$	$6,5 \pm 0,1$	$6,0 \pm 0,2$
Глюкоза, ммоль/л	$4,3 \pm 0,3$	$4,7 \pm 0,3$	$4,2 \pm 0,3$	$4,9 \pm 0,2$
Кетонів тіла, ммоль/л	$1,13 \pm 0,04$	$0,96 \pm 0,03$	$1,23 \pm 0,04$	$0,88 \pm 0,03$

Примітка. * - Статистично достовірна різниця в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

ня рівня сечовини у крові на 19,11% відносно вихідних показників ($p < 0,005$). На відміну, у пацієнтів, які отримували лише лікувальне харчування, де спостерігалось незначне зниження сечовини крові лише на 8,69% відносно вихідних даних ($p < 0,05$).

При порівнянні дослідної групи та контрольної по показникам глюкози крові та кетонів тіл було виявлено наступні розбіжності. Використання обох схем збільшувало концентрацію глюкози у плазмі крові. Проте ця різниця не мала статистично значущої вірогідності.

Окремо застосування ентерального харчування та його поєднання з препаратом на основі L-аргініну та глютамінової кислоти приблизно однаково впливали на утворення кетонів тіл в організмі, знижували концентрацію їх. Так, під впливом ентерального харчування та поєднання його з препаратом на основі глютамінової кислоти та L-аргініну сумарна кількість кетонів тіл у плазмі крові зменшилась в абсолютних цифрах, однак статистичної різниці не було виявлено. Кетонів тіла утворюються для компенсації дефіциту глюкози. Оскільки ентеральне харчування та комплексна терапія підвищували концентрацію глюкози у крові, потреба у синтезі кетонів тіл зменшилась.

Обговорення

Однією з важливих властивостей L-аргініну є здатність забезпечувати відновлення організму при астенії, механізмом якої є порушення білкового метаболізму [10].

Глутамінова кислота також бере участь у пластичному обміні білків. Більше 20% білкового азоту представлено глютаміновою кислотою та її амідом. Вона входить до складу фолієвої кислоти та глутатіону, бере участь в обміні 50% азоту білкової молекули [11].

В умовах стресового та гіпоксичного енергетичного дефіциту показано додаткове введення в організм глютамінової кислоти та L-аргініну, так як це забезпечує нормалізацію детоксикацій і біосинтетичних реакцій азотистого обміну, більш адекватну перебудову енергетичного апарату, що універсально забезпечує мобілізаційні реакції всіх тканин, органів та організму загалом

[5].

Таким чином, застосування препарату с даними речовинами доцільне у пацієнтів з онкопатологією, а особливо в післяопераційному періоді.

З результатів дослідження виявляється, що підвищення вмісту білка крові можливо пов'язано не тільки із застосуванням ентерального харчування (Пептамен), але також із використанням метаболічно-активної сполуки на основі L-аргініну та глютамінової кислоти. Включення її в білковий обмін суттєво збільшує ефективність додаткового харчування, що підтверджено клінічними спостереженнями та показниками крові лабораторно, а також прискорює відновні процеси організму.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Застосування глютамінової кислоти та L-аргініну в поєднанні з ентеральним харчуванням відіграють важливу роль в обміні речовин, що значно покращує процеси відновлення загального стану онкохворих у післяопераційному періоді. Застосування ентерального харчування та глютамінової кислоти та L-аргініну протягом 14 днів позитивно вплинуло на білковий обмін, що виражалось у підвищенні загального білку та альбуміну ($p < 0,05$), що важливо для регенерації ран.

2. На фоні поєднання ентерального харчування та препарату на основі глютамінової кислоти та L-аргініну встановлено статистично значуще зниження рівня сечовини у крові на 19,11% відносно вихідних показників ($p < 0,05$).

3. Статистично значуще зниження показників сечовини та кетонів тіл крові в дослідній групі ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольною ($p < 0,05$) свідчать про прискорення відновних процесів в організмі.

4. Тенденція до зростання показників глюкози крові в межах норми, свідчать про відновлення вуглеводного обміну в організмі в обох групах.

У подальшому планується проаналізувати віддалені результати комплексної схеми корекції білкового обміну у пацієнтів з онкопатологією порожнини рота.

Список посилань - References

- [1] Boiaryntsev, V. V., & Evseev, M. M. (2017). *Метаболізм і нутритивна підтримка хірургічного пацієнта [Metabolism and nutritional support of the surgical patient]*. S.-Pb.: MEDpress-ynform
- [2] Fetisov, V. S. (2018). *Пакет статистичного аналізу даних STATISTICA [STATISTICA statistical data analysis package]*. Ніжин: НДІ ім. М. Гоголя - Nizhyn: M. Gogol Research Institute
- [3] Karnabeda, O. A., Tkach, S. M., Perederiy, V. G., & Chichula, Yu. V. (2013). Токсичне ураження печінки у пацієнтів з онкологічною патологією (діагностика, лікування) [Toxic liver damage in patients with oncological pathology (diagnosis, treatment)]. *Клінічна онкологія - Clinical Oncology*, 1(9), 32-36.
- [4] Kostiuchenko, L. N. (2019). Нутріологія в онкології травного тракту [Nutrition in digestive tract oncology]. М.: ООО BORHES.
- [5] Nesvaderani, M., Eslick, G. D., & Cox, M. R. (2015). Acute pancreatitis: update on management. *The Medical Journal of Australia*, 8(202), 420-423. <https://doi.org/10.5694/mja14.01333>
- [6] Pokrovsky, A. A. (1969). *Биохимические методы исследования в клинике [Biochemical research methods in the clinic]*. М: Медицина - M: Medicine.
- [7] Popovskaya, T. N., & Perepadya, S. V. (2017). Нутритивная недостаточность у пациентов со злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта [Nutritional deficiencies in patients with malignant tumors of the gastrointestinal tract]. *Международный медицинский журнал - International Medical Journal*, 4(23), 53-56.
- [8] Soeters, P., Bozzetti, F., Cynober, L., Elia, M., Shenkin, A., & Sobotka, L. (2016). Metaanalysis is not enough: The critical role of pathophysiology in determining optimal care in clinical nutrition. *Clinical nutrition*, 3(35), 748-757. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.08.008>
- [9] Soeters, P., Bozzetti, F., Cynober, L., Forbes, A., Forbes, A.,

- Shenkin, A., & Sobotka, L. (2017). Defining malnutrition: A plea to rethink. *Clinical nutrition*, 3(36), 896-901. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.032>
- [10] Syrovaya, A. O., Shapoval, L. G., Makarov, V. A., Petyunina, V. N., Grabovetskaya, E. R., Andreeva, S. V., ... & Levashova, O. L. (2014). Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов. (в 2-х т.). (1 т.) [Amino acids through the eyes of chemists, pharmacists, biologists. (in 2 vol.)]. (vol. 1). *Щедра садиба плюс - Generous estate plus*.
- [11] Syrovaya, A. O., Shapoval, L. G., Makarov, V. A., Petyunina, V. N., Grabovetskaya, E. R., Andreeva, S. V., ... & Levashova, O. L. (2015) Аминокислоты глазами химиков, фармацевтов, биологов (в 2-х т.). [Amino acids through the eyes of chemists, pharmacists, biologists (in 2 vol.)]. (vol. 2). *Щедра садиба плюс - Generous estate plus*.

INFLUENCE OF COMPLEX THERAPY WITH L-ARGININE AND GLUTAMIC ACID ON RECONSTRUCTION PROCESSES IN CANCER PATIENTS

Kushta A. O.

Annotation. The article presents the results of the analysis of the effect of therapeutic nutrition and its combination with a drug based on L-arginine and glutamic acid on protein metabolism and recovery processes in cancer patients. The aim of the study - development of a complex method of correction of protein metabolism with the help of therapeutic nutrition and pharmacological preparation, in order to accelerate the body's regenerative processes and regeneration. Laboratory blood data were analyzed on several indicators: total protein, albumin, urea, glucose and ketone bodies. The study was performed at the time of admission to the patient and on the 14th day after the proposed additional treatment. Statistical processing of the obtained data was performed using the mathematical statistical method on a PC using Excel software from Microsoft Office 2003, STATISTICA 5.5 according to the Student's test at $p < 0.05$. All patients underwent surgical treatment. The results of the study show that the increase in blood protein is strongly associated not only with the use of enteral nutrition, but also with the use of metabolically active compounds based on L-arginine and glutamic acid. Thus, the use of glutamic acid and L-arginine in combination with enteral nutrition, play an important role in metabolism, which significantly improves the recovery of the general condition of cancer patients in the postoperative period, as evidenced by clinical observations and blood tests in the laboratory.

Keywords: protein metabolism, L-arginine, glutamic acid, enteral nutrition, oncology.