

ВОЗМОЖНОСТЬ КОРРЕКЦИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЭМФИЗЕМЕ ЛЕГКИХ

Коржов В.И., Лискина И.В., Жадан В.Н., Осипенко Б.О., Мельник О.А.

ГУ “Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии

имени Ф.Г. Яновского НАМН Украины”, Киев, Украина

korzhov@ifsp.kiev.ua

Рецензенты: проф. Чумак А.А., проф. Кужко М.М.

Актуальность. Нарушения биохимических механизмов гомеостаза и их коррекция при эмфиземе легких до настоящего изучены недостаточно.

Цель: изучить характер изменений перекисной резистентности, сорбционной емкости эритроцитов и содержания церулоплазмина в плазме крови и влияние на эти показатели сукцинат натрия при экспериментальной эмфиземе легких.

Материалы и методы. Модель эмфиземы легких была воссоздана на 20 белых крысях путем одноразового интрапахеального введения папаина. Для коррекции нарушений использован сукцинат натрия. Изучали перекисную резистентность, сорбционную емкость мембран эритроцитов и содержание церулоплазмина в плазме крови.

Результаты. Через 3 недели после введения животным папаина у них развилась эмфизема преимущественно панлобулярного типа, сопровождающаяся снижением на 57 % перекисной резистентности, на 31 % сорбционной емкости эритроцитов и на 17 % содержания церулоплазмина в плазме крови. У животных, получавших сукцинат натрия, эти показатели нормализовались, происходило восстановление кровообращения в тканях легких.

Выводы. Сукцинат натрия при эмфиземе легких улучшает функциональные возможности мембран эритроцитов и плазмы крови.

Ключевые слова: папаин, эмфизема легких, эритроциты, перекисная резистентность, сорбционная емкость, церулоплазмин.

Актуальность. Согласно определению Американского торакального общества, “эмфизема есть анатомическая альтерация легкого, характеризующаяся ненормальным расширением воздушных пространств дистальнее терминальных нереспираторных бронхиол, сопровождающимся деструктивными изменениями альвеолярных стенок” [3]. В контексте этого определения необходимо понимать, что собственно деструкция затрагивает стенки не только альвеол, но и других структур респираторного отдела, включая респираторные бронхиолы, что особенно существенно при центроацинарной эмфиземе. Кроме того, термин “деструкция” в данном определении имеет широкий смысл: он определяет не только собственно механическое разрушение, но и нарушение нормальной структуры легочной ткани. При эмфиземе происходят фенестрация и укорочение межальвеолярных перегородок. Изменяются размеры и конфигурация респираторных бронхиол и альвеол. Отмечается также разрежение гладких мышечных клеток бронхиол, атрофия структурных элементов, как альвеол, так и альвеолярных ходов, респираторных бронхиол. Происходит запустевание капилляров сосудистого русла.

На сегодняшний день выделяют следующие патоморфологические формы эмфиземы лёгких (ЭЛ): 1) центроацинарная, или центролобулярная; 2) панацинарная, или панлобулярная; 3) периацинарная, или парасептальная; 4) иррегулярная (оклорубцовая); 5) буллезная, или буллезная болезнь легкого; 6) ин-

терстициальная. При этом степень выраженности изменений в легких может быть различной [6].

Одним из немногих подходов к выяснению молекулярных механизмов нарушений при ЭЛ является моделирование этого заболевания. В этом плане представляет особый интерес мало изученный вопрос о функционировании эритроцитов при ЭЛ. Являясь уникальной кислородтранспортной системой, эритроциты выполняют в то же время ряд других жизненно важных биохимических функций, участвуя в системах регуляции гомеостаза организма и процессах детоксикации [1].

Среди множества показателей, характеризующих свойства эритроцитов, важным является их резистентность, то есть устойчивость к разрушительным воздействиям различных внешних факторов. Резистентность является интегральным показателем, позволяющим судить о функциональном состоянии эритроцитов [2]. Одновременно с этим следует отметить важную роль компонентов антиоксидантной системы, в частности, церулоплазмина, в поддержании биохимического гомеостаза крови при гипоксических состояниях [5].

Арсенал лекарственных средств, входящих в базовые схемы лечения ЭЛ, ограничен. При ЭЛ лечение, в основном, симптоматическое.

Положительные эффекты, полученные при использовании с лечебной целью метаболитов цикла трикарбоновых кислот, свидетельствуют о возможности их применения при ряде патологических состояний [9].

В связи с этим представляло интерес изучение возможности использования одного из метаболитов цикла трикарбоновых кислот – сукцината – для коррекции нарушений, возникающих при ЭЛ.

Цель: изучить характер изменений перекисной резистентности, сорбционной емкости эритроцитов и содержания церулоплазмина в плазме крови и влияние на эти показатели сукцината натрия при экспериментальной ЭЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная модель папаиновой эмфиземы лёгких была воссоздана на половозрелых белых крысах обоего пола, массой 180–200 г, содержащихся на стандартной диете вивария, путем одноразового интратрахеального введения растворенного в 0,9 % растворе NaCl папаина (*Sigma Chemical, St. Louis, MO*), из расчета 100 мг/кг массы тела.

Сбор биоматериала для исследования осуществляли с соблюдением правил работы с экспериментальными животными. Эвтаназия крыс осуществлялась путем одномоментной декапитации под легким эфирным наркозом [12].

Животные были распределены на 3 группы. Первая группа (n=10) – интактные, вторая (n=10) – с экспериментальной ЭЛ. В третьей группе (n=10) животным с экспериментальной ЭЛ вводили подкожно в течение трех недель сукцинат натрия в дозе 100 мг/кг.

Исследовали перекисную резистентность (перекисный гемолиз) [8] и сорбционную емкость эритроцитов [4].

В плазме крови определяли содержание церулоплазмина [7].

В работе был использован двухлучевой УФ/Вид спектрометр “Lambda 25” фирмы *Perkin Elmer*.

Для подтверждения развития ЭЛ у экспериментальных животных было проведено гистологическое исследование легочной ткани.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью компьютера, с использованием пакета прикладных программ “Excel”. Достоверно отличными считали результаты при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных гистологических исследований установлено, что через 3 недели после интратрахеального введения животным папаина эмфизематозные изменения в легких были достаточно хорошо выражены, и приблизительно соответствовали I-II степени выраженности по Есиповой И.К. [2]. Тем не менее, такие изменения различались по степени выраженности в разных участках легких – от слабо представленных до участков с видимыми разрывами альвеолярных перегородок. Наблюдали

увеличенную ширину входа в альвеолы. Встречались значительно расширенные респираторные ходы и респираторные бронхиолы. Отмечалось заметное уменьшение количества клеток в альвеолярных стенах. Кроме того, повсеместно наблюдались небольшие очаги плазморрагий в альвеолах, что, вероятно, являлось следствием повреждения стенок капилляров, расположенных в межальвеолярных перегородках. В целом также определялось выраженное кровенаполнение сосудистого русла с наличием очаговых диапедезных кровоизлияний. Также достаточно часто определялся умеренный интерстициальный отек, преимущественно в области межальвеолярных перегородок. Таким образом, у животных развилась ЭЛ преимущественно панлобулярного типа (рис. 1).

Наряду с легочной тканью, в патологический процесс была вовлечена и кровь.

Полученные данные свидетельствуют о достоверном снижении на 57 % перекисной резистентности и на 31 % сорбционной емкости эритроцитов при ЭЛ (таблица).

Усиление перекисного гемолиза эритроцитов, являющегося чувствительным показателем, отражающим про- и антиоксидантный баланс организма, свидетельствовало о дисбалансе этих процессов при ЭЛ.

Изменения сорбционной емкости эритроцитов можно рассматривать как индикатор повреждения мембранных. Снижение сорбционной емкости при ЭЛ, возможно, обусловлено тем, что токсичные вещества, которые накапливаются вследствие сниженного уровня газообмена в альвеолах, связываются с рецепторами эритроцитов и приводят к её снижению вследствие нарушения нормального функционирования рецепторов.

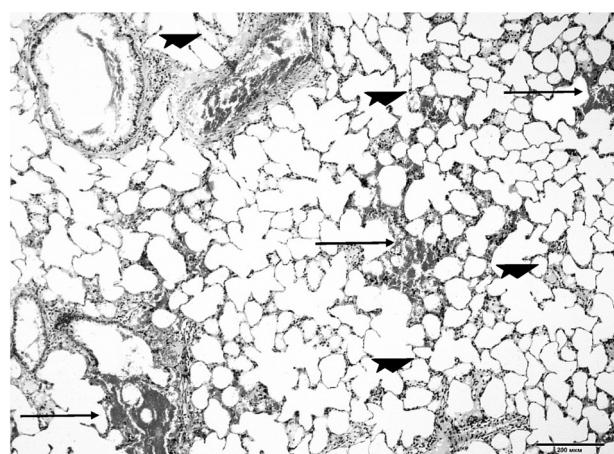


Рис. 1. Состояние легочной ткани через три недели после одноразового введения папаина. Определяются умеренные эмфизематозные изменения (звездочки) и нарушения местного кровообращения – внутриальвеолярные кровоизлияния, эритродиапедез (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение x40.

Таблица

Влияние сукцинат натрия на перекисную резистентность, сорбционную емкость эритроцитов и содержание церулоплазмина в плазме крови при экспериментальной эмфиземе легких

Группы исследования	Перекисная резистентность эритроцитов / уровень гемолиза, %	Сорбционная емкость эритроцитов, %	Содержание церулоплазмина, ммоль/л
Группа 1 (контроль)	6,42±0,64	89,29 ± 0,99	3,23 ± 0,12
Группа 2 (эмфизема)	10,09 ± 1,36*	61,83 ± 2,73*	2,68 ± 0,22*
Группа 3 (эмфизема + сукцинат)	6,82 ± 0,98	89,30±0,89	3,25 ± 0,14

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой 1 (интактные животные).

Одновременно с этим в плазме крови наблюдалось достоверное снижение, на 17 %, содержания церулоплазмина – медьюсодержащей оксидазы, относящейся к альфа-2-глобулиновой фракции плазмы крови, являющейся участником множества процессов, имеющих как ферментативную, так и не ферментативную природу. Он принимает участие в транспорте меди, обмене железа, обладает антиоксидантной функцией, регулирует перекисное окисление липидов и др. [5].

У животных с эмфиземой легких, получавших в течение трех недель сукцинат натрия, эмфизематозные изменения сохранялись и также различались по степени выраженности в разных участках легких – от слабо представленных до участков с видимыми разрывами альвеолярных перегородок. В единичных случаях были представлены минимальные эмфизематозные изменения.

Однако, достоверно чаще (практически во всех наблюдениях) отсутствовали признаки расстройства кровообращения в легких: не отмечены диапедезные кровоизлияния и/или плазморрагии в альвеолярных перегородках или внутри альвеол. Кроме того, не отмечался межуточный отек легочной паренхимы (рис. 2).

Введение сукцинат натрия способствовало нормализации уровня гемолиза эритроцитов и сорбционной емкости их мембранных.

В плазме крови содержание церулоплазмина также возросло до уровня контрольной величины.

Известно, что дезинтеграции метаболических процессов при различных патологических состояниях способствуют нарушения в образовании, транспорте и использовании энергии, снижение активности антиоксидантной системы, расстройства системы детоксикации ксенобиотиков. Довольно перспективным направлением является выполнение коррекции биохимических процессов с помощью метаболитов различных путей превращения веществ, среди которых важное место отводится метаболитам трикарбонового цикла. Наиболее изученным и эффективным метаболитом этого цикла является сукцинат [9, 11]. Это нетоксичное, не накапливаемое в организме вещество, которое отличается быстрой усвоения в качестве энергетического и пластического материала, обладает выраженным антиоксидантными и противогипоксическими свойствами.

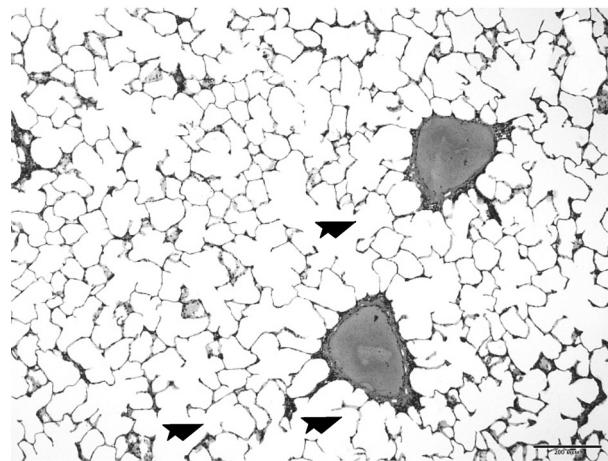


Рис. 2. Состояние легочной ткани через три недели после одноразового введения папаина и ежедневного введения сукцинат натрия. Эмфизематозные изменения представлены в меньшей степени (звездочки). Отсутствуют признаки нарушения кровообращения. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х40.

Сукцинатсодержащие препараты (цитофлавин, ремаксол, метопролол и др.) при различных патологических состояниях также способствуют стабилизации процессов пероксидации и активации ряда компонентов антиоксидантной системы [10].

Следует отметить, что действие сукцинат носит неспецифический характер.

Установленное нами мембраностабилизирующее и антиоксидантное действие, восстановление кровоснабжения ткани легких при ЭЛ связано, прежде всего, с его вышеперечисленными метаболическими эффектами.

ВЫВОДЫ

При экспериментальной папаиновой эмфиземе (срок наблюдения – 3 недели) у крыс происходит формирование типичной панлобулярной эмфиземы легких, отмечается нарушение структурной организации мембран эритроцитов, уменьшение содержания церулоплазмина в плазме крови.

Введение в течение 3 недель животным с эмфиземой легких сукцинат натрия способствует вос-

становлению нормальной микроциркуляции в легочной ткани, улучшению функциональных возможностей мембран эритроцитов и нормализации уровня церулоплазмина в плазме крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что не имеют конфликта интересов, который может восприниматься таким, что может нанести вред беспристрастности статьи.

Источники финансирования. Работа выполнена за счет средств государственного бюджета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ведунова М.В. Уровень эндогенной интоксикации при метаболическом синдроме / М.В. Ведунова, К.Н. Конторщикова, Н.А. Добротина // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. – 2008. – № 2. – С. 87-90.
2. Веснина Н.В. Физико-химические особенности мембран эритроцитов у жителей Среднего Приобья / Н.В. Веснина, Л.М. Леонова, Э.А. Кашуба [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2008. – № 1. – С. 72-73
3. Высоцкий А.Г. Буллезная эмфизема легких: этиология, патогенез, классификация / А.Г. Высоцкий // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 256. – 18 с.
4. Копытова Т.В. Исследование сорбционной емкости эритроцитов для оценки характера эндогенной интоксикации при дерматозах / Т.В. Копытова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – № 1. – С. 18-19.
5. Крайнова Т.А. Церулоплазмин. Биологические свойства и клиническое применение / Т.А. Крайнова, Л.М. Ефремова // Нижний Новгород: НГМА, 2000. – 31 с.
6. Легкое в патологии. Часть 1 / Под ред. проф. И.К. Есиповой. – Новосибирск: "Наука", 1975. – С. 76-117.
7. Мжельская Т.И. Активность церулоплазмина сыворотки крови при прогрессирующих заболеваниях центральной нервной системы / Т.И. Мжельская, И.А. Завалишин, В.Г. Иванова-Смоленская // Лаб. дело. – 1989. – № 11. – С. 12-16.
8. Покровский А.А. К вопросу о перекисной резистентности эритроцитов / А.А. Покровский, А.А. Абрапов // Вопросы питания. – 1964. – № 6. – С. 44-49.
9. Регулятори енергетичного обміну (янтарна кислота та її солі) і можливості їх використання в оптимізації лікувально-реабілітаційних програм у клінічній педіатрії: Методичний посібник / За ред. Л.П. Арабаської, Ю.Г. Антипкіна, О.А. Смірнової. – К., 2006. – 52 с.
10. Суханов Д.С. Фармакологическая активность сукцинатсодержащих препаратов при хроническом поражении печени различными инициирующими агентами / Д.С Суханов, А.Ю., Петров, М.Г. Романцов [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 5. – С. 159-168.
11. Хазанов В.А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена / В.А. Хазанов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – № 4. – С. 61-64.
12. Червонская Г.П. Этика медико-биологического эксперимента в доклинических исследованиях / Г.П. Червонская, Г.П. Панкратова, Л.А. Миронова // Токсикологический вестник. – 1998. – № 3. – С. 2-8.

Отримано: 15.02.2017

МОЖЛИВІСТЬ КОРЕНІННЯ ПОКАЗНИКІВ КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ЕМФІЗЕМІ ЛЕГЕНЬ

Коржов В.І., Ліскіна І. В., Жадан В.М., Осипенко Б.О., Мельник О.О.

ДУ "Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України", Київ, Україна

Актуальність. Порушення біохімічних механізмів гомеостазу та їх корекція при емфіземі легенів наразі недостатньо вивчені.

Мета: дослідити характер змін перекисної резистентності, сорбційної ємності еритроцитів і вмісту церулоплазміну в плазмі крові зі впливом на ці показники сукцинату натрію при експериментальній емфіземі легенів.

Матеріали та методи. Модель емфіземи легенів була відтворена у 20 більших щурів шляхом одноразового інтратрахеального введення папайну. Для корекції порушень використовували сукцинат натрію. Вивчали перекисну резистентність, сорбційну ємність мембрани еритроцитів та вміст церулоплазміну в плазмі крові.

Результати. Через 3 тижні після введення тваринам папайну у них розвинулась емфізема переважно панлобулярного типу, що супроводжувалася зниженням на 57 % перекисної резистентності, на 31 % сорбційної ємності еритроцитів і на 17 % вмісту церулоплазміну в плазмі крові. У тварин, що отримували сукцинат натрію, ці показники нормалізувалися, відбувалося відновлення кровообігу в тканині легень.

Висновки. Сукцинат натрію при емфіземі легенів покращує функціональні можливості мембрани еритроцитів та плазми крові.

Ключові слова: папайн, емфізема легенів, еритроцити, перекисна резистентність, сорбційна ємність, церулоплазмін.

THE POSSIBILITY OF CORRECTION OF BLOOD INDICATORS IN EXPERIMENTAL EMPHYSEMA OF LUNGS

Korzhov V. I., Liskina I.V., Zhadan V. N., Osypenko B.O., Melnyk O. A.

SO "F.G. Yanovsky National institute of phthisiology and pulmonology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Relevance. Disorders of biochemical mechanisms of homeostasis and their correction in emphysema of the lungs to the present have not been adequately studied.

The aim: to study the character of changes in peroxide resistance, the sorption capacity of erythrocytes, and the content of ceruloplasmin in the blood plasma with the effect of sodium succinate to these parameters under experimental pulmonary emphysema.

Materials and methods. The model of emphysema was created on white rats by a single-dose intratracheal administration of papain. Succinate sodium was used to correct the disorders. It was studied peroxide resistance, the sorption capacity of erythrocyte membranes and the content of ceruloplasmin in the blood plasma.

Results. Three weeks after the administration of papain to animals, they developed emphysema predominantly of the panlobular type, accompanied by a 57% decrease in peroxide resistance, 31% of sorption capacity of erythrocytes, and 17% of ceruloplasmin content in blood plasma. In animals that received sodium succinate, these parameters returned to normal, blood circulation in the lung tissue was restored.

Conclusion. Sodium succinate improves the functional capacity of membranes of erythrocytes and blood plasma in lung emphysema.

Key words: papain, pulmonary emphysema, erythrocytes, peroxide resistance, sorption capacity, ceruloplasmin.