

УДК: 616.248.1-085-084.001.5

**Л. М. Курик**

ДУ «Національний інститут фізичної та пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ

# Ефективність гінкголідів та білобалідів у комплексній корекції порушень еритроцитарної ланки гомеостазу у хворих на бронхіальну астму

**Ключові слова:** бронхіальна астма у дорослих, реологічні властивості крові, біофізичні показники еритроцитарної мембрани, морфофункціональні характеристики еритроцитів крові, гінкголіди, білобаліди.

Реологія крові зумовлена сукупністю функціонального стану формених елементів крові (рухливість, здатність до деформації, агрегаційна активність еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів), в'язкістю крові (концентрація білків і ліпідів), осмолярністю крові (концентрація глюкози) [1, 4, 19]. Ключова роль у формуванні реологічних параметрів крові належить еритроцитам, які становлять 98 % від загального об'єму формених елементів крові [3, 7, 12]. Прогресування будь-якого захворювання супроводжується функціонально-структурними змінами тих чи інших формених елементів крові. Особливий інтерес викликають зміни еритроцитів, мембрани яких є моделлю молекулярної організації плазматичних мембран. Від структурної організації мембран червоних кров'яних клітин значною мірою залежать їх агрегаційна активність і здатність до деформації, які є найважливішими компонентами мікроциркуляції [10].

Велика кількість робіт, присвячених гемореології крові при хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ), виявили зниження параметрів, що характеризують здатність еритроцитів до деформації та осмотичну стійкість. Киснезв'язуючі властивості крові відіграють важливу роль у фізіологічних механізмах підтримки рівноваги між процесами вільнорадикального окислення і

антиоксидантного захисту в організмі, визначають характер і величину дифузії кисню до тканин залежно від потреби в ньому та ефективності його використання [14, 16, 20]. Таким чином, здатність еритроцитів до деформації є не тільки визначальним фактором транспорту кисню до периферичних тканин та забезпечення їх потреби в ньому, але і механізмом, який впливає на ефективність функціонування антиоксидантного захисту та організацію підтримки прооксидантно-антиоксидантної рівноваги всього організму.

У хворих на бронхіальну астму (БА) знижена здатність еритроцитів до деформації, що є наслідком потовщення їх базальної мембрани та призводить до зниження коефіцієнта доставки кисню до тканин; тобто аномальні еритроцити відіграють критичну роль у порушенні мікроциркуляції та розвитку периферичної гіпоксії [6, 9, 15, 22]. В світі постійно проводиться дослідження та пошук нових ефективних медикаментозних та немедикаментозних комплексних методів лікування з метою скорочення строків реабілітації хворих на БА та покращення перебігу захворювання.

Серед препаратів рослинного походження увагу авторів привернули лікарські засоби, що містять екстракт листя гінкго білоба. Багатогранність їхніх фармакодинамічних

властивостей, низька токсичність та безпечність прийому дають можливість пошуку нових показань для клінічного застосування. На сьогоднішній день світовими дослідженнями доведено, що екстракт гінкго є сильним інгібітором утворення оксиду азоту при запаленні тканин. Також експериментальні дані свідчать про його вазорелаксуючий ефект, є дані щодо антиагрегаційних властивостей, з пригніченням тромбоемболоутворення у венозному та артеріальному руслі. У дослідженнях на добровольцях встановлено, що екстракт гінкго не впливає на артеріальний тиск, величину гематокриту, число циркулюючих лейкоцитів і тромбоцитів, а також на агрегаційні властивості тромбоцитів. Проте відмічено зменшення агрегаційної здатності еритроцитів і поліпшення кровотоку через капіляри [23, 29]. Стандартизований екстракт гінкго *in vitro* на 69 % пригнічує адгезію нейтрофілів до ендотелію великої підшкірної вени людини, що підвищується в 5–6 разів при гіпоксії. Крім того, препарат пригнічує подальшу активацію нейтрофілів і секрецію ними аніона супероксиду [30]. Результати дослідження показують, що екстракт гінкго пригнічує різні стадії реакції ендотеліальних клітин на гіпоксію: активацію фосфоліпази  $A_2$  та зменшення вмісту АТФ. Внаслідок цього блокується адгезія і активація нейтрофілів. Результати імунофармакологічних досліджень свідчать, що біологічно активні речовини гінкго сприяють регуляції нейромедіаторних процесів; екстракт гінкго впливає на норадренергічну систему в корі головного мозку і  $\beta_2$ -адренорецептори [28].

**Основною метою** проведеної роботи було дослідження впливу гінкголідів та білобалідів на реологічну здатність крові, основні показники здатності еритроцитів до деформації, кислотно-основного стану (КОС) та газового складу крові у хворих на БА.

### Матеріали та методи дослідження

Було обстежено 30 хворих на БА у фазі ремісії віком від 28 до 68 років (середній вік  $(41,2 \pm 6,0)$  року). При постановці діагнозу враховувалася анамнез, клінічні симптоми, показники функції зовнішнього дихання, зворотність обструкції в пробі з бронхолітиком. Відбір хворих за ступенем тяжкості БА проводився відповідно до критеріїв наказу МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія» [18]. У якості контролю було обстежено 15 здорових добровольців, що не мали тяжкої клінічно значимої патології. Усі хворі отримували стандартну базисну терапію періоду ремісії, що включала застосування інгаляційного кортикостероїдного препарату, а також  $\beta_2$ -агоніста короткої дії для зменшення симптомів астми. З метою порівняльної оцінки хворих було розподілено на групи: 15 пацієнтів (I група) отримували лише базове лікування, у інших 15 (II група) у комплексній терапії застосовувався препарат, до складу якого входять гінкголіди та білобаліди – відразу після закінчення курсу лікування загострення, протягом 90 днів щодня перорально по 1 капсулі 2 рази на добу після прийому їжі. Віково-статевий склад хворих, ступінь тяжкості перебігу БА в усіх групах були співставними.

Дослідження вентиляційної функції легень проводилось усім хворим за даними спірограми з аналізом кривої «потік–об'єм» форсованого видиху та загальної плевтизографії тіла на апараті «Master Score» та «MasterScreen BodyDiff» фірми «Erich Jaeger» (Німеччина) [8]. Дослідження біофізичних параметрів еритроцитів та сироватки крові проводили з оцінкою таких показників [5, 11, 17, 21]:

- ступінь деформації еритроцитів (бали);
- відносний заряд мембрани (ВЗМЕ) (в. о.);
- відносний градієнтний мембранний потенціал еритроцитів (ВГМПЕ) (в. о.);
- кристалооптичні характеристики сироватки крові (характер і структурованість рідкокристалічної решітки сироватки крові);
- сорбційна ємність еритроцитів (СЄЕ), %;
- процентний вміст гемоглобіну, насиченого  $O_2$  ( $SaO_2$ , %).

Дослідження ВГМПЕ проводили з визначенням  $\Delta pH$  розчину крові у незабуференому 0,9 % фізіологічному розчині  $NaCl$ . Визначення ВЗМЕ здійснювали за допомогою математичних розрахунків. СЄЕ визначали, застосовуючи барвник – метиленовий синій. Визначали кількість метиленового синього, пов'язаного з клітинами (Сb), та кількість барвника, що залишився в розчині (Сbs), що дозволяло розрахувати коефіцієнт розподілу метиленового синього між клітиною і середовищем (Q). Оцінку ступеня деформації еритроцитів та кристалооптичних властивостей сироватки крові проводили з використанням методу крайової дегідратації біологічних рідин та за допомогою електронного мікроскопа «NU 2» фірми «VEB Carl Zeiss» із фотосистемою MPS 60. Враховувалася наявність супутньої патології в стані ремісії. Дослідження  $SaO_2$  проводили за допомогою пульсоксиметра UTAS OXI 200. Кристалооптичні параметри сироватки крові оцінювали за шкалою.

Шкала кристалізації сироватки:

- 0 – базисний морфотип: нитковидні структури, середні та великі сфероліти;
- 1 – змішана структура, до якої входять такі підтипи: в'язловий, із вторинними фрагментами, голковий;
- 2 – «склоподібна структура» (аморфізація): поява структур по типу «джгута».

Шкала оцінки ступеня деформації еритроцитів:

- 0 – деформація відсутня;
- 1 – деформовано 10–29 % еритроцитів;
- 2 – деформовано 30–69 % еритроцитів;
- 3 – деформовано 70 % і більше еритроцитів.

Показники газового складу і КОС капілярної крові оцінювали мікрометодом за допомогою аналізатора ABL5 («Radiometer») [24–27]. Аналізували такі показники:

- pH;
- напруга вуглекислого газу ( $pCO_2$ , мм рт. ст.);
- справжній бікарбонат плазми ( $HCO_3^-$ , ммоль/л);
- стандартний бікарбонат плазми (SBC, ммоль/л);
- стандартний надлишок основ (SBE, ммоль/л);
- напруга кисню ( $pO_2$ , мм. рт. ст.);
- насичення гемоглобіну (Hb, г/л) киснем ( $SaO_2$ , %).

Статистичну обробку отриманих даних виконували за допомогою ліцензійних програмних продуктів, які входять у програмний пакет Microsoft Office Professional 2000, на персональному комп'ютері IBM Celeron у програмі Excel [2, 13]. Роботу виконано за кошти державного бюджету.

### Результати та їх обговорення

На початку дослідження у хворих із базовою терапією БА спостерігалися зміни здатності до деформації та осмотичної стійкості еритроцитів крові, а саме: ВГМПЕ ( $0,351 \pm 0,042$ ) в. о., ВЗМЕ ( $0,149 \pm 0,005$ ) в. о., ступінь деформації еритроцитів становив ( $3,0 \pm 0,0$ ) бали, тобто у периферичній крові було 70 % та більше патологічних морфотипів і лише 30 % дискоцитів. Сироватка крові мала ознаки гіпоксичної анізотропії із втратою структурованості – ( $3,0 \pm 0,0$ ) бали, що достовірно відрізнялося від рідкокристалічної картини сироватки крові групи здорових – ( $0,1 \pm 0,0$ ) бала. Також проводився аналіз ССЕ, який дає інформацію про стан відновної здатності еритроцитів, що змінюється по мірі зміни бар'єрних властивостей їх плазматичної мембрани. Підвищення ССЕ вважається індикатором пошкодження мембран і клітинної дезорганізації. Факторами, що впливають на неї, є ендогенна інтоксикація, гіпоксія, а також стан білків і ліпідів еритроцитарної мембрани. Через зниження заряду на еритроцитарній мембрані та зростання на ній градієнтного мембранного потенціалу, за рахунок підвищення її проникності зростала і ССЕ крові – ( $77,4 \pm 12,3$ ) % порівняно з ( $31,0 \pm 4,6$ ) % у здорових осіб. Коефіцієнт розподілу метиленового синього між клітиною і середовищем (Q) становив ( $1,12 \pm 0,08$ ) порівняно з ( $0,75 \pm 0,01$ ) у здорових осіб. При повторному обстеженні через 3 місяці спостереження змін в оцінюваних показниках не відбувалося (табл. 1).

При аналізі початкових показників хворих, які додатково отримували у лікуванні препарати гінкголідів та

білобалідів, також виявлено зниження деформаційної здатності та осмотичної стійкості еритроцитів крові, а саме: ВГМПЕ було збільшеним до ( $0,355 \pm 0,042$ ) в. о., ВЗМЕ – зниженим до ( $0,151 \pm 0,005$ ) в. о., ступінь деформації еритроцитів становив ( $2,2 \pm 0,0$ ) бала, кристалооптичні характеристики сироватки крові – ( $2,0 \pm 0,0$ ) бала, ССЕ була збільшеною відносно норми – до ( $78,2 \pm 12$ ) %, коефіцієнт розподілу метиленового синього між клітиною і середовищем (Q) становив ( $1,15 \pm 0,09$ ) (табл. 2).

Після лікування деформаційна здатність та осмотична стійкість клітин покращилися, а саме: достовірно зменшився ВГМПЕ до ( $0,202 \pm 0,022$ ) в. о., ВЗМЕ – до ( $0,245 \pm 0,009$ ) в. о., ступінь деформації – до ( $1,5 \pm 0,0$ ) бала, зростає рідкокристалічна упорядкованість сироватки крові до ( $1,1 \pm 0,01$ ) бала. Достовірно зменшилася ССЕ – до ( $41,2 \pm 5,1$ ) %, коефіцієнт розподілу метиленового синього між клітиною і середовищем (Q) – до ( $0,84 \pm 0,06$ ).

В таблиці 3 наведено порівняльні дані біофізичних показників деформаційної здатності та осмотичної стійкості еритроцитів крові хворих обох груп. Достовірна різниця між групами I та II спостерігалась у показниках ВГМПЕ, ВЗМЕ, ступені деформації еритроцитів крові, кристалооптичній структурованості сироватки крові, а також у ССЕ та коефіцієнті розподілу метиленового синього між еритроцитами і середовищем. Достовірна різниця в оцінюваних показниках зберігалась в обох групах порівняно з контрольною групою здорових донорів.

Проаналізувавши отримані дані щодо КОС та газового складу крові у хворих на БА, встановлено наявність компенсованого респіраторного ацидозу, що було підтверджено зростанням показників  $pCO_2$ , SBC та зниженням  $pO_2$  і  $SO_2$ . При повторному обстеженні групи хворих на БА, що отримували стандартну терапію, достовірних змін порівняно з початком спостереження не відмічалось (табл. 4).

Таблиця 1  
Динаміка деформаційної здатності та осмотичної стійкості еритроцитів крові у хворих I групи в процесі спостереження (M ± m)

Показник	Здорові донори (n = 15)	I група до лікування (n = 15)	I група через 3 місяці спостереження (n = 15)
ВГМПЕ, в. о.	$0,013 \pm 0,001$	$0,351 \pm 0,042^*$	$0,325 \pm 0,019^*$
ВЗМЕ, в. о.	$0,31 \pm 0,005$	$0,149 \pm 0,005^*$	$0,145 \pm 0,004^*$
Ступінь деформації мембран еритроцитів, бали	$1,3 \pm 0,1$	$3,0 \pm 0,0^*$	$2,1 \pm 0,01^*$
Еритроцити, $10^{12}/л$	$3,01 \pm 0,0$	$3,41 \pm 0,2$	$3,1 \pm 0,01$
Кристалооптичні характеристики сироватки крові, бали	$0,1 \pm 0,0$	$3,0 \pm 0,0^*$	$2,0 \pm 0,01^*$
Hb, г/л	$134,5 \pm 2,3$	$148,1 \pm 0,1$	$133,1 \pm 0,1$
ССЕ, %	$31,0 \pm 4,6$	$77,4 \pm 12,3^*$	$67,6 \pm 10,2^*$
Коефіцієнт розподілу метиленового синього між еритроцитом і середовищем (Q)	$0,75 \pm 0,01$	$1,12 \pm 0,08^*$	$1,01 \pm 0,06$

Примітка: \* – різниця показника порівняно з групою здорових осіб є статистично достовірною ( $p < 0,001$ ).

**Таблиця 2**

**Динаміка деформаційної здатності та осмотичної стійкості еритроцитів крові у хворих II групи в процесі лікування (M ± m)**

Показник	Здорові донори (n = 15)	II група до лікування (n = 15)	II група після лікування (n = 15)
ВГМПЕ, в. о.	0,013 ± 0,001	0,355 ± 0,042*	0,202 ± 0,022**
ВЗМЕ, в. о.	0,31 ± 0,005	0,151 ± 0,005*	0,245 ± 0,009**
Ступінь деформації мембран еритроцитів, бали	1,3 ± 0,1	2,2 ± 0,0*	1,5 ± 0,01*
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	3,01 ± 0,0	3,51 ± 0,2	3,9 ± 0,2
Кристаллооптичні характеристики сироватки крові, бали	0,1 ± 0,1	2,0 ± 0,0*	1,1 ± 0,01**
Hb, г/л	134,5 ± 2,3	145,1 ± 0,1	134,1 ± 0,1
СЄЕ, %	31,0 ± 4,6	78,2 ± 12,2*	41,2 ± 5,1*
Коефіцієнт розподілу метиленового синього між еритроцитом і середовищем (Q)	0,75 ± 0,01	1,15 ± 0,09*	0,84 ± 0,06**

Примітки: \* – різниця показника у групі в процесі лікування є статистично достовірною (p < 0,05); • – різниця показника порівняно з групою здорових осіб є статистично достовірною (p < 0,05).

**Таблиця 3**

**Динаміка деформаційної здатності та осмотичної стійкості еритроцитів крові у хворих на БА в процесі лікування (M ± m)**

Показник	Здорові донори (n = 15)	I група (контрольна) (n = 15)	II група після лікування (n = 15)
ВГМПЕ, в. о.	0,013 ± 0,001	0,325 ± 0,019*	0,202 ± 0,022**
ВЗМЕ, в. о.	0,31 ± 0,005	0,145 ± 0,004*	0,245 ± 0,009**
Ступінь деформації мембран еритроцитів, бали	1,3 ± 0,1	2,1 ± 0,01*	1,5 ± 0,01*
Еритроцити, 10 <sup>12</sup> /л	3,01 ± 0,0	3,1 ± 0,01	3,9 ± 0,2
Кристаллооптичні характеристики сироватки крові, бали	0,1 ± 0,1	2,0 ± 0,01*	1,1 ± 0,01**
Hb, г/л	134,5 ± 2,3	133,1 ± 0,1	134,1 ± 0,1
СЄЕ, %	31,0 ± 4,6	67,6 ± 10,2*	41,2 ± 5,1*
Коефіцієнт розподілу метиленового синього між еритроцитом і середовищем (Q)	0,75 ± 0,01	1,01 ± 0,06	0,84 ± 0,06**

Примітки: \* – різниця показника між групами в процесі лікування є статистично достовірною (p < 0,05); • – різниця показника порівняно з групою здорових осіб є статистично достовірною (p < 0,05).

При порівнянні результатів повторного обстеження хворих, що отримували препарат, до складу якого входять гінкголіди та білобаліди, встановлено нормалізацію КОС та газового складу крові (табл. 5).

Порівнявши остаточні дані (I група – через 3 місяці спостереження, II група – після закінчення курсу лікування), встановлено, що застосування у комплексному лікуванні препарату, до складу якого входять гінкголіди та білобаліди, дозволяє нормалізувати КОС та газовий склад крові, а саме – знизити рСО<sub>2</sub> та SBC плазми крові, підвищити рО<sub>2</sub> та SaO<sub>2</sub> (табл. 6).

### Висновки

В результаті проведеної роботи встановлено, що у хворих на БА спостерігається погіршення реологічних властивостей крові, в тому числі за рахунок функціонального стану її еритроцитарної ланки. При БА відбувається зниження осмотичної резистентності та деформаційної здатності еритроцитів крові з утворенням патологічно змінених їхніх морфоформ (зниження відносного заряду еритроцитарної мембрани наростання відносного градієнтного потенціалу на ній). Спостерігається гіпоксична анізотропія сироватки крові. За рахунок збільшення

Таблиця 4

Динаміка показників КОС та газового складу крові у хворих I групи в процесі спостереження та порівняно з групою здорових донорів (M ± m)

Показник	Здорові донори (n = 15)	I група до лікування (n = 15)	I група через 3 місяці спостереження (n = 15)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	23,8 ± 0,4	24,3 ± 0,2	24,1 ± 0,2
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	36,8 ± 0,2	37,6 ± 0,1•	37,4 ± 0,1•
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	64,7 ± 0,2	63,3 ± 0,2•	63,5 ± 0,2•
pH	7,41 ± 0,007	7,41 ± 0,004	7,41 ± 0,004
SaO <sub>2</sub> , %	98,6 ± 0,7	94,7 ± 1,2•	96,1 ± 1,3*
SBE, ммоль/л	- 0,7 ± 0,4	1,2 ± 0,5	1,9 ± 0,5
SBC, ммоль/л	23,5 ± 0,2	24,6 ± 0,2•	24,5 ± 0,2•

Примітки: \* – статистично достовірна відмінність у групі в процесі лікування (p < 0,05); • – статистично достовірна відмінність порівняно з групою здорових донорів (p < 0,05).

Таблиця 5

Динаміка показників КОС та газового складу крові у хворих II групи в процесі лікування та порівняно з групою здорових осіб (M ± m)

Показник	Здорові особи (n = 15)	II група до лікування (n = 15)	II група після лікування (n = 15)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	23,8 ± 0,4	24,8 ± 0,2	23,9 ± 0,1
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	36,8 ± 0,2	37,8 ± 0,1•	36,7 ± 0,2*
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	64,7 ± 0,2	63,2 ± 0,2•	64,1 ± 0,5*
pH	7,41 ± 0,007	7,40 ± 0,004	7,41 ± 0,004
SaO <sub>2</sub> , %	98,6 ± 0,7	94,3 ± 1,2•	97,1 ± 1,3*
SBE, ммоль/л	- 0,7 ± 0,4	1,1 ± 0,5	1,0 ± 0,5
SBC, ммоль/л	23,5 ± 0,2	24,8 ± 0,2•	23,8 ± 0,2*

Примітки: \* – різниця показника у групі в процесі лікування є статистично достовірною (p < 0,05); • – різницю показника порівняно з групою здорових осіб є статистично достовірною (p < 0,05).

Таблиця 6

Динаміка показників КОС та газового складу крові у хворих на БА в процесі лікування та порівняно з групою здорових осіб (M ± m)

Показник	Здорові особи (n = 15)	I група через 3 місяці спостереження (n = 15)	II група після лікування (n = 15)
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л	23,8 ± 0,4	24,1 ± 0,2	23,9 ± 0,1
pCO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	36,8 ± 0,2	37,4 ± 0,1•	36,7 ± 0,2*
pO <sub>2</sub> , мм рт. ст.	64,7 ± 0,2	63,5 ± 0,2•	64,1 ± 0,5*
pH	7,41 ± 0,007	7,41 ± 0,004	7,41 ± 0,004
SaO <sub>2</sub> , %	98,6 ± 0,7	96,1 ± 1,3	97,1 ± 1,3*
SBE, ммоль/л	- 0,7 ± 0,4	1,9 ± 0,5	1,0 ± 0,5
SBC, ммоль/л	23,5 ± 0,2	24,5 ± 0,2•	23,8 ± 0,2

Примітки: \* – різниця показника між групами в процесі лікування є статистично достовірною (p < 0,05); • – різниця показника порівняно з групою здорових осіб є статистично достовірною (p < 0,05).

сорбційної ємності та коефіцієнту обміну між клітиною та середовищем зростає кількість внутрішньоклітинної рідини та зменшується вміст активного гемоглобіну в ній, а отже — створюються умови для супутнього розвитку гіпоксії. Це підтверджується компенсованим респіраторним ацидозом (зростанням  $p\text{CO}_2$ , SBC і зниженням  $p\text{O}_2$  та  $\text{SaO}_2$ ). Застосування гінкголідів та білобалидів на фоні базисної терапії БА дозволяє покращити реологію крові за рахунок поліпшення функціонального стану формених елементів крові (деформованість та осмотична стійкість еритроцитів) та нормалізувати її КОС та газовий склад (знизити  $p\text{CO}_2$  та SBC, підвищити  $p\text{O}_2$  та  $\text{SaO}_2$ ).

### Список літератури

1. Александров, О. В. Состояние микроциркуляторного кровообращения у больных бронхиальной астмой [Текст] / О. В. Александров, А. М. Алехина Ю. А. Шубин // Сов. мед. — 1982. — № 10. — С. 30–35.
2. Бабич, П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление, интерпретация [Текст] / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач // Укр. мед. часопис. — 2005. — № 2, Т. 46. — С. 113–119.
3. Волинский, Ю. Д. Анализ взаимоотношений между легочным и системным кровообращением в пульмонологии [Текст] / Ю. Д. Волинский // Легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. — Л., 1988. — С. 94–99.
4. Гаврисюк, В. К. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких [Текст] / В. К. Гаврисюк [и др.] // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 1. — С. 133–136.
5. Жидкие кристаллы и биологические структуры [Текст] / Под ред. Г. Брауна, Д. Уолкена. — М.: Мир, 1982. — 198 с.
6. Зинчук, В. В. Роль кислородосвязывающих свойств крови в поддержании прооксидантно-антиоксидантного равновесия организма [Текст] / В. В. Зинчук, М. В. Борисюк // Успехи физиологических наук. — 1999. — № 3. — С. 38–48.
7. Кириллов, М. М. Влияние медикаментозной терапии бронхиальной астмы на систему микроциркуляции и гемостаз [Текст] / М. М. Кириллов, И. В. Присяжнюк, Т. Г. Шаповалова // Пульмонология. — 2002. — Т. 12, № 2. — С. 17–21.
8. Клемент, Р. Ф. Функционально-диагностические исследования в пульмонологии [Текст]: методические рекомендации / Р. Ф. Клемент, Н. А. Зильбер. — СПб., 1993. — 150 с.
9. Коваль, Н. Н. Система красной крови как фактор компенсации дыхательной недостаточности у больных с хроническими неспецифическими заболеваниями легких: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1984. — 40 с.
10. Коломоєць, М. Ю. Функціональні властивості еритроцитів у хворих на бронхіальну астму [Текст] / М. Ю. Коломоєць, Г. І. Шумко // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 2. — С. 209.
11. Курик, М. В. Мицеллярность и фрактальные кластера биологических структур [Текст] / М. В. Курик // Вестник АН СССР. — 1991. — № 56. — С. 17–19.
12. Лаврова, О. В. Результаты клинико-функционального и гемореологического исследования на ранних этапах развития бронхиальной астмы [Текст] / О. В. Лаврова // Акт. проблемы пульмонологии. — 1991. — С. 102–106.
13. Лапач, С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel [Текст] / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. — К.: Морион, 2001. — 320 с.
14. Лукьянова, Л. Д. Современные проблемы гипоксии [Текст] / Лукьянова Л. Д. [и др.] // Вестник РАМН. — 2000. — № 9. — С. 3–11.
15. Мажак, К. Деякі аспекти дестабілізації мембран еритроцитів у хворих на бронхіальну астму [Текст] / К. Мажак [та ін.] // 10-й Конгрес СФУЛТ. — 2004. — С. 256–257.
16. Минеев, В. Н. Влияние физической нагрузки на мембрано-рецепторный комплекс эритроцитов и диффузионную способность легких при бронхиальной астме [Текст] / В. Н. Минеев, Ю. Д. Рабик, С. Ф. Клименкова // Сборник резюме 14-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. — М., 2004. — 120 с.
17. Морфология биологических жидкостей человека [Текст] / Под ред. В. Н. Шабалина, С. Н. Суматохиной. — М.: Христом, 2001. — 304 с.
18. Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія» [Текст]: Наказ МОЗ України від 19.03.2007 р. № 128. — К., 2007. — 146 с.
19. Роль тромбоцитов в патогенезе бронхіальної астми [Текст] / Под ред. А. Г. Чучалина. — М.: Агар, 1997. — Т. 1. — С. 102–117.
20. Структура и функции биологических мембран [Текст] / Под ред. П. Г. Богач, М. Д. Курского. — К.: Вища школа, 1981. — 336 с.
21. Шатохина, С. Н. Диагностическое значение профильной дегидратации сыворотки крови: структурная форма информации [Текст] / С. Н. Шатохина, В. Н. Шабалин // Лаборатория. — 1999. — № 4. — С. 3–5.
22. Banerjee, R. The diagnostic relevance of red cell rigidity [Text] / R. Banerjee, K. Nageshwar, R. Punyani // Clin. Hemorheol. Microcirc. — 1988. — Vol. 19 (1). — P. 21–24.
23. Beek, T. A. Ginkgolides and bilobalide: Their physical, chromatographic and spectroscopic properties [Text] / T. A. van Beek [et al.] // Bioorg. Med. Chem. — 2005. — Vol. 13. — P. 5001–5012.
24. Gay, S. E. Cardiopulmonary exercise testing in unexplained dyspnea [Text] / S. E. Gay [et al.] // Clinical exercise testing. — Basil. Switzerland: Karger, 2002. — P. 81–88.
25. Haby, M. M. An exercise challenge for epidemiological studies of childhood asthma: validity and repeatability [Text] / M. M. Haby [et al.] // Eur. Respir. J. — 1995. — Vol. 8. — P. 729–736.
26. Hansen, J. E. Relations of Oxygen Uptake to Work in Normal Men and Men with Circulatory Disorders [Text] / J. E. Hansen [et al.] // Am. J. Cardiol. — 1987. — Vol. 59. — P. 669–674.
27. Jones, N. L. Exercise limitation in health and disease [Text] / N. L. Jones, K. J. Killian // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P. 632–641.
28. Kuribara, H. An anxiolytic-like effect of Ginkgo biloba extract and its constituent, ginkgolide-A, in mice [Text] / H. Kuribara [et al.] // J. Natural Products. — 2003. — Vol. 66. — P. 1333–1337.
29. Shen, J. Ginkgo biloba extract (EGb761) inhibits mitochondrial-dependent caspase pathway and prevents apoptosis in hypoxia-reoxygenated cardiomyocytes [Text] / J. Shen [et al.] // Chin. Med. — 2012. — Vol. 30. — P. 1232–1240.
30. Vogensen, S. B. Preparation of 7-substituted ginkgolide derivatives: potent platelet activating factor (PAF) receptor antagonists [Text] / S. B. Vogensen [et al.] // J. Med. Chem. — 2003. — Vol. 46. — P. 601–608.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИНГКОЛИДОВ И БИЛОБАЛИДОВ В КОМПЛЕКСНОЙ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЭРИТРОЦИТАРНОЙ ЗВЕНА ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Л. М. Курик

#### Резюме

**Цель исследования.** Исследование влияния гинкголидов и билобалидов на реологические свойства крови на основе определения деформирующих свойств эритроцитов и кислотно-основного состояния (КОС) и газового состава крови у больных бронхиальной астмой (БА).

**Материалы и методы.** Было обследовано 30 больных БА в фазе ремиссии, от 28 до 68 лет (средний возраст  $41,2 \pm 6,0$  года). В качестве контроля были обследованы 15 здоровых добровольцев,

не имевших тяжелой клинически значимой патологии. Все больные получали стандартную базисную терапию периода ремиссии, включала применение ингаляционного глюкокортикостероида, а также  $\beta_2$ -агониста короткого действия для уменьшения симптомов астмы. С целью сравнительной оценки все больные были разделены на группы: 15 больных (I группа) получали базовое лечение, у остальных 15 больных (II группа) применяли в комплексной терапии препарат, в состав которого входят гинкголиды и билобалиды. Препарат назначался сразу после окончания курса лечения обострения, в течение 90 дней ежедневно по 1 капсуле 2 раза в сутки после еды. Исследование вентилиционной функции легких проводили всем больным по данным спирограммы, анализу кривой «поток–объем» форсированного выдоха и общей плевнимографии тела на аппарате «Master Scope» и «MasterScreen BodyDiff» фирмы «Erich Jaeger» (Германия). Исследование относительного градиентного мембранного потенциала эритроцитов проводили с помощью ионметра «ОР-264/1» (Венгрия). Исследование степени деформации эритроцитов крови проводили с использованием метода краевой дегидратации биологических жидкостей и оценивали с помощью электронного микроскопа «NU 2» фирмы «VEB Carl Zeiss» с фотосистемой MPS 60. Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью лицензионных программных продуктов, входящих в программный пакет Microsoft Office Professional 2000, на персональном компьютере ИБМ Celeron в Excel.

**Результаты.** В результате проведенной работы установлено, что у больных БА наблюдается ухудшение реологических свойств крови, в том числе за счет функционального состояния ее эритроцитарного звена. А именно: при БА происходит снижение осмотической резистентности и деформационной способности эритроцитов крови с образованием патологически измененных морфоформ (снижение относительного заряда эритроцитарной мембраны, нарастание относительного градиентного потенциала на ней), наблюдается гипоксическая анизотропия сыворотки крови, а за счет роста сорбционной емкости и коэффициента обмена между клеткой и средой возрастает объем внутриклеточной жидкости и уменьшается количество активного гемоглобина в ней, следовательно – создаются условия для сопутствующего развития гипоксии. Это подтверждается компенсированным респираторным ацидозом (ростом парциального давления углекислого газа ( $pCO_2$ ), стандартного бикарбоната плазмы (SBC) и снижением напряжения кислорода ( $pO_2$ ) и насыщения гемоглобина кислородом ( $SaO_2$ )). Применение гинкголидов и билобалидов на фоне базисной терапии БА позволяет улучшить реологию крови за счет улучшения функционального состояния форменных элементов (деформируемость и осмотическая устойчивость эритроцитов) и нормализовать ее КОС и газовый состав (снизить  $pCO_2$  и уровень SBC, повысить уровни  $pO_2$  и  $SaO_2$ ).

**Ключевые слова:** бронхиальная астма у взрослых, реологические свойства крови, биофизические показатели эритроцитарной мембраны, морфофункциональные характеристики эритроцитов крови, гинкголиды, билобалиды.

Научно-практический журнал «Астма и аллергия», 2014, № 2  
Л. М. Курик,  
канд. мед. наук, ст. научн. сотр.,  
ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии  
им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»,  
отделение пульмонологии  
03680, Украина, Киев, ул. Н. Амосова, 10  
тел.: 044 275 30 21

## EFFICIENCY OF GINKGOLIDES AND BILOBALIDES IN COMPLEX ERYTHROCYTE LINK HOMEOSTASIS CORRECTION IN ASTHMATIC PATIENTS

L. M. Kuryk

### Abstract

**Objective.** To study the influence of ginkgolides and bilobalides on the rheological properties of blood, based on the definition of deforming properties of erythrocytes and acid-base status (ABS) and arterial blood gas (ABG) in patients with bronchial asthma.

**Materials and methods.** We examined 30 patients with asthma in remission of the disease, from 28 to 68 years (mean age  $41.2 \pm 6.0$  years). As a control, were examined 15 healthy volunteers who had no clinically significant severe pathology. All patients received standard basic therapy remission period, included the use of inhaled corticosteroids preparation and  $\beta_2$ -agonist short action to reduce the symptoms of asthma. For the purpose of comparative evaluation of all the patients were divided into two groups: 15 patients (I group) received basic treatment of the disease in the remaining 15 patients (II group) were used in a complex drug therapy, which consists of ginkgolides and bilobalides immediately after treatment exacerbation within 90 days of daily oral 1 capsule 2 times a day after meals. Study of pulmonary ventilation function in all patients according spirogram analysis curve «flow-volume» and forced expiratory total bodyplethysmography on the «Master Scope» and «Master Screen Body Diff» company «Erich Jaeger» (Germany). Investigation of the relative gradient of the membrane potential of erythrocytes was performed using ionometers «OR-264/1» (Hungary). Study of the degree of deformation of red blood cells were carried out using the edge dehydration of biological fluids and with an electron microscope «NU 2» firm «VEB Carl Zeiss» photosystem 60 MPS. Statistical data processing was performed using licensed software, included in the software package Microsoft Office Professional 2000 on a personal computer IBM Celeron in Excel.

**Results.** As a result of the work was found, that in patients with asthma has worsened blood rheology, including through its functional state of erythrocyte level. Namely, there is a decrease in asthma osmotic resistance and deformability of red blood cells to form abnormal morfoform (reduction in the relative charge of the relative increase in the erythrocyte membrane potential gradient on it), hypoxic anisotropy serum, and due to the increase of the sorption capacity and exchange coefficient between the cell and environment, the intracellular fluid volume increases and decreases the amount of active hemoglobin in it, and hence, the conditions for concurrent development of hypoxia. This is confirmed by a compensated respiratory acidosis (increase in partial pressure of carbon dioxide ( $pCO_2$ ), plasma standard bicarbonate (SBC) and a decrease in oxygen tension ( $pO_2$ ) and hemoglobin oxygen saturation ( $SaO_2$ )). Application of ginkgolides and bilobalides with basic therapy of asthma improves blood rheology by the functional state of blood cells (deformability and osmotic resistance of red blood cells) and normalize its ABS and ABG (reduce  $pCO_2$  and SBC, increase the  $pO_2$  and  $SaO_2$ ).

**Key words:** asthma in adults, blood rheology, biophysical indicators of the erythrocyte membrane, morphofunctional characteristics of red blood cells, ginkgolides, bilobalides.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2014, 2  
L. M. Kuryk  
PhD, Senior Researcher,  
GU «National Institute of Phthysiology and Pulmonology  
Named after F. G. Yanovsky NAMS of Ukraine»,  
Pulmonology Department,  
03680, Ukraine, Kiev, 10 Amosova str.  
tel.: 044 275 30 21