

УДК 614.2.:616.24-002.5-08]:681.31

**П.Ф. Дудка, І.І. Сахарчук, Г.Б. Афоніна, Т.С. Брюзгіна, Р.І. Ільницький,
О.І. Бодарецька, Л.І. Соколова**

**ПОГЛЯД НА РОЛЬ ЖИРНОКИСЛОТНОГО ГОМЕОСТАТИЧНОГО ДИСБАЛАНСУ
В ПАТОФІЗІОЛОГІЇ БРОНХООБСТРУКТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

За останні десятиріччя спостерігається зростання частоти та ступеню важкості хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ), що зумовлено невпинним збільшенням забрудненості повітряного басейну полутантами, продовженням алергізації населення викидами промислових підприємств, зниженням імунологічної реактивності на фоні довготривалого впливу малих доз іонізуючого опромінення, почастищенням випадків оксидатного впливу ксенобіотиків, а також збільшення частоти респіраторно-вірусної інфекції [4, 5, 11, 14, 17]. Велика розповсюдженість і частота ускладнень ХОЗЛ, зростання при цьому інвалідизації та смертності серед найбільш працездатної частини населення висуває проблему ХОЗЛ в один ряд з ішемічною хворобою серця, що є свідченням її актуальності як в соціально-медичному, так і в економічному аспекті.

Проведені за останні роки глибокі наукові дослідження встановили велике значення різних екзогенних та ендогенних шкідливих факторів у механізмах виникнення анти-прооксидантного дисбалансу в організмі, так званого "окислювального стресу", при ХОЗЛ. Руйнування при цьому адаптаційних механізмів, перехід їх із фази напруги в фазу декомпенсації, лежить в основі розвитку та прогресування патологічного процесу в різних органах і тканинах, у тому числі і в бронхо-легеневій системі. Встановлено, що мішенями цього впливу стають, як правило, цитоплазматичні та субклітинні біомембранні структури, складовими яких в переважній своїй більшості є жирні кислоти (ЖК) фосфоліпідів, в тому числі поліненасичені ЖК (ПНЖК) сімейства ω -6 і ω -3 [3]. Як відомо, ЖК відіграють важливу роль в механізмах забезпечення гомеостатичних процесів в організмі. Порушення фізіологічної рівноваги ЖК на рівні мембранних фосфоліпідів можливе при різних патологічних станах, в тому числі і гіпоксичних [6]. Так, вже на ранніх етапах запальних, дистрофічних, інфекційних патологічних процесів виявлено суттєве порушення з боку жирнокислотного складу фосфоліпідів біомембран клітин, що може негативно позначатись на їх функціональній активності [1]. Вивільнення із фосфоліпідів біомембран так званих карбоксильних форм — вільних ЖК, а також порушення процесу їх реакціювання визначають ступінь порушення динамічної стабільності внутрішнього середовища організму, а також обумовлюють модифікації функціональної активності органів та систем організму. Встановлено, що при переважанні в фосфоліпідній фракції ПНЖК сімейства ω -6 внаслідок уповільнення процесу їх гідролізу і зменшенні при цьому концентрації ω -3 ПНЖК спостерігається активізація метаболізму арахідонової кислоти в ліпоокси- і циклооксигеназному ферментних каскадах, гальмування синтезу антизапальних простагландинів 3-ої серії, лейкотрієнів 5-ої серії та надмірна активація продукції прозапальних цитокінів, в першу чергу інтерлейкінів 1 β , 2 і 6, а також ініціація утворення гідроксильного радикалу з його значним деструктивним впливом на біомембрани клітин [13]. Підвищення в фосфоліпідній фракції вмісту більш ненасичених ПНЖК ω -3 ініціює продукцію макрофагами оксиду азоту з його вазодилатуючими та імуностимулюючими властивостями [10]. Однак при окислювальному стресі оксид азоту виявляє руйнуючі ознаки гідро-

ксильного радикалу зі значним деструктивним ефектом по відношенню до біомембранних структур [18]. В свою чергу, простагландини 3-ої серії, похідні ω -3 ПНЖК, стимулюють процес утворення В-лімфоцитами імуноглобулінів G, A, M та сприяють гальмуванню синтезу IgE [12], що може бути інтегральним показником підвищення бар'єрної функції слизових оболонок бронхіального дерева.

Доведено, що ейкозапентаєнова і докозагексаєнова ЖК суттєво змінюють ригідність еритроцитів, забезпечують покращання процесу деформованості їх в мікроциркуляторному руслі та позитивно впливають на біоелектричну стабільність мембран, що сприяє запобіганню утворенню патологічних еритроцитних агрегатів та попередженню виникнення мікроциркуляторного блоку на органному рівні. Протекторна дія ω -3 ПНЖК також розповсюджується на тромбоцити і функціональний стан стінки судин [15, 16].

Структурно-функціональна перебудова бішару мембран імунокomпетентних клітин — лімфоцитів і моноцитів, ефektorних клітин — лаброцитів і базофілів, а також еритроцитів, альвеолоцитів 2-го типу, епітеліоцитів і кардіоміоцитів, може бути зумовлена порушенням фізіологічної рівноваги між ПНЖК сімейства ω -6 і ω -3. Це в значній мірі визначає характер перебігу патологічного процесу в бронхо-легеневій системі, а також зумовлює ступінь респіраторно-гемодинамічних порушень та позалегенових ускладнень.

Як відомо, найбільш значний вплив на структурну перебудову біомембран імунокomпетентних клітин мають так звані реактивні метаболіти кисню, серед яких супероксид, гідроксильний радикал, гіпохлорна кислота і перекисень водню. Вони утворюються в процесі респіраторного вибуху і ініціюють каскад реакцій окислення ліпідів з виникненням при цьому суттєвих змін у складі ліпідів бішару [1].

Відзначено, що радикальні продукти кисню спроможні реагувати з різними органічними сполуками, однак найбільш чутливими до них є структурні одиниці фосфоліпідів клітинних біомембран — ЖК. При цьому високу чутливість до дії продуктів окислення ліпідів мають клітини ендотелію судин, що негативно позначається на електричній стабільності ендотеліоцитів і формених елементів крові, призводить до підвищення адгезивної та агрегаційної спроможності останніх. Це сприяє оклюзії мікроциркуляторного русла еритроцитами та тромбоцитами агрегатами з порушенням перфузійної і дифузійної спроможності легень, а також деградації міжклітинних речовин, прогресуванню фіброзних процесів і, в кінцевому результаті, негативно впливає на вентиляційно-перфузійні взаємозв'язки. Клітинні деструктивні процеси, які поширюються за ланцюговим характером, як правило, супроводжуються ураженням ефektorних клітин — лаброцитів і базофілів, що сприяє їх дегрануляції і вивільненню медіаторів запалення. Серед цих субстанцій ключову роль відіграють гістамін, простагландини (PgE₁, PgE₂, PgF₂, PgD₂), лейкотрієни C₄, D₄ і E₄ (повільно реагуюча субстанція анафілаксії), простагландин I₁, тромбоксан A₂, фактор агрегації тромбоцитів, базофільний калікреїн анафілаксії, еозинофільні і нейтрофільні хемотаксичні фактори, а також цитотоксичні речовини та ферменти, які в сукупності визначають характер перебігу ХОЗЛ, ступінь важкості бронхообструктивного синдрому і стан вентиляційно-перфузійних взаємозв'язків. Суттєве порушення останнього у значній мірі зумовлене ураженням альвеолоцитів 2-го типу, які забезпечують синтез

сурфактанту — поверхнево-активної речовини, від якої залежить процес альвеолярної вентиляції та альвеоло-капілярної дифузії. При патологічних процесах у бронхо-легеневій системі на фоні активації ліпідної пероксидації спостерігається інтенсифікація деструктивного процесу у фосфоліпідній фракції біомембран альвеолоцитів 2-го типу і дестабілізація альвеолярної вентиляції [8].

Як відомо, найбільш чутливими до ліпідних медіаторів є компоненти крові і ендотеліальні клітини. Встановлено, що в ендотеліальному шарі ініціюється метаболізм арахідонової кислоти в простаглінін I₂, що забезпечує інгібіцію агрегації та адгезії тромбоцитів. Внаслідок виникнення ендovasкулярних патологічних змін і порушення при цьому метаболізму ПНЖК активується прокоагулянтна система з утворенням тромбосану А₂, а також різко підвищується адгезивно-агрегаційна спроможність тромбоцитів, що сприяє вивільненню тканинного тромбопластину, активації системи коагуляції і, в кінцевому результаті, веде до локального тромбозу та вазоконстрикції [9].

Отримані за останні роки наукові дані ґрунтуються на безпосередній участі ПНЖК у механізмах регуляції синтезу цитокінів, активності факторів транскрипції, експресії молекул адгезії, активації синтезу оксиду азоту макрофагами, модифікації структури ліпідів біомембран імунокомпетентних клітин, що є прямим свідченням важливого значення порушень ліпідного гомеостазу в імунорегуляторних процесах.

Відомо, що складовими в структурі фосфоліпідів біомембран кардіоміоцитів (30–40 %) є ПНЖК, які позитивно впливають на їх структурно-функціональне забезпечення. Порушення ліпідної рівноваги і ініціації при цьому вільнорадикальних реакцій сприяє поступленню у кардіоміоцит іонів Ca⁺⁺ з їх прооксидантним ефектом, що веде до роз'єднання окислювального фосфорилювання, вивільнення ЖК і ініціації ланцюгової реакції перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). При цьому набуває активізації процес анаеробного гліколізу з підвищенням концентрації іонів H⁺, лактату і виникненням внутрішньоклітинного ацидозу, а також аутоокислення. Порушення інтрацелюлярної іонної рівноваги і надмірна Ca⁺⁺ активація АТФ-ази ініціює виникнення деструктивного процесу на рівні субклітинних структур кардіоміоцитів та пригнічує процес окислювального фосфорилювання зі зниженням синтезу АТФ. З іншого боку, активація фосфоліпази сегментоядерних нейтрофілів, а також посилення вільнорадикального окислення сприяє порушенню іонного балансу всередині клітини, активації тромбоцитів, посиленню вазоконстрикції та локальної ішемії міокарда. В умовах активації вільно-радикальних реакцій посилюються деструктивні процеси клітинно-субклітинних структур, пригнічується імунна

відповідь, прогресує мікроциркуляторна гіпоксія та виникає депресія механізмів енергозабезпечення серця. При цьому різко зменшується так званий поріг чутливості субклітинних структур до токсичного впливу медикаментозних засобів, що негативно позначається на функціональній активності органів і систем організму.

Розширення компенсаторних механізмів адаптації на етапі переходу фази напруги у фазу декомпенсації, гальмування при цьому респіраторного вибуху і каскаду реакцій окислення ліпідів, покращення гемомікроциркуляторних порушень у кінцевому результаті позитивно позначиться на функціональній активності респіраторно-гемодинамічної системи при ХНЗЛ. Проведення на цьому етапі довготривалої адаптації до гіпоксії та розширення компенсаторних механізмів сприятиме активізації клітинної, гуморальної ланки імунітету [2, 7], місцевих механізмів захисту, гальмуванні ПОЛ і нормалізації мікроциркуляторних процесів, що може покращити механізми подолання аеро-гематичного бар'єру та підвищити енергетичний потенціал серця у хворих на ХОЗЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афонина Г.Б., Куюн Л.А. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ. — К.: НМУ, 2000. — 285 с.
2. Березовский В.А., Левашов М.И. Введение в оротерапию. — К., 2000. — 73 с.
3. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Шегрин С.М. Окислительный стресс, диагностика, терапия, профилактика. — Новосибирск: РАМН, 1993. — 181 с.
4. Тимочко М.Ф., Елисеева О.П., Кобилінська Л.І. Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах. — Львів, 1998. — 140 с.
5. Федосеев Г.Б., Хлопова Г.П. Бронхиальная Астма. — Л.: Медицина, 1988. — 271 с.
6. Феценко Ю.И., Гаврисюк В.К. Омега-3 ПНЖК новый лекарственный препарат. — Киев, 1996. — 124 с.
7. Фролов Б.А., Смолягин А.И. Механизмы запитного влияния адаптации к перидическому действию гипоксии на стрессорные нарушения гуморального и клеточного иммунного ответа // Гипоксия (механизмы, адаптация, коррекция). Мат. II-ой Всероссийской конференции. — М., 5–7 октября 1999 г. — С.79.
8. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни / Книга 6. — М.: Медицина, 1995. — 415 с.
9. Bates E., Ferrante A. e.a. // Atherosclerosis, 1995. — 116, № 2. — P. 247–259.
10. Chaet M. e.a. // J. Surg. Fes. — 1994 — V.57. — P. 65–68.
11. Fuchs E. Bronchial asthma. — Berne: Sahdoz, 1981. — 63 p.
12. Gu J. Y. e.a. // Biosci Biotechnol. Biochem. — 1995. — V.59. — P. 2198–2102.
13. Kankaanpaa., Sutas Y. e.a. // Ann. Med. — 1999. — V.31, №4. — P. 282–287.
14. Kraszko P.A. A felnottkori asthma bronchiale tenyleges elofordulasa ujabbnoghozolites bol // Pneumon. Hung. — 1983. — V.36, №10. — P. 463–470.
15. Lands W. e.a. // Am. J. Clin. Nutr. — 1992. — V.51. — P. 991–994.
16. Levin M. e.a. // Biochem. Biophys. Acta. — 1989. — V.1003. — P. 293–300.
17. Mc Fadden E.R. Jr. Asthma. Airway dynamics, cardiac functio and clinical correlates, in Allergies: Principles and Practice/ E.Middleton et al. (eds)/ St. Lonis. CV Mosby, 1983. — P. 843–862.
18. Yamamoto S. e.a. // J. Cerebr. Blood Flow and Metab. — 1992. — V.12. — P. 717–726.