

УДК:616.24-002+616.24-002.5:616.153.96:577.17:616-07
© Обухова Н.В., 2012

ВЛИЯНИЕ АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА НА ОСТЕОПРОТЕГЕРИН-ЗАВИСИМОЕ НАРУШЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ИНТЕГРАЦИИ ИММУННОЙ, ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМ И СИСТЕМЫ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ ХОЗЛ, ПЕРЕНЕСШИХ ТУБЕРКУЛЕЗ ЛЕГКИХ

Обухова Н.В.

ГУ "Донецкий государственный медицинский университет"

Подчеркивая сложность проблемы основных исходов хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) – эмфиземы и фиброза легких, Barnes P. и Hansel T. (2004) отмечают, что существующие протоколы лечения ХОЗЛ не приводят в достоверному снижению прогрессирования заболевания за счет недостаточного противовоспалительного и антифибротического влияния на уровне как бронхов, так и паренхимы легких [10]. В этой связи принципиальное значение в проблеме фиброгенеза имеют исследования Arthur M.J. (2002) и Issa R. и соавт. (2004), позволившие впервые доказать, что после прекращения действия провоцирующего фактора фиброз способен разрешиться [9, 18]. При этом основным механизмом резолуции фиброза является повышение протеолитической (коллагенолитической) активности [9]. Таким образом, важным направлением коррекции одного из основных механизмов прогрессии фиброза является медикаментозная коррекция дисбаланса системы протеолиз/ингибиторы протеолиза.

Известно также, что такие факторы фибринолиза (образующиеся *in loco morbi*), как активная форма фибринолитического фермента – плазмин, а также активаторы плазминогена относятся к модуляторам (включая NF-κB-зависимым) синтеза широкого спектра цитокинов мононуклеарными лейкоцитами, клетками сосудистого эндотелия, а также активаторами системы MMPs [14]. В свою очередь, учение о ХОЗЛ в последнее десятилетие существенно дополнилось научными фактами о патогенетической роли системы цитокинов, факторов роста, транскрипционных факторов, различных регуляторных белков и ферментов, а также наименее изученной группы местных факторов, объединяемых в систему RANKL/RANK/OPG [5, 11, 16]. Особый интерес, по нашему мнению, вызывает выявленная у больных ХОЗЛ системно-регионарная дискретность содержания остеопротегерина: снижение в системном кровотоке, "регулируемое" степенью тяжести заболевания (важный механизм формирования остеопенического синдрома), а также существенное повышение регионарного (эндобронхиального) содержания цитокина [18]. Механизмы разнонаправленной динамики содержания остеопротегерина в общем кровотоке и *in loco morbi* (на уровне тканей бронхов) остаются предметом научной дискуссии.

В свете вышеизложенного оценка пато- и са-ногенетической роли функциональной интеграции системы фибринолиза и системы цитокинов у больных ХОЗЛ представляется нам весьма перспективным направлением, ибо оно является базисом для разработки новых путей дифференцированной патогенетической терапии хронических обструктивных болезней легких.

Основной целью исследования явилось научное обоснование целесообразности использования

и оценка клинической эффективности оптимизированной базисной терапии для коррекции регионарного (эндобронхиального) остеопротегерин-зависимого дисбаланса цитокинового гомеостаза при хроническом обструктивном заболевании легких у лиц, перенесших ТВС легких. В настоящей работе нами представлены результаты изучения у подобных больных регионарного (в индуцированной мокроте) уровня остеопротегерина, а также влияния активатора плазминогена мочевого типа (uPA) на остеопротегерин-зависимое нарушение иммунной (лейкоцитарной) регуляции цитокинового гомеостаза.

Материал и методы. Под наблюдением состояло 54 больных ХОЗЛ (I-II степени тяжести, стабильное течение), которых распределили следующим образом: в 1-ю группу вошли 26 больных ХОЗЛ, 2-ю группу составили 28 больных ХОЗЛ, перенесшие различные формы ТВС легких. Контрольную группу составили 14 здоровых лиц, у которых бронхоальвеолярные смывы получали при диагностической бронхоскопии, проводимой по поводу спорных клинических ситуаций (призывники), и у которых после комплексного обследования патологические изменения в бронхолегочной системе найдены не были.

Концентрацию остеопротегерина в индуцированной мокроте (которую собирали после многократной ингаляции гипертонического раствора хлорида натрия через небулайзер) определяли иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов Human Osteoprotegerin (OPG) ELISA Kit компании Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG (Австрия). Концентрацию цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Для определения уровня уровня TNF-α и IL-4 были использованы тест-системы и реагенты тест-системы ProCon TOO "Протеиновый контур" (Россия), уровня IL-1β – тест-системы TOO "Цитокин" (Россия). Содержание в сыворотке крови активной формы TGF-β1 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы "TGFβ1 E_{max} ImmunoAssay System" (Promega, США). Оценка результатов осуществлялась фотометрически.

Для культивации мононуклеарных лейкоцитов (выделяли из гепаринизированной крови центрифугированием на градиенте плотности фикол-верографина) использован метод краткосрочных органных культур [4], обеспечивающий культивирование клеток *in vitro*. Культивация проводилась в присутствии антибиотиков (бензилпенициллина натриевой соли 1000 ЕД и стрептомицина сульфата 0,01 г на 1 мл культуральной среды). Параллельно проводились несколько экспериментов, включая преинкубацию суспензии мононуклеаров с остеопротегерином (использовался Osteoprotegerin (OPG) human, recombinant, Sigma-Aldrich,

США) с последующим введением в культуральную среду при начале культивирования.

Результаты и обсуждение. Известно, остеопротегерин является "рецептором-ловушкой", который связывает RANKL и предупреждает таким образом активирующее влияние последнего на RANK, являясь, таким образом ингибитором остеокластогенеза [3]. С другой стороны, выявлено активное участие OPG/RANK/RANKL-системы в регуляции иммунного ответа, включая влияние на функциональную активность как Т-, так и В-систем клеточного иммунитета [4, 5]. При исследовании уровня остеопротегерина в индуцированной мокроте нами установлено, что в группе здоровых лиц исследованный показатель составляет $2565,45 \pm 109,28$ пг/мл на ед. белка, а у больных 1-й и 2-й групп уровень цитокина в индуцированной мокроте повышен соответственно в 5,6 раз и 7,4 раза ($p < 0,001$). При этом уровень остеопротегерина в индуцированной мокроте у больных 2-й группы на 32,3 % ($p_1 < 0,001$) выше, чем у больных 1-й группы. Таким образом, перенесенный ТВС легких является "фактором отягощения" риска формирования остеопенического синдрома у больных ХОЗЛ. Ранее повышение уровня остеопротегерина в индуцированной мокроте у больных ХОЗЛ выявлено То М. и соавт. (2011) [2].

При проведении культуральных витральных экспериментов нами учитывалось, что uPA принадлежит к семейству сериновых протеаз. Помимо почек, uPA образуется в клетках кровеносных сосудов и секретируется ими в виде одноцепочечного полипептида-проурокиназы [6]. Доказано, что uPA стимулирует экспрессию и активацию матриксных металлопротеиназ (обладают мощной коллагенолитической активностью) [7, 8]. В исследовании Савельевой Г.М. и соавт. (2005) установлено, что снижение активности аденилатциклазы и уровня внутриклеточного цАМФ в условиях гипоксии может лежать в основе подавления экспрессии uPA эндотелиальными клетками [9]. По данным Парфеновой Е.В. и соавт. (2008), uPA участвует в регуляции воспалительного ответа при ремоделировании поврежденной стенки сосуда *in vivo* [10]. Доказана экспрессия рецепторов uPA на моноцитах [11].

Результаты исследования влияния uPA на остеопротегерин-зависимый уровень провоспалительного цитокина IL-1 β в культуральной среде культуры мононуклеарных клеток больных 1-й и 2-й групп представлены в табл.

Нами установлено (табл.), что уровень IL-1 β в супернатанте культуры мононуклеарных клеток у больных 2-й группы на 52,4 % ($p < 0,001$) выше, чем у больных 1-й группы. Выявлено также, что уровень IL-1 β в супернатанте культуры мононуклеарных клеток у больных 1-й и 2-й групп под влиянием инкубации клеток с остеопротегерином в опыте 2 по сравнению с опытом 1 (в той же группе) существенно возрастает (соответственно на 88,4 %, $p_1 < 0,001$ и на 46,3 %, $p_1 < 0,001$).

В экспериментальной модели, в которой осуществлялась последовательная инкубация клеток с остеопротегерином и uPA выявлена возможность uPA-опосредованной отмены потенцирующего влияния остеопротегерина на синтез мононуклеарными лейкоцитами провоспалительного цитокина IL-1 β : исследованный показатель в опыте 3 в сравнении с опытом 2 у больных 1-й и 2-й групп снижается соответственно на 24,9 % ($p_2 < 0,001$) и на

20,5 % ($p_2 < 0,001$).

Динамики уровня цитокина IL-4 в культуральной среде культуры мононуклеарных лейкоцитов у больных как 1-й, так и 2-й групп в опытах 2 и 3 не выявлено. Обращает на себя внимание, что у больных 2-й группы на всех этапах эксперимента исследованный показатель статистически значимо выше, чем у больных 1-й группы. Известно, что возрастание уровня IL-4 коррелирует с возрастанием уровня TGF- β 1 и, напротив, снижение уровня цитокина приводит к снижению уровня TGF- β 1, уменьшению легочного фиброза [13].

У больных 2-й группы на первом и третьем этапах эксперимента (опыты 1 и 3) уровень TNF- α в супернатанте культуральной среды культуры клеток бронхиального эпителия статистически значимо выше, чем у больных 1-й группы. Таким образом, лейкоцито(лимфоцито)-обусловленный дисбаланс цитокинового гомеостаза при ХОЗЛ у лиц, перенесших ТВС легких и с достоверно более высоким уровнем остеопротегерина в индуцированной мокроте характеризуется также возрастанием синтеза провоспалительного цитокина TNF- α .

Выявлена также остеопротегерин-индуцированная стимуляция синтеза TNF- α мононуклеарами в культуральном эксперименте: в сравнении с опытом 1 в опыте 2 исследованный показатель возрастает у больных 1-й группы на 44,5 % ($p_1 < 0,001$), у больных 2-й группы – на 14,0 % ($p_1 < 0,05$). В опыте 3 существенной динамики исследованного показателя (с сравнении с опытом 2) под влиянием инкубации клеток с урокиназой нами не выявлено.

Динамики уровня цитокина IL-4 в культуральной среде культуры мононуклеарных лейкоцитов у больных как 1-й, так и 2-й групп в опытах 2 и 3 не выявлено. Обращает на себя внимание, что у больных 2-й группы на всех этапах эксперимента исследованный показатель статистически значимо выше, чем у больных 1-й группы. Известно, что возрастание уровня IL-4 коррелирует с возрастанием уровня TGF- β 1 и, напротив, снижение уровня цитокина приводит к снижению уровня TGF- β 1, уменьшению легочного фиброза [13].

У больных 2-й группы на первом и третьем этапах эксперимента (опыты 1 и 3) уровень TNF- α в супернатанте культуральной среды культуры клеток бронхиального эпителия статистически значимо выше, чем у больных 1-й группы. Таким образом, лейкоцито(лимфоцито)-обусловленный дисбаланс цитокинового гомеостаза при ХОЗЛ у лиц, перенесших ТВС легких и с достоверно более высоким уровнем остеопротегерина в индуцированной мокроте характеризуется также возрастанием синтеза провоспалительного цитокина TNF- α .

Выявлена также остеопротегерин-индуцированная стимуляция синтеза TNF- α мононуклеарами в культуральном эксперименте: в сравнении с опытом 1 в опыте 2 исследованный показатель возрастает у больных 1-й группы на 44,5 % ($p_1 < 0,001$), у больных 2-й группы – на 14,0 % ($p_1 < 0,05$). В опыте 3 существенной динамики исследованного показателя (с сравнении с опытом 2) под влиянием инкубации клеток с урокиназой нами не выявлено.

Уровень активной формы TGF- β 1 в супернатанте культуральной среды культуры клеток бронхиального эпителия у больных 2-й группы только в опыте 1 статистически значимо выше (на 25,6 %, $p < 0,001$), чем у больных 1-й группы. Таким обра-

зом, лейкоцито(лимфоцито)-зависимый дисбаланс цитокинового гомеостаза при ХОЗЛ у лиц, перенесших ТВС легких и с достоверно более высоким уровнем остеопротегерина в индуцированной мок-

роте характеризуется также возрастанием синтеза активной формы TGF-β1, что вносит существенный вклад в формирование фибротических процессов в бронхолегочной системе.

Таблица. Влияние uPA на остеопротегерин-зависимый уровень цитокинов в культуральной среде культуры мононуклеарных лейкоцитов больных 1-й и 2-й, пг/мл

Показатель	Группа	Стат. показ.	Этапы витрального эксперимента		
			Опыт 1 (уровень цитокина в культуральной среде)	Опыт 2 (инкубация клеток с остеопротегерином (20000 пг/мл среды) → отмывание клеток → культивация)	Опыт 3 (преинкубация клеток с остеопротегерином (20000 пг/мл среды) → отмывание клеток → инкубация клеток с uPA (30 ФЕ/мл среды) → культивация)
IL-1β	1-я группа	M ± m	12,29 ± 0,42	23,16 ± 0,87	17,39 ± 0,88
		n	26	26	26
	p	—	—	—	
	p ₁ p ₂	— —	< 0,001 —	< 0,001 < 0,001	
2-я группа	M ± m	18,73 ± 0,90	27,41 ± 1,19	21,80 ± 0,78	
	n	28	28	28	
	p	< 0,001	< 0,5	< 0,001	
	p ₁ p ₂	— —	< 0,001 —	< 0,02 < 0,001	
IL-4	1-я группа	M ± m	2,10 ± 0,15	1,94 ± 0,13	2,00 ± 0,14
		n	26	26	26
	p	—	—	—	
	p ₁ p ₂	— —	< 0,5 —	> 0,5 > 0,5	
2-я группа	M ± m	3,11 ± 0,14	2,93 ± 0,16	3,12 ± 0,15	
	n	28	28	28	
	p	< 0,001	< 0,001	< 0,001	
	p ₁ p ₂	— —	< 0,5 —	> 0,5 < 0,001	
TNF-α	1-я группа	M ± m	13,47 ± 0,58	19,46 ± 0,93	18,47 ± 0,84
		n	26	26	26
	p	—	—	—	
	p ₁ p ₂	— —	< 0,001 —	< 0,001 < 0,5	
2-я группа	M ± m	18,23 ± 0,92	20,78 ± 0,74	21,04 ± 0,92	
	n	28	28	28	
	p	< 0,001	> 0,5	< 0,05	
	p ₁ p ₂	— —	< 0,05 —	< 0,05 > 0,5	
TGF-β1	1-я группа	M ± m	31,61 ± 1,27	45,39 ± 2,02	37,85 ± 1,49
		n	26	26	26
	p	—	—	—	
	p ₁ p ₂	— —	< 0,001 —	< 0,01 < 0,01	
2-я группа	M ± m	39,69 ± 1,58	48,85 ± 1,97	40,43 ± 1,78	
	n	28	28	28	
	p	< 0,001	< 0,5	< 0,5	
	p ₁ p ₂	— —	< 0,001 —	> 0,5 < 0,01	

Примечание: p – достоверность различий, высчитанная в сравнении с соответствующим этапом эксперимента у больных 1-й группы, p₁ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с опытом 1 в той же группе больных, p₂ – достоверность различий, высчитанная в сравнении с опытом 2 в той же группе больных.

Выявлена также остеопротегерин-индуцированная стимуляция синтеза активной формы TGF-β1 мононуклеарами в культуральном эксперименте: в сравнении с опытом 1 в опыте 2 исследованный показатель возрастает у больных 1-й группы на 43,6 % (p₁ < 0,001), у больных 2-й группы – на 23,1 % (p₁ < 0,001). В опыте 3 выявлена существенная динамика исследованного показателя (с сравнением с опытом 2) под влиянием инкубации клеток с урокиназным активатором плазминогена: у больных 1-й группы показатель снижается на 16,6 % (p₂ < 0,01), у больных 2-й группы – на 17,2 % (p₂ < 0,01).

Полученные нами научные факты позволяют утверждать, что у больных 2-й группы формирует условия повышенного риска развития и прогрессирования цитокино(факторы роста)-зависимого фиброза легких у больных ХОЗЛ за счет участия мононуклеарных лейкоцитов, которые мигрируют в очаг воспаления. Выявлена также способность мочевого активатора плазминогена (урокиназы) ингибировать остеопротегерин-индуцированную стимуляцию

синтеза активной формы TGF-β1 мононуклеарами. Последнее расценивается нами как основная научная аргументация, свидетельствующая о целесообразности использования урокиназы (путь доставки препарата – ингаляционный) в комплексной терапии больных ХОЗЛ с повышенным уровнем остеопротегерина в индуцированной мокроте.

Выводы:

1. Перенесенный в анамнезе ТВС легких у больных ХОЗЛ является фактором риска существенного увеличения уровня остеопротегерина в индуцированной мокроте.

2. Существенно повышенный эндобронхиальный уровень остеопротегерина формирует условия повышенного риска цитокино-зависимого прогрессирования ХОЗЛ, прежде всего – у лиц, перенесших ТВС легких.

3. Доказано модулирующее влияние активатора плазминогена мочевого типа (uPA) на остеопротегерин-зависимое нарушение иммунной (лейкоцитарной) регуляции цитокинового гомеостаза.

4. Указанные научные факты расцениваются нами как патофизиологическое обоснование целесообразности использования урокиназы (путь доставки препарата – ингаляционный) для уменьше-

ния местного (эпителий бронхов) цитокинового дисбаланса в комплексной терапии больных ХОЗЛ с повышенным уровнем остеопротегерина в индуцированной мокроте.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Активаторы плазминогена и матриксные металлопротеиназы в экспериментальном ремоделировании артерий / **Е.В. Парфенова, В.А. Ткачук, М.Ю. Меньшиков [и др.]** // Кардиология. - 2006. - № 9. - С. 47 - 56.
2. Влияние гипоксии на урокиназную и аденилатциклазную системы в культуре эндотелиальных клеток вены пуповины человека / **Г.М. Савельева, Е.В. Парфенова, О.Б. Панина [и др.]** // Российский физиол. журнал. - 2005. - № 6. - С. 686 - 696.
3. **Вольнская Е.А.** Урокиназа и ее рецептор как участники структурной перестройки тканей в норме и при патологии **Е.А./ Вольнская, В.В. Степанова, В.А. Ткачук** // Вестн. Рос. Акад. Мед. наук. - 1998. - 8. - С. 36 - 41.
4. **Лурья Е.А.** Органные культуры кроветворной и лимфоидной ткани: автореф. дис. на соиск. науч. степени канд. мед. наук: спец. 03.099 / **Е.А. Лурья.** - М., 1972. - 37 с.
5. Остеопротегерин и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / **Е.А. Кочеткова, В.А. Невзорова, Ю.В. Майстровская, Ж. Массард** // Тер. архив. - 2010. - Т. 82, № 8. - С. 10 - 14.
6. Содержание урокиназы в плазме крови и экспрессия рецепторов к урокиназе на моноцитах у пациентов со стабильной стенокардией / **А.Б. Добровольский, Е.В. Титаева, Е.В. Парфенова [и др.]** // Кардиология. - 1998. - № 5. - С. 9 - 13.
7. Урокиназа повышает содержание и активность матриксных металлопротеиназ 2 и 9 при развитии констриктивного ремоделирования артерий *in vivo* / **Е.В. Парфенова, В.А. Ткачук, М.Ю. Меньшиков [и др.]** // Бюллетень эксперим. биол. мед. - 2005. - № 3. - С. 259 - 263.
8. Урокиназа стимулирует воспалительную реакцию в поврежденной сосудистой стенке при ремоделировании артерий *in vivo* / **Е.В. Парфенова, В.А. Ткачук, М.Ю. Меньшиков [и др.]** // Бюл. Эксперим. биол. и мед. - 2008. - № 1. - С. 15 - 19.
9. **Arthur M.J.** Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C / **M.J. Arthur** // Gastroenterol. - 2002. - № 122. - P.1525 - 1528.
10. **Barnes P.J.** Prospects for new drugs for chronic obstructive pulmonary disease / **P.J. Barnes, T.T. Hansel** // Lancet. - 2004. - Vol. 364, № 9438. - P. 985 - 996.
11. **Biskobing D.M.** COPD and Osteoporosis / **D.M. Biskobing** // CHEST. - 2002. - Vol. 121, № 2. - P. 609-620.
12. Body composition and plasma levels of inflammatory biomarkers in COPD / **T.M.L. Eagan, P. Aukrust, T. Ueland [et. al.]** // Eur. Respir. J. - 2010. - Vol. 36, № 5. - P. 1027 - 1033.
13. Interleukin-4 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor $\beta 1$ / **C.G. Lee, R. Homer, Z. Zhu [et al.]** // J. Exp. Med. - 2001. - Vol. 194. - P.809 - 821.
14. **Jutel M.** Adhesion molecules in allergic inflammation / **M. Jutel** // Allergol. Clin. Immunol. Intern. - 1999. - Vol. 5. - №3. - P.153 - 158.
15. OPG is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis / **Y.Y. Kong, H. Yoshida, I. Sarosi [et. al.]** // Nature. - 1999. - Vol. 397. - P. 315.
16. Osteoprotegerin in sputum is a potential biomarker in COPD / **M. To, K. Ito, P.M. Ausin [et. al.]** // CHEST. - 2011. - Vol. 140, № 1. - P. 76 - 83.
17. Osteoprotegerin, a crucial regulator of bone metabolism, also regulates B cell development and function / **Yun T.J., Tallquist M.D., Aicher A. [et. al.]** // J. Immunol. - 2001. - Vol. 166. - P. 1482 - 1491.
18. Spontaneous recovery from micronodular cirrhosis: evidence for incomplete resolution associated with matrix crosslinking / **R. Issa, C.B. Rich, J.A. Foster [et al.]** // Gastroenterol. - 2004. - № 126. - P. 1795 - 1808.

Обухова Н.В. Влияние активатора плазминогена на остеопротегерин-зависимое нарушение функциональной интеграции иммунной, фибринолитической систем и системы цитокинов у больных ХОЗЛ, перенесших туберкулез легких // Украинский медицинский альманах. - 2012. - Том 15, № 6. - С. 128-131.

У больных хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ), перенесших туберкулез (ТБС) легких, изучен регионарный (в индуцированной мокроте) уровень остеопротегерина, а также влияние активатора плазминогена мочевого типа (uPA) на остеопротегерин-зависимое нарушение иммунной (лейкоцитарной) регуляции цитокинового гомеостаза. Установлено, что перенесенный в анамнезе ТБС легких у больных ХОЗЛ является фактором риска существенного увеличения уровня остеопротегерина в индуцированной мокроте. Существенно повышенный эндобронхиальный уровень остеопротегерина формирует условия повышенного риска цитокино-зависимого прогрессирования ХОЗЛ, прежде всего – у лиц, перенесших ТБС легких. Доказано модулирующее влияние uPA на остеопротегерин-зависимое нарушение иммунной (лейкоцитарной) регуляции цитокинового гомеостаза, что расценивается как патофизиологическое обоснование целесообразности использования урокиназы (путь доставки препарата – ингаляционный) для уменьшения местного (эпителий бронхов) цитокинового дисбаланса в комплексной терапии больных ХОЗЛ с повышенным уровнем остеопротегерина в индуцированной мокроте.

Ключевые слова: активатор плазминогена, остеопротегерин, цитокины, фибринолиз, хроническое обструктивное заболевание легких, туберкулез легких.

Обухова Н.В. Вплив активатора плазміногену на остеопротегерин-залежне порушення функціональної інтеграції імунної, фібринолітичної систем і системи цитокінів у хворих із ХОЗЛ, які перенесли туберкульоз легень // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 6. - С. 128-131.

У хворих з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ), які перенесли туберкульоз (ТБС) легень, вивчено регіонарний (в індукованому мокротинні) рівень остеопротегерину, а також вплив активатора плазміногену сечового типу (uPA) на остеопротегерин-залежне порушення імунної (лейкоцитарної) регуляції цитокінового гомеостазу. Установлено, що перенесений в анамнезі ТБС легень у хворих ХОЗЛ є чинником ризику суттєвого збільшення рівня остеопротегерину в індукованому мокротинні. Суттєво підвищений ендобронхіальний рівень остеопротегерину формує умови підвищеного ризику цитокіно-залежного прогресування ХОЗЛ, перш за все, у осіб, які перенесли ТБС легень. Доведено модулюючий вплив uPA на остеопротегерин-залежне порушення імунної (лейкоцитарної) регуляції цитокінового гомеостазу, що розцінюється як патофізіологічне обґрунтування доцільності використання урокінази (шлях доставки препарату – інгаляційний) для зменшення місцевого (епітелій бронхів) цитокінового дисбалансу в комплексній терапії хворих з ХОЗЛ з підвищеним рівнем остеопротегерину в індукованому мокротинні.

Ключові слова: активатор плазміногену, остеопротегерин, цитокіни, фібриноліз, хронічне обструктивне захворювання легень, туберкульоз легень.

Obuhova N. V. Influence of plasminogen activator on osteoprotegerin-dependent disturbance of functional integration of immune, fibrinolytic systems and system of cytokines in patients with COPD, who have transferred pulmonary tuberculosis // Український медичний альманах. - 2012. - Том 15, № 6. - С. 128-131.

It is studied regional (in induced sputum) level of osteoprotegerin, and also influence of plasminogen activator of urinous type (uPA) on osteoprotegerin-dependent disturbance of immune (leukocytic) regulation of cytokine homeostasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), transferred pulmonary tuberculosis (PT). It is established that transferred PT in anamnesis in patients with COPD is risk factor of essential increase of osteoprotegerin level in induced sputum. Essentially increased endobronchial level of osteoprotegerin forms conditions of the increased risk of cytokine-dependent progressing of COPD, first of all – in the persons, who have transferred PT. Modulating influence of uPA on osteoprotegerin-dependent disturbance of immune (leukocytic) regulation of cytokine homeostasis is proved, that is regarded as pathophysiological substantiation of expediency of urokinase use (a way of delivery of a preparation – inhalation) for reduction of local (bronchial epithelium) cytokine imbalance in complex therapy of patients with COPD with increased level of osteoprotegerin in induced sputum.

Key words: plasminogen activator, osteoprotegerin, cytokines, fibrinolysis, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary tuberculosis.

Надійшла 20.09.2012 р.
Рецензент: проф. В.Т.Германов