

vity organs with the demarcation of the alteration site. This is explained by an active migration of the greater omentum towards a damaged site at the expense of positive chemotaxis and bioinertization processes, its intensive blood supply and transformation of its "passive" chylous spots into active ones.

Key words: greater omentum, inflammatory process, intestinal, gallbladder, alteration.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 30.01.2002 року

УДК 616.233-007.271:616.155.1

С.В.Коваленко, Л.В.Фартушняк

ЗМІНИ ЕРИТРОЦИТАРНОГО ДЕПО КАТЕХОЛАМІНІВ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ ТА ХРОНІЧНИЙ ОБСТРУКТИВНИЙ БРОНХІТ

Буковинська державна медична академія

Резюме. В огляді обговорюються питання про участь бета-адренорецепторів мембран еритроцитів у процесі зв'язування катехоламінів та аналізуються фактори, що призводять до порушення депонування та транспорту катехоламінів до виконавчих органів, а саме – бронхів. Розглядається патогенетичне значення порушення співвідношення симпатичної та парасимпатичної нервової систем у формуванні та прогресуванні бронхіальної обструкції.

Ключові слова: катехоламіни, еритроцити, хронічний обструктивний бронхіт, бронхіальна астма, рецептори.

У патогенезі бронхообструктивного синдрому при хронічних бронхітах (ХБ) важливу роль відіграє зміна функціонального стану симпато-адреналової системи, що супроводжується зниженням синтезу катехоламінів (КА), зниженням активності β -рецепторів і підвищенням активності α -рецепторів [9], а ступінь адренергічного дисбалансу корелює з тяжкістю бронхообструкції, що виникає [23].

В останні роки з'явилося багато робіт, які підтверджують, що особливістю загальної закономірності, властивою різним варіантам розвитку бронхоспазму є змінена чутливість і реактивність бронхів на дію різних фізичних, хімічних і фармакологічних факторів [7,31]. Існують 2 типи зміненої реактивності бронхів: 1) уроджений, генетично детермінований, який незмінно проявляється при контакті хворого з відповідними агентами і не зникає при видаленні цих агентів; 2) набутий, який розвивається під дією зовнішніх факторів (алергени, інфекційні агенти, хімічні та фізичні іританти), а також внутрішніх факторів, що обумовлені порушенням регуляції бронхіального тону. До ендогенних факторів, які регулюють тонус трахеобронхіального дерева, окрім місцевих тканинних і клітинних агентів (простагландини, лейкотрієни, кініни, гістамін та ін.), слід відносити і гормони ендокринних залоз. Особливо важлива роль серед них відводиться гормонам наднирникових залоз (кіркового та мозкового шару) і яєчників (естрогени, прогестерон) [7,18].

Встановлено, що еритроцити (Ер) відіграють важливу роль в інактивації та транспорті вільних КА (Manger W.M et al., 1982). У численних експериментальних дослідженнях відмічена роль КА, депонованих у формених елементах крові як у нормі, так і при патології. M.Bouvier et al. [27] досліджували динаміку вмісту КА в еритроцитах у експериментальній моделі в анестезованих щурів. У лізаті еритроцитів автори знайшли фракціоновані КА: адреналін, норадреналін і допамін. Їх рівень був пропорційний рівню гормонів у плазмі крові, при цьому допамін складав більшу частину всіх депонованих у Ер катехоламінів. Навпаки, тривале підвищення рівня адреналіну та норадреналіну в плазмі крові при проведенні проби з сольовим навантаженням і введенням ДОКСА поєднувалось із підвищенням концентрації наявних в еритроцитах КА. При тривалій внутрішньовенній інфузії радіоактивного допаміну відмічено повільне накопичення ізотопу всередині Ер. Автори дійшли висновку, що КА, які містяться в Ер, можуть мати плазматичне походження. Зіставляючи ці дані з даними про відкриття еритроцитарної катехол-О-метилтранс-

ферази, що деградує КА, можна припустити, що вона зазнає змін в еритроцитах. Проведений рентгенструктурний аналіз катехоламінсульфотрансферази, загальна структура якої близька до структури естрогенсульфотрансферази та гепарансульфотрансферази. Структурна гнучкість активного центра катехоламінсульфотрансферази забезпечує широку субстратну специфічність [26]. Цим ферментом частково регулюється конвертація катехоламіну. Біологічне значення конвертації полягає в тому, що повторне перетворення неактивного КА в біологічно активну форму забезпечує фізіологічні коливання у відповідності з добовими ритмами.

Досліди, які призводили до зниження рівня КА в організмі тварин, як і досліді, що викликали підвищення рівня КА, демонструють, що еритроцитарна система КА пов'язана з функціональним станом симпатичної нервової системи і залежить від функції надниркових залоз і гіпофіза [2]. У хворих на хронічний обструктивний бронхіт (ХОБ) тонус парасимпатичної системи підвищується (однак остання меншою мірою підтримує стан адаптації організму до умов хвороби), а симпатичної – знижується, що сприяє прогресуванню бронхіальної обструкції, особливо у хворих на ХОБ літнього віку [20].

Враховуючи загальну ємність еритроцитів і їх властивість поглинати значну кількість (64%) КА, можна вважати, що Ер є системою депо і транспорту КА в організмі [12].

Біологічне значення цієї системи пов'язане, в першу чергу, з необхідністю швидкої мобілізації організму в стресовій ситуації, а саме – з адренергічним забезпеченням життєво важливих органів адреналіном, який утворюється в надниркових залозах і з кров'ю транспортується в серце, легені, мозок [8]. До адаптаційно-трофічних ефектів КА відносять хроно- та іонотропну дію КА на серце, розслаблення мускулатури бронхів [25] і збільшення глибини дихання. За даними літератури, катехоламіни в плазмі крові забезпечують реалізацію термінової адаптації до стресових факторів, тоді як депоновані у формених елементах крові КА відіграють важливу роль у модуляції тривалої адаптації як до фізіологічних, так і до патологічних стимулів [4,5].

Разом з тим Ер не єдині клітини-переносники катехоламінів. Показано, що вміст КА в тромбоцитах може відображати їх сумарний рівень у плазмі крові та в тканинах [28]. Поряд із вивченням морфофункціонального стану тромбоцитів проводиться дослідження вмісту в них катехоламінів, окремо – адреналіну та норадреналіну у людей різного віку [11].

Вивчено широкий спектр впливу катехоламінів на процеси адаптації в здоровому організмі. Але значення катехоламінів настільки багатогранне, що вивчення цього питання залишається актуальним. Особливо важливим є встановлення тонких механізмів їх впливу на організм. У дослідях на щурах, у яких викликали стрес, інкубація Ер в крові, до якої додавали адреналін (10^{-5} М) [12] за допомогою цитота ультрацитохімічних методів, доведено, що підвищення рівня адреналіну в крові викликає порушення структури Ер. Пізніше було встановлено, що не лише гіпер-, а й гіпокатехоламінемія [13,14] супроводжується порушенням енергетичного обміну і структури Ер. У хворих на ХОБ [10] та БА [19], із хронічним порушенням мозкового кровообігу [15] також спостерігаються структурно-функціональні зміни Ер, пов'язані зі змінами рівня депонованих у них катехоламінів.

Останнім часом БА розглядається як результат патології мембрано-рецепторного комплексу [3], розбалансованість у системі якого служить сигналом для надходження у кров підвищеної кількості КА і глюкокортикоїдів, які відносяться до системи контролю гомеостазу [22]. При БА число еритроцитів, у яких функціональна активність мембранних рецепторних глікопротеїдів перебуває на належному рівні, знижується на 36,5% у пацієнтів із неалергічною та на 54,7% – при алергічній БА. Подібним чином знижується відсоток Ер з позитивною гістохімічною реакцією на КА [23].

Еритроцити адсорбують катехоламіни і шляхом рецепторного ендцитозу вони проходять у цитоплазму клітин. Кількісні параметри цього процесу залежать від концентрації катехоламінів у крові і температурного режиму. В еритроцитах катехоламіни зв'язуються з гемоглобіном. Існує думка про захисну роль мембран еритроцитів щодо катехоламінів руйнівної дії ферментів, котрі знаходяться в плазмі крові. Залишається невивченим питання про функціональний зв'язок різних адренорецепторів в еритроцитах і впливом на них катехоламінів, особливо їх високих концентрацій, на мембрани еритроцитів та на обмінні процеси в самих еритроцитах [1,17].

Останніми роками з'явилися роботи, які свідчать про наявність β -адренорецепторів у мембрані еритроцитів. Існує думка, що стан рецепторного апарату клітин крові (у т.ч. еритроцитів) деякою мірою може відображати й адренорецепцію біомембран організму, зокрема судин, міокардіоцитів і бронхів [1,16].

У 1978 році Н.Ванасчак і Р.Блут [24], аналізуючи результати своїх дослідів із додаванням норадреналіну до суспензії еритроцитів людини, дійшли висновку, що зв'язування КА Ер запобігає їх окисненню в кровоносному руслі при транспортуванні.

Паралельно з експериментальним обґрунтуванням наявності КА у клітинах крові проводилося вивчення адренорецепторів в Ер людини. Так, А.Левітський et al. на мембранах Ер людини визначили β -адренорецептори, а J.Sager [31] довів, що в інтактних Ер людини є β_2 -адренорецептори. Однак тонкі механізми і роль складових елементів крові в гуморальному шляху регуляції обмінних процесів і порушень рецепторних функцій мембран залишаються невивченими.

Загальною властивістю клітинних рецепторів, від якої залежить реалізація їх біологічних функцій, є властивість рецепторів пересуватися з поверхні клітини як у внутрішні її частини (інтерналізація), так і в зовнішнє середовище (скид). Розрізняють селективний скид і скид рецепторів, агрегованих лігандом [17]. Спонтанний скид клітинних рецепторів є складовою частиною їх обміну, оновлення. Якщо взяти до уваги, що при атопічній БА середня тривалість життя еритроцитів знижена в 2-3 рази [17], то правомірно припустити, що змінюється і швидкість так званого напівобміну рецепторів, тобто періоду, за який відбувається оновлення даного рецептора на поверхні клітини на 50%.

Скид рецепторів, агрегованих лігандом (катехоламіни, інсулін, міогени, імуноглобулін та ін.), відбувається з частиною клітинної мембрани [3,17,32] у вигляді мембранних везикул. Даний процес, що має назву "шеддинг", описаний у лімфоцитах і в еритроцитах. Суттєво те, що шеддинг рецепторних глікокортикоїдів веде до зниження агрегаційних властивостей клітин – феномену, що відмічений при атопічній БА [17].

При інтерналізації рецепторів мова йде про участь самої плазматичної мембрани в утворенні інвагінатів, що містять рецептори. Так, доведеною є інтерналізація рецепторів інсуліну еритроцитами. У зрілому еритроциті знайдено близько 100 ферментів різної направленості (в тому числі пероксидази, кислій фосфатази – типові лізосомальні ферменти), які можуть брати участь у катаболізмі інтерналізованого комплексу "ліганд-рецептор" [17]. Висока активність кислій фосфатази знайдена в цитозолі і в мембранній фракції. Еритроцитарні ендовезикули встановлені за допомогою електронної мікроскопії [12]. Утворення ендовезикул у зрілих еритроцитах є фізіологічним процесом, роль якого повністю не зрозуміла. Припускається їх лізосомальне походження.

КА і поліпептидні гормони дуже швидко руйнуються в крові ($T_{1/2}$ = декілька хвилин). Механізм дії КА починається зі зв'язування з рецепторами, які розміщені на поверхні клітин. Це призводить до активізації аденілатциклази, внаслідок чого накопичується цАМФ, який активує специфічні протеїнкінази, що фосфорилують білки.

Можна впевнено сказати, що немає жодної фізіологічної функції, в здійсненні якої не брали б участь КА. Тому дослідження еритроцита як системи депо і транспорту КА має пряме відношення до вивчення патогенезу і розробки шляхів профілактики хвороб.

Червонокривець, як найбільш доступна клітина, яка відображає морфо-функціональний стан кардіоміоцитів, ендотеліоцитів, теж повинна постраждати в умовах гіпоксії, що супроводжує захворювання бронхолегеневої системи. Враховуючи участь Ер у депонуванні та транспорті гормонів і біологічно активних речовин, можна припустити механізм вторинної еритроцитозалежної зміни регуляції обміну речовин в умовах пошкодження їх структури і функції.

Виникає питання щодо використання Ер як моделі для вивчення активності адренорецепторів [16,31]. В осіб з бронхообструктивним синдромом, як свідчать результати наших досліджень, з віком та прогресуванням бронхіальної обструкції спостерігається прогресивне зменшення вмісту КА в еритроцитах [10,19]. Найнижчий цей показник у пацієнтів літнього віку. Це свідчить про серйозне порушення рецепторної, зокрема бета-2 адренорецепторної, функції еритроцитів у цьому віці, пов'язане з дестабілізацією мембранорецепторного комплексу в зв'язку з посиленням процесів ліпопероксидації, вираженою дисфункцією системи протирадикального захисту, значними порушеннями морфофункціонального стану клітин

і структурною перебудовою ліпопротеїдного складу мембран [10,19]. Можливо, зміни в структурі мембран Ер при бронхообструктивному синдромі викликають порушення їх КА-депонуєчої функції. Респіраторна гостра гіпоксія викликає різке підвищення в крові гормонів, біогенних амінів, кінінів та інших біологічно активних речовин, котрі діють, в першу чергу, на рівні аерогематичного бар'єра, а також на мембранно-рецепторний апарат [10]. ХОБ та БА відносяться до захворювань, які супроводжуються альвеолярною гіпоксією – одним із основних чинників розвитку легеневої гіпертензії та хронічного легеневого серця (ХЛС). В основі патогенезу ХЛС на перших етапах є гіпоксична вазоконстрикція, одним із медіаторів якої можуть бути катехоламіни [6]. Тривала дія гіпоксії призводить до структурних змін стінок судин, збільшення в'язкості крові, поліцитемії та, в кінцевому результаті, до розвитку гіпертрофії міокарда правого шлуночка. Порушення кардіогемодинаміки відбуваються уже на перших стадіях розвитку ХЛС у хворих на ХОБ та БА [21]. На процеси формування стійкої вазоконстрикції впливає багато факторів. Одним із них є порушення процесів мікроциркуляції, які пов'язані із підвищеним вмістом КА в сукупності з поліцитемією. На сьогодні відомо, що у хворих на хронічні захворювання легень компенсаторна гіперфункція серця у відповідь на гіпоксемію реалізується шляхом активації симпато-адреналової системи. При цьому з прогресуванням захворювання спостерігається поступове виснаження механізмів симпатичної регуляції [6]. У цих умовах можливий розвиток змін рецепторного апарату еритроцитів, а саме – їх здатності депонувати та транспортувати гормони. У свою чергу, це також може бути одним із чинників, що формують бронхообструкцію, порушення мікроциркуляції та ХЛС. Як при цьому змінюється рівень секреції КА мозковим шаром надниркових залоз та проходять процеси зв'язування, депонування та транспорту КА Ер на сьогоднішній день вивчено недостатньо.

Тому дослідження формених елементів крові (еритроцитів та тромбоцитів) як системи депонування і транспорту КА при ХОБ, БА та ХЛС мають пряме відношення до встановлення патогенезу та розробки шляхів профілактики і лікування цих хвороб. Депоновані в Ер КА не тільки являють собою дериват транспортної форми, але й безпосередньо беруть участь у багатьох обмінних процесах та фізіологічних коливаннях гемодинамічних і нейроендокринних констант [5].

Результати змін гормонзв'язувальної функції еритроцита у процесі лікування, зіставлені з клінічними даними, відкривають, з одного боку, перспективу використання еритроцита як моделі для вивчення особливостей регуляторних впливів на рівні клітини в умовах адаптації до факторів зовнішнього середовища, а з другого – перспективу дослідження можливостей направленої адекватної фармакологічної корекції порушених (в умовах патологічного процесу) гомеостатичних функцій еритроцита.

Література. 1. Агамаян А.Г., Оганесян С.С. Использование эритроцитов в качестве модели для оценки реакций миокардиальных клеток на некоторые нейрогуморальные агенты // Матер. II Всесоюз. симпозиума "Метаболизм, структура и функции сердечной мышцы". – Ташкент, 1983. – С. 17. 2. Ажипа Я.И. Участие нейромедиаторов в эфферентном звене трофического рефлекса // Физиол. ж. – 1992. – Т. 18, №6. – С. 125-146. 3. *Атопическая бронхиальная астма как патология мембранно-рецепторного комплекса* / Жихарев С.С., Минсев В.Н., Яблонская В.Н. и др. // Вест. АМН СССР. – 1989. – №2. – С. 9-13. 4. Белова Т.И., Кветнянский Р., Цинора А. Катехоламины и рениновая активность плазмы крови при эмоциональном стрессе // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1988. – С. 265-271. 5. Визир В.А., Березин А.Е. Патогенетическое значение плазменных и депонированных катехоламинов в формировании артериальной гипертензии // Укр. мед. часопис-2001. – №1 (21). – С.14-22. 6. Гаврисюк В.К., Ячник А.И. Хроническое легочное сердце. – К., 1997. – 96 с. 7. Гуцин И.С., Фассахов Р.С. Поздняя реакция бронхов в патогенезе бронхиальной астмы // Пульмонология. – 1992. – №3. – С. 72-77. 8. *Еритроцит при заболеваниях внутренних органов: патогенетична роль морфофункціональних змін, діагностичне та прогностичне значення, шляхи корекції* / Коломоєць М.Ю., Шаплавський М.В., Мардар Г.І., Чурсіна Т.Я. – Чернівці, 1998. – 230 с. 9. Зонис Б.Я. Роль адренорецепторного аппарата в механизмах бронхоспазма и методы диагностики типов адренергического дисбаланса у больных бронхиальной астмой // Тер. арх. – 1989. – №3. – С. 43-46. 10. Коломоєць М.Ю., Коваленко С.В. Структурно-функціональні змінення еритроцитів при хронічному обструктивному бронхіті у больових різного віку // Проблеми старення і долголетия. – 1999. – Т.8, №3. – С.264-269. 11. *Литиневская В.Ю.* Катехоламины и морфофункциональное состояние тромбоцитов у лиц пожилого и старческого возраста // Проблеми старения и долголетия. – 1998. – 7, №2. – С.155-161. 12. Мардар Г.І. Депонування і транспорт катехоламінів еритроцитами крові в нормі і патології / клініко-експериментальне дослідження // Автореф. дис... д.мед.н. – К., 1996. – 312 с. 13. Мардар Г.І. Депо катехоламінів в еритроцитах і їх структура в умовах гіперкатехолаемії. – Деп. в ДНТБ України-22. Іл. – Бібліограф.36 – Суми. – 14.05.96, № 1189. – Ук 96. 14. Мардар Г.І. Депо катехоламінів в еритроцитах і їх структура в умовах гіпокатехолаемії. – Деп. в ДНТБ України – 11. Іл. – Бібліограф.21 – Суми. – 14.05.96, № 1188. – Ук 96. 15. Мардар Г.І., Коваленко С.В. Морфофункціональні зміни еритроцитів при судинних ураженнях мозку у хворих на гіпертонічну хворобу та церебральний атеросклероз // Лікарська справа. – 1998. – № 8. – С. 7-10. 16. Малая Л.Т., Бахова Л.К., Загоруйко Г.Е. Адренергический лиганд – рецепторные взаимодействия – важное звено механизма ишемического

повреждения миокарда // Физиол. журнал. – 1988. – Т. 34, №5. – С. 106-111. 17. *Минеев В.Н., Лукашевская Н.Н., Яблонская В.Н.* Феномен микроцитоза при атопии: возможные механизмы формирования // Аллергология. – 1999. – №1. – С. 26-30. 18. *Пирогов А.Б.* Нейроэндокринные реакции у больных ХОБ в регионе северо-востока СССР // Тер. арх. – 1992. – Т. 64, №3. – С. 36-38. 19. *Тодоріко Л.Д.* Вікові особливості порушення адренореактивності при бронхіальній астмі // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. – К., 1998. – С. 71-72. 20. *Федосеев Г.Б., Трофимов У.М., Ситникова Т.М. и др.* Современные представления о роли нарушений гормональной регуляции в развитии измененных чувств и реактивности бронхов // Вест. АМН СССР. – 1989. – №2. – С. 29. 21. *Фещенко Ю.И., Яшина Л.А., Гуметок Г.Л.* Особенности показателей вентиляционной функции легких, насыщение крови кислородом и функционального состояния кардиогемодинамики у больных хроническим обструктивным бронхитом и бронхиальной астмой, сочетающимся с синдромом сонного апноэ // Укр. пульм. журнал. – 1998. – №3. – С. 36-39. 22. *Филаретов А.А.* Гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальная система: закономерности функционирования // Физиол. ж. им. И.М. Сеченова. – 1992. – №2. – С. 50-57. 23. *Яковина І.М., Нейко Є.М., Куцик Р.В.* Лікування бронхіальної астми у осіб похилого віку із застосуванням мембранотропних середників // Матер. симпозіуму "Хронічні обструктивні захворювання легень у людей похилого та старечого віку". – К., 28.05.1997. – С. 52-53. 24. *Banaschak H., Blui R.* Uptake of noradrenaline by human erythrocytes // Int. J. Clin. Pharmacology and Biopharm. – 1978. – N 7. – P. 336-339. 25. *Barnes P.J.* Neural control of human airways in health and disease // Obid. – 1986. – Vol. 134, N6. – P. 1289-1314. 26. *Bidwell L.M., Mc Manus M.E., Gaedigk A. et al.* Crystal structure of human catecholamine sulfotransferase // Mol. Biol. – 1999. – 293. – № 3. – P. 521-530. 27. *Bouvier M., Farley L., Champlain J.* Red blood cell catecholamine levels in normotensive and DOCA salt hypertensive rat. Amer. J. Physiol., 1987. – 253(2):H270-H275. 28. *Kjeldsen S.E., Zweifler A.J., Petrin J., Weder A.B., Julius S.* Sympathetic nervous system involvement in essential hypertension: increased platelet noradrenaline coincides with decreased beta-adrenoreceptor responsiveness // Blood Press. – 1994. – № 3(3). – P. – 164-171. 29. *Manger W.M., Hulse M.C., Forsyth M.S. et al.* Effect of pheochromocytoma on blood pressure and catecholamines in NEDH rats // Hypertension. – 1982. – 4(3) (Pt.2). – P. 200-207. 30. *Pauwels R.* The relationship between airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness // Clin. Exp. All. – 1989. – N19. – P. 395-398. 31. *Sager G.* b₂-adrenergic receptors on intact human erythrocytes // Biochem. Pharmacol., 1989. – Vol. 32, N 12. – P. 1946-1949. 32. *Santini M.T., Indovina P.L., Simmons J.R. et al.* Human erythrocyte insulin receptor down-regulator in accompanied by a transient decrease in membrane order // Biochim. Biophys. Acta. – 1990. – Vol. 1054, N3. – P. 333-336.

CHANGES OF THE ERYTHROCYTE CATHECHOLAMINE DEPOT IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

S.V.Kovalenko, L.V.Fartushniak

Abstract. The review discusses the question of the participation of β -adrenoreceptors of the erythrocyte membranes in the process of catecholamine binding and analyzes factors causing catecholamine depositing and transport towards performing organs, namely the bronchi. Pathogenic involvement of the disturbed ratio of the sympathetic and parasympathetic nervous systems in the formation and progression of bronchial obstruction is considered.

Key words: catecholamines, erythrocytes, chronic obstructive bronchitis, bronchial asthma, receptors.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 19.12.2001 року