

Л. І. Соколова

**НОВІ ПОГЛЯДИ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ГІПОКСИЧНОГО СТИМУЛУ ТА ФЕНСПІРИДУ
З ПОЗИЦІЙ ПІДВИЩЕННЯ ЕНЕРГЕТИЧНО-ПЛАСТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ
СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ БРОНХІВ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ***Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця*

На сьогодні в Україні спостерігається невпинне зростання хронічних обструктивних захворювань легень [7, 9, 10]. Як відомо, найбільше етіологічне значення в патогенезі хронічних обструктивних захворювань легень (ХОЗЛ) має тривале вдихання тютюнового диму, промислового, сільськогосподарського пилу та газів [7, 9]. Під впливом цих чинників виникає дисбаланс системи оксиданти/антиоксиданти в бік збільшення кількості перших [7]. Встановлено, що найбільш сильним екзогенним оксидантом є тютюновий дим, до складу якого входять реактивні олефіни, дієни та оксид азоту [7]. Надмірне утворення при цьому реактивних метаболітів кисню та депресія механізмів антиоксидантного захисту супроводжується посиленням деструктивного процесу [8], найпершими мішенями якого стають клітинні мембрани [2, 6]. У зв'язку з цим, дестабілізація біомембран визначає структурно-функціональні порушення як на клітинному, так і органному рівні [3].

Своєчасне включення в план лікування пацієнтів на ХОЗЛ засобів з позитивним їх впливом на структурно-функціональну активність мембран клітин бронхіального епітелію сприятиме відновленню їх енергетичного потенціалу, нормалізації секреторної, дренажної та бар'єрної функції слизової оболонки бронхів [3, 4, 5, 6]. З практичної точки зору заслуговує на увагу використання інтервальної гіпокситерапії як одного з методів підвищення адаптогенного потенціалу організму [6]. В той же час, фармакотерапія фенспіридом сприятиме забезпеченню нормалізації жирнокислотного метаболізму клітинних мембран та відновленню їх структурної організації, що позитивно буде позначатись на енергетичному потенціалі клітин, в тому числі епітелію бронхіального дерева [12]. Активізація компенсаторно-адаптаційних механізмів і метаболічних процесів, а також зростання синтетично-пластичної функції забезпечить підвищення проліферативної активності війкового епітелію та посилення функціональної активності мукоциліарної системи [12]. Зростання потенціалу систем специфічної адаптації та формування системного структурного сліду в кінцевому результаті завершиться відновленням втрачених системних і міжсистемних взаємозв'язків, а також економізацією енергетичних процесів та покращанням функціональної активності як бронхо-легеневої системи, так і організму в цілому [8].

Метою нашого дослідження була порівняльна оцінка ефективності гіпоксичного стимулу та фенспіриду в забезпеченні підвищення енергетично-пластичного потенціалу слизової оболонки бронхів у хворих на ХОЗЛ.

Матеріал та методи дослідження

Проведено обстеження 64 хворих на ХОЗЛ у віці від 35 до 52 років, які були розподілені на 2 клінічні групи в залежності від застосованого лікування гіпокситерапією чи фенспіридом. Першу клінічну групу склали 22, другу 22 хворих. В контрольну групу І увійшло 20 здорових осіб.

Контрольну групу II склали 20 пацієнтів на ХОЗЛ, які отримували традиційне медикаментозне лікування. У всіх пацієнтів крім загальноклінічного обстеження проводилось вивчення жирнокислотного складу фосфоліпідів мембран еритроцитів і плазми крові, ультраструктурної організації слизової оболонки бронхів та функціональної активності респіраторної системи.

Дослідження жирнокислотного обміну проводилось методом газохроматографічного аналізу на хроматографі "Цвет-500" оснащеного полум'яноіонізуючим детектором.

Ультраструктурну організацію слизової оболонки бронхів оцінювали шляхом дослідження її власної пластинки з використанням електронного мікроскопа ЕМВ-100 БР.

Вивчення функції респіраторної системи включало оцінку показників зовнішнього дихання на апараті "Master scorp", швидкісних показників формування експіраторної фази дихання — кривої "потік-об'єм" форсованого видиху на апараті "Spiroset-3000", що давало можливість визначити об'ємну швидкість форсованого потоку повітря на різних етапах видиху (75 %, 50 %, 25 % форсованої ЖЕЛ).

Всі зазначені методи дослідження проводились до та після проведення курсу нормобаричної гіпокситерапії у обстежених першої клінічної групи та фармакотерапії фенспіридом — у пацієнтів другої клінічної групи. Метод інтервальної нормобаричної терапії здійснювався шляхом зворотного дихання повітрям із замкнутого об'єму повітря з індивідуально заданою концентрацією кисню. Застосування розробленої автоматизованої установки "Гіпотрон" забезпечувало проведення індивідуально дозованого гіпоксичного стимулу в залежності від чутливості до гіпоксії та резервних можливостей респіраторно-гемодинамічної системи.

Аналіз матеріалу проведених досліджень опрацьовано за допомогою персонального комп'ютера методом варіаційної статистики за критерієм достовірності Ст'юдента.

Результати отриманих досліджень та їх обговорення

Дослідження жирнокислотного метаболізму у хворих на ХОЗЛ засвідчило про суттєві його порушення як в мембранах еритроцитів, так і в плазмі крові (табл. 1). Так, метаболічна конверсія ЖК в мембранах еритроцитів у переважній більшості обстежених супроводжувалась підвищенням рівня пальмітинової (С16:0) ЖК, що може бути зумовлене накопиченням лецитинової фракції фосфоліпідів біомембран внаслідок активації процесу ПОЛ. Відзначено нами збільшення сумарної величини насичених жирних кислот (Σ НАС.), в тому числі С16:0, має компенсаторний характер, направлений на стабілізацію ліпідного бішару плазматичних мембран. В той же час, зниження рівня ключової ЖК — арахідонату, а також сумарної кількості поліненасичених ЖК (Σ ПНЖК) є підтвердженням порушення жирнокислотного метаболізму та зростання дестабілізаційних процесів на рівні біомембран.

Як відомо, порушення жирнокислотної рівноваги в бік збільшення насичених ЖК негативно позначається на мікрров'язкості ліпідного бішару, від якої залежить функціональна активність мембранних та клітинних структур.

Проведений порівняльний аналіз жирнокислотного обміну в плазмі крові та в мембранах еритроцитів встановив певні відмінності. В першу чергу, відзначено низький рівень арахідонової кислоти в плазмі крові у всіх обстежених. Таку закономірність можна пояснити надмірним її перетворенням в циклооксигеназному або ліпооксигеназному ферментативних шляхах. При цьому в підвищеній кількості вивільняються продукти метаболічного перетворення — ендопероксида, а також лейкотрієни 4 класу, дія яких направлена на активізацію біологічних реакцій (запалення, імунологічна відповідь, тощо). Збільшення рівня лінолевої (С18:2) ЖК у переважній більшості обстежених має компенсаторний характер, направлений на зростання рівня арахідонової ЖК (С20:4) та нормалізацію фізіологічної стабільності мембранних структур.

Таким чином, установлене порушення жирнокислотного обміну в біомембранах та плазмі крові негативно позначається на енергетичній активності слизової оболонки бронхів, дренажній функції легень. Підтвердженням цього є отримані результати при електронно-мікроскопічному дослідженні біоптатів слизової оболонки бронхів. Так, на апікальній поверхні епітеліоцитів різко зменшуються, а подекуди повністю зникають, війки та мікрворсинки (Рис. 1а). Самі клітини зменшуються в розмірі, заокруглюються, втрачають міжклітинні зв'язки внаслідок розходження їх латеральних поверхонь. Особливо виражені розходження спостерігаються серед базальних клітин (Рис. 2а), між якими в інтерстиціальному просторі знаходиться клітинний детрит, що є свідченням порушення цілісності їх плазматичної мембрани. В епітеліальних клітинах виявлено зменшення кількості органел біосинтетичного походження, тоді як кількість лізосом була підвищена. Спостерігалось розширення каналців ендоплазматичної сітки та наявність ділянок лізису матрикса самих мітохондрій. В кровоносних мікросудинах переважали ендотеліальні клітини з деструктивно-дистрофічними ознаками (Рис. 3а). В таких клітинах каналці ендоплазматичної сітки були патологічно розширені при відсутності крист у збільшених за розміром мітохондріях.

Отже, у хворих на ХОЗЛ відбуваються структурні зміни як на рівні плазматичних мембран, так і клітинних органел слизової оболонки бронхів. Зазначена ультраструктурна перебудова клітин власної пластинки є доказом порушення енергетичного потенціалу та синтетично-пластичної спроможності слизової оболонки бронхів.

Після проведеного курсу інтервальної гіпокситерапії виявлену нами конверсію та композиційну перебудову жирнокислотного складу фосфоліпідів еритроцитів у переважній більшості обстежених можна розцінювати як позитивну реакцію біомембран на гіпоксичний стимул. Підтвердженням цього є зменшення у 58 % обстежених ШНАС, що позитивно позначається на зниженні мікрров'язкості ліпідного бішару та покращанні функціональної активності біомембран. Достовірне підвищення сумарної величини мононенасичених жирних кислот (ΣПНЖК) є свідченням активуючого впливу інтервальної гіпокситерапії на механізми антиоксидантного захисту. Зокрема, зростання рівня С18:1 (ω-6) у переважній більшості хворих є підтвердженням посилення активності механізмів

Таблиця 1

Порушення жирнокислотного складу фосфоліпідів в різних середовищах у хворих на ХОЗЛ

ЖК	В мембранах еритроцитів (кількість пацієнтів, %)			В плазмі крові (кількість пацієнтів, %)		
	Підвищений рівень	Знижений рівень	Нормальний рівень	Підвищений рівень	Знижений рівень	Нормальний рівень
С16:0	52	12,3	35,7	58,8	14,1	27,1
С18:2	53,5	3,9	7,2	82,4	17,6	—
С20:4	7,2	71,4	21,4	—	100	—
ΣНАС	60,7	7,2	32,2	76,4	11,8	11
ΣПНЖК	17,9	64,2	17,9	23,5	53,9	23,6

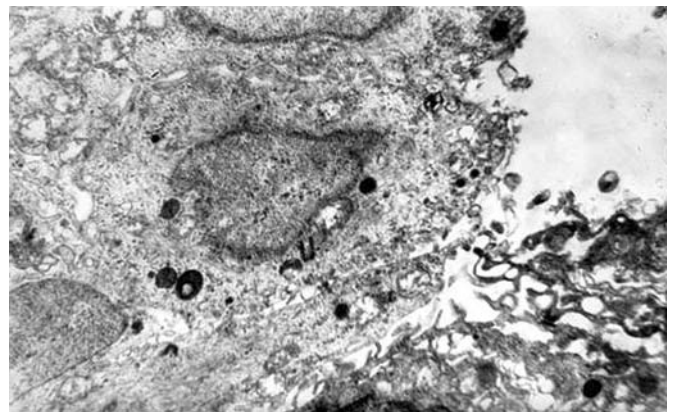


Рис. 1а. Фрагмент біоптату слизової оболонки бронхів у хворого на ХОЗЛ до курсу ІГТ. Апікальна поверхня епітеліоцитів, на якій відсутні війки, $\times 10000$

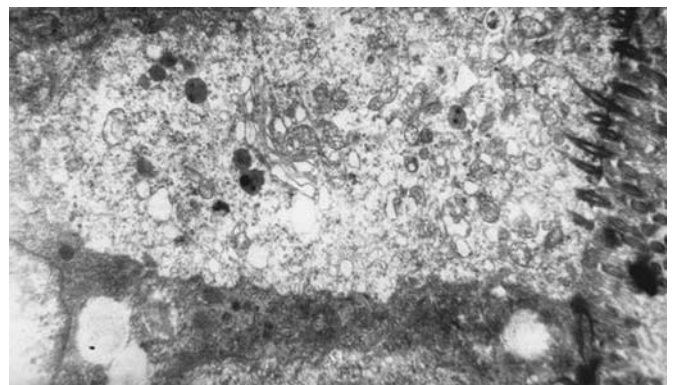


Рис. 1б. Фрагмент біоптату слизової оболонки бронхів у хворого на ХОЗЛ після курсу інтервальної гіпокситерапії. Епітеліальна клітина з відновленими війками, $\times 10000$

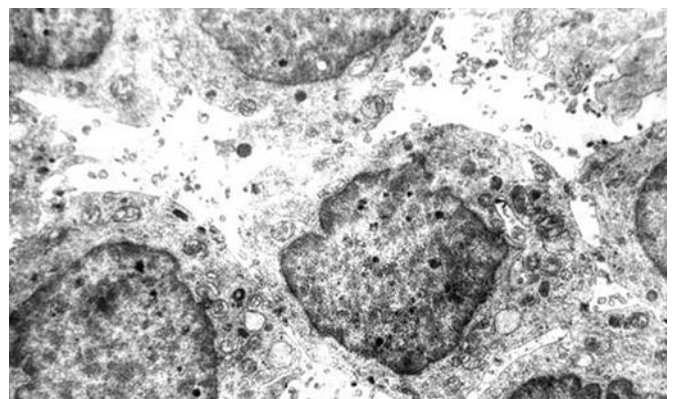


Рис. 2а. Фрагмент біоптату слизової оболонки бронхів у хворого на ХОЗЛ до призначення ІГТ. Відсутні міжклітинні контакти, $\times 8000$

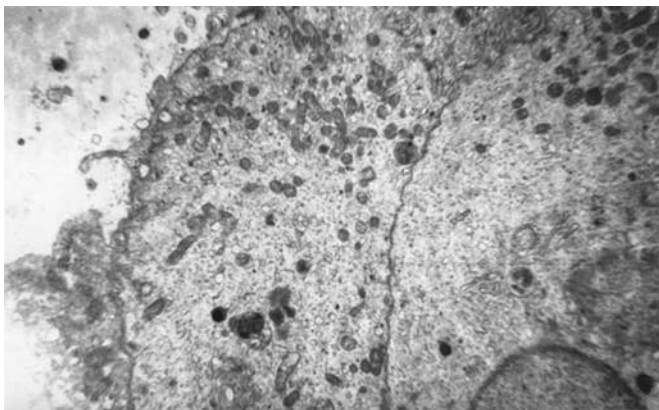


Рис. 26. Фрагмент біоптату слизової оболонки бронхів у хворого на ХОЗЛ після курсу інтервальної гіпокситерапії. Відновлення міжклітинних контактів та збільшення кількості юних мітохондрій. $\times 10000$

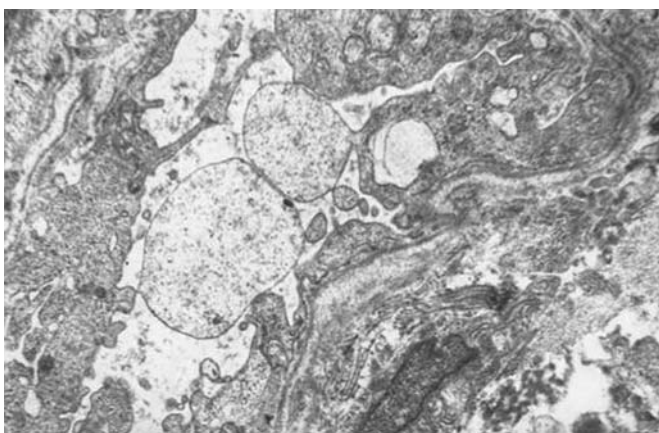


Рис. 2а. Фрагмент біоптату слизової оболонки бронхів у хворого на ХОЗЛ до проведення ІГТ. Ендотеліоцити з ознаками дистрофічних змін, $\times 8000$

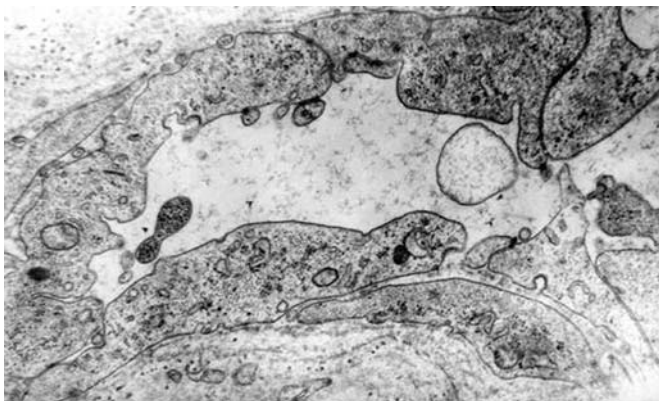


Рис. 2б. Фрагмент біоптату слизової оболонки бронхів у хворого на ХОЗЛ після курсу ІГТ. Прекапіляр. Відновлення структури плазматичної мембрани ендотеліоцита. $\times 12000$

антиоксидантного захисту та сповільнення процесу ліпопероксидації, що позитивно позначається на фізико-хімічних властивостях біомембран та підвищенні їх функціональної активності. Збільшення рівня С20:4 у більшості пацієнтів очевидно зумовлено мобілізацією та включенням компенсаторних механізмів адаптації, направлених на регулювання мікрів'язкості ліпідного бішару, стабілізацію функціональної активності ліпідних мембран та зниження синтезу біологічно активних ліпідних медіаторів з прозапальним ефектом.

Проведений порівняльний аналіз жирнокислотного складу ліпідів мембран еритроцитів і плазми крові виявив деякі відмінності. Так, більш виражений процес активації метаболічного перетворення НЖК відзначався в плазмі крові, про що свідчить зниження рівня С16:0 та С18:0. Досить показовим є більш виражена активація ферментативних механізмів процесу метаболічної конверсії ПНЖК, зокрема С18:3 та С20:4. Більш значне зростання рівня зазначених ЖК можна пояснити підвищенням функціональної активності дельта-десатураз 5 та 6. В той же час, зростання вмісту С20:4 не перевищує рівень фізіологічної величини, що позитивно позначається на процесах переносу електронів і чотирьохелектронному відновленню кисню, а також участі у вільно-радикальних процесах окислення та утворення біологічно-активних ліпідних медіаторів.

Відзначена нами метаболічна конверсія ЖК в мембранах еритроцитів та плазмі крові позитивно впливає на забезпечення енергетичних потреб клітин, модифікування конформаційної перебудови білків-каналотворювачів, рецепторів та ферментів.

Сприятливий вплив інтервальної гіпокситерапії на енергетичний та білково-синтетичний процес підтверджується дослідженням ультраструктури слизової оболонки бронхів. Так, на апікальній поверхні, в залежності від типу епітеліоцитів, з'являлись війки або мікроворсинки (Рис. 16). Латеральні поверхні епітеліоцитів щільно прилягали одна до одної, формуючи суцільний пласт клітин. В цитоплазмі містились каналці ендоплазматичної сітки, комплекс Гольджі та велика кількість юних мітохондрій (Рис. 26). На апікальній поверхні ендотеліальних клітин були відсутні ознаки локального лізису. В їх цитоплазмі виявлялись добре структуровані каналці ендоплазматичної сітки, рибосоми, полісоми та мітохондрії (Рис. 36). Все це свідчить про активацію внутрішньоклітинних регенераторних процесів та механізмів енергетичного потенціалу на рівні клітин.

Фармакотерапія фенспіридом у 50 % обстежених сприяла активації метаболічних перетворень ЖК, причому у 21 % із них відзначено гіперактивацію. Високу ступінь метаболічної конверсії ЖК виявлено переважно у пацієнтів, яким призначався фенспірид в добовій дозі 240 мг. Виявлене нами підвищення середньої величини арахідонової кислоти в декілька разів може бути зумовлене гіперактивацією ферментативних шляхів перетворення ЖК, підтвердженням чого є також збільшення середньої величини субстрату арахідонату — лінолевої ЖК з 8,9 до 14,3 % проти 14,5 % в контрольній групі I. Відзначене нами зниження ΣПНЖК у деяких пацієнтів може бути зумовлене пригніченням жирнокислотних метаболічних процесів. Такі порушення можливі лише за рахунок гіперактивації та подальшого виснаження процесу жирнокислотного обміну. У зв'язку з цим, з практичної точки зору заслуговує на увагу визначення діагностичних критеріїв, на підставі яких можливий попередній розрахунок оптимальної індивідуалізованої добової дози фенспіриду.

Згідно з наших даних, при величині лінолево-арахідонового коефіцієнта (Л/А коефіцієнт) 2,0–4,0, добова доза фенспіриду повинна складати не більше 160 мг. Добова доза фенспіриду, що перевищує зазначену, на нашу думку, може негативно позначитись на щільності ліпідної упаковки біомембран, їх біохімічній активності та енергетичному потенціалі клітинних структур.

Після застосування методу гіпоксичного стимулу та фармакотерапії фенспіридом відзначено позитивну динаміку з боку показників функції зовнішнього дихання у хворих на ХОЗЛ. Виявлено достовірне зростання об'ємних та швидкісних показників. Спостерігались помітні позитивні зрушення в структурі дихального циклу. Зменшення тривалості циклу відбувалось, головним чином, за рахунок зростання ОФВ₁, що є свідченням зменшення бронхообструкції та покращання бронхіальної прохідності. Зниження середніх показників максимального об'єму швидкості повітря на рівні видиху 75 % ФЖЄЛ (МОШ₇₅) і особливо середньої об'ємної швидкості форсованого видиху від 75 % ФЖЄЛ (СОШ₇₅) свідчить про дилатацію дрібних бронхів, зменшення периферичної обструкції та відновлення їх прохідності.

Висновки

1. Респіраторна гіпоксія та виникнення про-антиоксидантного дисбалансу у хворих на ХОЗЛ сприяє порушенню жирнокислотного складу ліпідів біомембран і плазми крові, дестабілізації функціональної активності структурних одиниць слизової оболонки бронхів, прогресуванню бронхообструкції та виникненню вентиляційної недостатності.

2. Інтервальна нормобарична гіпокситерапія забезпечує відновлення процесів метаболічної конверсії ЖК, стабілізацію ліпідного бішару та активацію його біологічної активності, що позитивно впливає на характер перебігу патологічного процесу в бронхіальному дереві та сприяє нормалізації вентиляційних порушень.

3. Фармакотерапія фенспіридом в добовій дозі 160 мг позитивно впливає на нормалізацію жирнокислотного спектру біомембран і плазми крові, а також зниження мікрів'язкості та підвищення функціональної активності клітин слизової оболонки бронхів у хворих на ХОЗЛ.

4. Призначення сеансів індивідуально дозованої інтервальної гіпокситерапії та оптимальних доз фенспіриду позитивно позначається на енергетичному та білково-синтетичному потенціалі слизової оболонки бронхів, їх реактивності та прохідності.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Архипенко Ю. В.* Гипоксия и реоксигенация: плюсы и минусы активации кислорода. Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция. Материалы второй Всероссийской конференции. Москва, 5–7 октября 1999. — С. 6–7.
2. *Дудка П. Ф., Брюзгіна Т. С., Ильницький Р. І., Соколова Л. І.* Клініко-біохімічні аспекти композиційної перебудови ліпідів біомембран еритроцитів у хворих на хронічний обструктивний бронхіт. Актуальні проблеми клінічної пульмонології. Матеріали науково-практичної конференції. — Київ. — 2003. — С. 40–41.
3. *Дудка П. Ф., Ильницький Р. І., Соколова Л. І.* Клініко-патофізіологічні аспекти структурної перебудови та порушення функціональної активності епітеліоцитів у хворих на хронічний обструктивний бронхіт // Укр. пульмонолог. журн.: Матеріали III з'їзду фтизіатрів і пульмонологів України. — 2003. — № 2 (40). — С. 167.
4. *Потиевская В. И., Гореева Л. Р.* Адаптация к прерывистой нормобарической гипоксии в лечении и реабилитации больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция. Материалы второй Всероссийской конференции. Москва, 5-7 октября 1999. — С. 61.
5. *Сазонтова Т. Г., Мацкевич А. А., Архипенко Ю. В.* Мембранопротекторное действие адаптации к гипоксии и стрессу. Гипоксия:

- механизмы, адаптация, коррекция. Материалы второй Всероссийской конференции. Москва, 5–7 октября 1999. — С. 64–65.
6. *Сахарчук І. І., Дудка П. Ф., Брюзгіна Т. С., Соколова Л. І.* Вплив інтервальної нормобаричної гіпокситерапії на компенсаторно-адаптаційні процеси за наявності жирнокислотного гомеостатичного дисбалансу у хворих на хронічний обструктивний бронхіт. Матеріали науково-практичної конференції. — Київ. — 2003. — С. 80–81.
 7. *Сахарчук И. И., Ильницький Р. И., Дудка П. Ф.* Воспалительные заболевания бронхов, дифференциальная диагностика, лечение. — Киев: Книга плюс. — 2005. — 221 с.
 8. *Тимочко М. Ф., Елисеєва О. П., Кобилінська Л. І., Тимочко І. Ф.* Метаболічні аспекти формування кисневого гомеостазу в екстремальних станах. — Львів. — 1998, 141 с.
 9. *Фещенко Ю. И., Яшина Л. А., Горюченко Н. Г.* Хронические обструктивные заболевания легких. — Кие: Морион. — 2001. — 80 с.
 10. *Яшина Л. О.* Хронічний обструктивний бронхіт: сучасні технології лікування // Мистецтво лікування. — 2003. — № 4 (4). — С. 14–20.
 11. *Яшина Л. А., Фещенко Ю. И., Полянская М. А.* Эффективность фенспирида (эrespала) в базисной терапии хронического обструктивного бронхита // Укр. пульмонолог. журн. — 2003. — № 3. — С. 30–37.
 12. *Соколова Л. І.* Ефективність фенспіриду з позицій його впливу на нормалізацію мембранних порушень у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / Збірка наукових праць з національного конгресу лікарів внутрішньої медицини. — Київ 19–21 травня 2005 року // Ліки України. — 2005. — С. 83.

НОВІ ПОГЛЯДИ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ГІПОКСИЧНОГО СТИМУЛУ ТА ФЕНСПІРИДУ З ПОЗИЦІЙ ПІДВИЩЕННЯ ЕНЕРГЕТИЧНО-ПЛАСТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ БРОХІВ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ.

Л. І. Соколова

Резюме

Порушення жирнокислотного метаболізму на рівні біомембран та в плазмі крові супроводжується пригніченням енергетичного потенціалу та пластичновідновної функції слизової оболонки бронхіального дерева у хворих на ХОЗЛ. Застосування методу інтервальної індивідуально дозованої гіпокситерапії та проведення оптимізованої фармакотерапії фенспіридом сприяє підвищенню адаптогенного потенціалу та активації білково-синтетичної функції на клітинному рівні, а також зростання енергетично-пластичного потенціалу слизової оболонки бронхів, що позитивно позначається на активності мукоциліарної системи, бронхіальній прохідності та вентиляційній функції легень.

NOVEL INSIGHTS ON HYPOXIA STIMULATION AND FENSPIRIDE IN TERMS OF INCREASING ENERGETIC AND SYNTHETIC POTENTIAL OF BRONCHIAL MUCOUS MEMBRANE IN COPD PATIENTS

L. I. Sokolova

Summary

A disturbance of fatty acids metabolism in biomembranes and blood serum is accompanied by inhibition of energetic potential and synthetic-reparative function of bronchial mucosa in COPD patients. Application of interval dosage hypoxic therapy and fenspiride therapy helped to improve adoptive potential and stimulated protein synthesis of bronchial tree mucosa cells. As a result, the functioning condition of muco-ciliary system, bronchial passability and ventilatory function improved.