

М. М. Островський, І. О. Савеліхіна ВПЛИВ БАЗОВОЇ ТЕРАПІЇ НА ОКРЕМІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЛАНКИ НЕОКОЛАГЕНЕЗУ ТА ЛОКАЛЬНИЙ ІМУННИЙ ЗАХИСТ БРОНХІАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

ВЛИЯНИЕ БАЗИСНОЙ ТЕРАПИИ НА ОТДЕЛЬНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗВЕНЬЯ НЕОКОЛЛАГЕНЕЗА И ЛОКАЛЬНУЮ ИММУННУЮ ЗАЩИТУ БРОНХИАЛЬНОГО ДЕРЕВА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ

Н. Н. Островский, И. А. Савелихина

Резюме

Цель исследования: оценить динамику системы цитокинов и коллагена IV типа в бронхоальвеолярном содержимом при лечении ХОЗЛ III стадии с использованием препарата рофлумиласт.

Объект исследования — 61 больной с ХОЗЛ III стадии. Материалом исследования был бронхоальвеолярный смыв, который получали с учетом локализации воспалительного процесса в легких при проведении фибробронхоскопии (ФБС) по методике Clements (1967 г.) в модификации Ramires (1980 г.). Содержание коллагена IV типа исследовали в бронхоальвеолярном содержимом методом иммуноферментного анализа на анализаторе "StatFax 303 Plus" с помощью реагентов «Human collagen alpha -4 (IV) chain (COL4A4)». Определение показателей IL-4, IL-6, IFN-γ и TNF-α проводили в бронхиальном содержимом методом иммуноферментного анализа на приборе "StatFax 303 Plus" с помощью реактивов фирмы ВЕКТОР-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Исследования проводили до начала и в динамике лечения с использованием общепринятых схем терапии (согласно стандартам, предусмотренным приказом Минздрава Украины № 128 от 19.03.2007) и препарата рофлумиласт 500 мкг 1 раз в сутки.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии препарата рофлумиласт на более качественно полноценное восстановление уровня IL-4, IFN-γ, стабилизацию уровней IL-6 и TNFα, а также уменьшение уровня коллагена IV типа в бронхоальвеолярном содержимом, в зависимости от длительности применения данного препарата.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, рофлумиласт, коллаген-IV, IFN-γ, IL-4, IL-6, TNF-α.

Укр. пульмонол. журнал. 2014, № 2, С. 73-77.

Островський Микола Миколайович

ДВНЗ: «Івано-Франківський національний медичний університет»

Завідувач кафедри фізіотерапії і пульмонології з курсом професійних хвороб

Доктор медичних наук, професор

117а, вул. Чорновола, кв.1, Івано-Франківськ, 76005

Тел.: 380679796690, факс: 380342712062, dr.ostrovskiy@rambler.ru

EFFECT OF MAINTANCE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE ON SEPARATE PATHOGENETIC LINKS OF NEOCOLLAGENESIS AND LOCAL IMMUNE DEFENCE OF A BRONCHIAL TREE

M. M. Ostrovskyy, I. O. Savelikhina

Abstract

Aim: to investigate the dynamics of cytokines and collagen type-IV levels in bronchoalveolar contents during the treatment of severe COPD using roflumilast.

Objective: The study involved 61 patients with stage III COPD. It was performed a fibrobronchoscopy with biopsy of bronchial mucosa by Clements (1967) in Ramires modificatoin (1980). The levels of collagen-IV were tested in bronchoalveolar fluid by ELISA with "StatFax 303 Plus" using reagents «Human collagen alpha- 4 (IV) chain (COL4A4)». Detection of IL-4, IL-6, IFN-γ and TNF-α were performed in bronchial content by ELISA with "StatFax 303 Plus" using reagents VECTOR-BEST ("Vector-Best", Novosibirsk). The study was performed prior to and in the course of treatment with conventional regimens (according to the standards prescribed by the order of Ministry of Health of Ukraine № 128 from 19. 03. 2007) and using roflumilast 500 mcg, 1 time per day.

Results. Roflumilast in severe COPD provided significant reduction of collagen-IV, IL-6, TNFα levels and stabilization of IL-4, IFN-γ levels in broncho-alveolar fluid, which depended on the duration of roflumilast use.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, roflumilast, collagen-IV, IFN-γ, IL-4, IL-6, TN-α.

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 2:73-77.

Mykola M. Ostrovskyy

Ivano-Frankivsk National Medical University

Head of Chair of Phthysiology and Pulmonology with courses of occupational diseases

MD, professor

117a/1, Chornovola str., Ivano-Frankivsk, 76005, Ukraine

Tel.: 380679796690, fax: 380342712062, dr.ostrovskiy@rambler.ru

Неухильний прогрес у розумінні проблеми хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) ставить усе більше нових і невирішених питань, що знаходять відображення в багатьох публікаціях останніх років, які демонструють негативні прогнози щодо поширення даної недуги в найближчі десятиліття.

На теперішній час ХОЗЛ по розповсюдженості займає 2 місце серед неінфекційних захворювань після серцево-судинних захворювань та 4 місце в структурі причин смертності в світі [1, 2]. Більшість авторів зазначає, що захворювання значно «помолодшало», а прямі та непрямі соціальні витрати на лікування збільшуються з кожним роком [1].

В Україні проблема обструктивної патології легень вкрай загострена. Згідно офіційних даних, в нашій державі захворю-

ваність на ХОЗЛ є у 10 разів вищою, ніж на бронхіальну астму. В нашій державі залишається досить високим й рівень первинної інвалідності при ХОЗЛ, що є також свідченням проблем із ранньою діагностикою патології [1, 2]. Експерти вказують, що близько 60 % хворих ХОЗЛ є інвалідами II групи з тривалістю життя 5,5 років після встановлення даної групи інвалідності [1, 2].

Провідна роль в хронізації запального процесу в бронхолегеневій системі належить імунологічним порушенням. На нашу думку, розвиток та роль імуно-запальних зрушень при даній патології залишаються до кінця нерозкритими, хоча вивченню даної проблеми у хворих на ХОЗЛ присвячено чимало робіт [1, 2, 9]. Особливої уваги заслуговують розлади локального імуного захисту, активності макрофагальних клітин, балансу системи прозапальних та протизапальних цитокінів, факторів росту, що регулюють їх вироблення та взаємодію, а також

залучають до місця запалення нові імунокомпетентні клітини, і створюють передумови до активації незворотних патогенетичних механізмів ремоделювання бронхів, а відтак і прогресування ХОЗЛ [5, 8, 9].

До імунологічних маркерів, клінічне значення яких в останні роки є предметом найбільш інтенсивних досліджень у пульмонології, відносяться прозапальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлин - альфа (TNF α), інтерлейкіни (IL-4 та IL-6), інтерферон - гамма (IFN- γ) [3-4]. IFN- γ - разом з IL-4 і TNF α є індуктором клітинної ланки імунітету. IFN- γ , виступаючи продуктом Т-лімфоцитів-хелперів 1 типу, спільно з іншими прозапальними цитокінами має антибактеріальні властивості, особливо для внутрішньоклітинних патогенів, що зумовлено підвищенням фагоцитарної активності, збільшенням продукції імуноглобулінів та посиленням цитотоксичності природних кілерів [10]. Всі ці фактори підсилюють фагоцитарні і цитотоксичні реакції в зоні запального вогнища, що сприяє ефективній елімінації інфекційного агента.

У зв'язку з цим, нам видається актуальним приділити увагу не дослідженим аспектам формування, перебігу та прогресування патологічного процесу при ХОЗЛ III стадії та в цьому контексті розглянути можливість медикаментозної патогенетично обґрунтованої корекції виявлених порушень за допомогою використання інгібітора ФДЕ-4 — рофлуміласта.

Метою даного дослідження є оцінка динаміки системи цитокінів та колагену-IV в бронхоальвеолярному вмісті при лікуванні ХОЗЛ із використанням препарату рофлуміласт.

Матеріал та методи дослідження

Рівні IFN- γ , TNF α , IL-4, IL-6, і колагену IV типу бронхоальвеолярного вмісту вивчалися у 61 пацієнта із ХОЗЛ III стадії: I група — 23 хворих, котрим в комплексній терапії призначали препарат рофлуміласт перорально 500 мкг, 1 раз на добу, курсом 30 днів, II група — 15 хворих, котрим в комплексі терапії призначали препарат рофлуміласт перорально 500 мкг, 1 раз на добу, курсом 90 днів, III група — 11 хворих, котрі додатково отримували препарат рофлуміласт: перорально 500 мкг, 1 раз на добу, курсом 180 днів, IV група порівняння складалася з 12 хворих, котрі лікувалися за загальноприйнятими методиками без використання рофлуміласта, відповідно наказу МОЗ України №128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Пульмонологія»" [6]; Контрольна група становила 15 практично здорових осіб (ПЗО).

Матеріалом дослідження був бронхоальвеолярний

вміст (БАВ), який отримували при проведенні фібробронхоскопії до початку та на 30, 90, 180 день лікування. Детекцію показників IL-4, IL-6, IFN- γ та TNF- α проводили методом імуноферментного аналізу на приладі "StatFax 303 Plus" за допомогою реактивів фірми ВЕКТОР-БЕСТ (ЗАО «Вектор-Бест», м. Новосибірськ). У наборах використаний «сендвіч» варіант твердофазного імуноферментного аналізу. Для реалізації цього варіанту використані два моноклональних антитіл з різною епітопною специфічністю до цитокінів. Одне з них іммобілізовано на твердій фазі (внутрішня поверхня лунок), друге — кон'югованого з біотином. На першій стадії аналізу, цитокіни що містяться в калібрувальних та досліджуваних пробах зв'язуються з антитілами, іммобілізованими на внутрішній поверхні лунок. На другій стадії аналізу іммобілізований цитокін взаємодіє з кон'югатом другий антитіл — біотин. Кількість зв'язаного кон'югату прямо пропорційно кількості цитокіну в досліджуваному зразку. На останній стадії аналізу в лунки вносять авидин - пероксидазу. Під час інкубації з субстратної сумішшю відбувається фарбування розчину в лунках. Ступінь забарвлення прямо пропорційна кількості зв'язаних мічених антитіл. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі калібрувальної кривої розраховується концентрація цитокіну в визначених зразках.

Ідентифікацію колагену IV типу в БАВ проводили твердофазним імуноферментним методом із застосуванням набору human collagen alpha-4(IV) chain (COL4A4), що ґрунтується на «сендвіч» імуноферментному аналізі. Антитіло, специфічне для COL4A4 попередньо наноситься на мікропланшет. Після видалення незв'язаної речовини, біотин-кон'юговане антитіло специфічне до COL4A4, додають в лунки. Після видалення незв'язаних мічених антитіл у лунки додається ферментний субстрат. Під час другої інкубації розвивається зафарбовування розчину. Активність ферменту пропорційна кількості колагену IV типу, а це означає, що концентрація колагену IV типу в зразках може бути визначена за допомогою калібрувальної кривої.

Результати та обговорення

Проведені дослідження показали, що у здорових осіб рівень у БАВ колагену-IV становив: (9,93 \pm 0,63) нг/мл, IFN- γ (1,37 \pm 0,13) пг/мл, TNF α — (18,98 \pm 1,34), IL-4 — (9,32 \pm 0,31), IL-6 — (46,25 \pm 2,33) (p<0,05).

При використанні нами схем терапії хворих на ХОЗЛ легень III стадії без включення рофлуміласту на час завершен-

Таблиця 1

Зміна рівня IL-6, IL-4, IFN- γ та TNF α (пг/мл) у бронхоальвеолярному вмісті в процесі лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії, (M \pm m)

Показники	Групи обстежених						p1	p2	p3
	ПЗО, n=15	До лікування, n=61	Після лікування						
			Група I, n=23	Група II, n=15	Група III, n=11	Група IV, n=12			
IL-6 (пг/мл)	46,25 \pm 2,33	139,08 \pm 5,63	124,44 \pm 4,63	88,52 \pm 4,92	70,44 \pm 3,19	131,76 \pm 4,87	<0,05	<0,05	<0,05
IL-4 (пг/мл)	9,32 \pm 0,31	2,98 \pm 0,36	5,63 \pm 0,48	7,26 \pm 0,54	8,09 \pm 0,44	3,16 \pm 0,21	<0,05	<0,05	<0,05
IFN- γ (пг/мл)	1,37 \pm 0,13	0,52 \pm 0,07	0,91 \pm 0,07	1,02 \pm 0,08	1,12 \pm 0,04	0,65 \pm 0,12*	<0,05	<0,05	<0,05
TNF α (пг/мл)	18,98 \pm 1,34	27,21 \pm 2,37	21,48 \pm 0,98	20,35 \pm 0,82	19,83 \pm 0,83	23,88 \pm 0,91*	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки: p1 — достовірність різниці параметрів між показниками до лікування та після проведеного лікування; p2 — достовірність різниці показників між групами дослідження; p3 — достовірність різниці параметрів між групами дослідження та контролем.

* — p>0,05 різниця між показниками до та після проведеного лікування.

ня лікування хворих (IV група дослідження) концентрація ІЛ-6 мала незначну позитивну динаміку (табл. 1), нами відмічено її зменшення лише на 5,55 % ($p < 0,05$).

Кращі тенденції динаміки рівнів досліджуваного трансмітера нами встановлено при використанні в комплексному лікуванні рофлуміластом курсом 30 діб (I група дослідження) (табл. 1). Так, ми відмітили більш повноцінну нормалізацію рівнів ІЛ-6, які, зменшилися в 1,12 рази ($p < 0,05$), порівняно з показниками до лікування, що було на 5,88 % ($p < 0,05$) кращим від показників IV групи дослідження.

Проте, хочемо особливо зауважити, що більш ефективним для відновлення рівнів ІЛ-6 (табл. 1) було здовження застосування рофлуміласту до 90 діб при лікуванні хворих на ХОЗЛ III стадії (II група дослідження). Так, при визначенні на момент завершення медикаментозної корекції досліджуваного параметра зменшився в 1,57 рази і склав ($88,52 \pm 4,94$) пг/мл ($p < 0,05$), що було на 48,84 % кращим від отриманого ефекту в IV групі ($p < 0,05$) та на 40,58 % — у I групі дослідження ($p < 0,05$). Проте, рівні ІЛ-6, незважаючи на описану нами сприятливу динаміку, у II групі дослідження все ж продовжували залишатися в 1,91 рази вищими від значень групи контролю ($p < 0,05$).

Слід підкреслити, що, на нашу думку, ознакою дієвості пролонгованого прийому препарату рофлуміласт є чітко виражена позитивна динаміка зі сторони ІЛ-6 БАВ у хворих на ХОЗЛ III стадії в III групі дослідження. Рівень ІЛ-6 в даній дослідній групі після проведеного лікування, максимально наблизившись до даних групи контролю (табл. 1), достовірно зменшився в 1,97 рази ($p < 0,05$). Досягнутий ефект на 76,66 % перевершив аналогічні показники в I групі дослідження ($p < 0,05$), на 25,67 % — у II групі ($p < 0,05$) та на 87,05 % — у IV групі дослідження.

Зі сторони динаміки ІЛ-4 у процесі спостереження при використанні різних часових режимів прийому рофлуміласту хворими на ХОЗЛ III стадії, нами виявлено зміни наступного характеру (див. табл. 1). Цікавим є факт, що використання рофлуміласту курсом 90 діб (II група дослідження), і курсом 180 діб (III група дослідження) дали значний позитивний ефект. На момент завершення лікування рівні ІЛ-4 БАВ пацієнтів даних дослідних груп зросли відповідно в 2,44 рази ($p < 0,05$) та в 2,71 рази ($p < 0,05$). Зафіксоване нами достовірне зростання рівнів ІЛ-4, з тенденцією до максимального наближення до значень у групі контролю, у вказаних групах дослідження є позитивним свідченням ефективності проведеної терапії.

Меншу ефективність, а саме зростання лише в 1,89 рази від вихідних значень ($p < 0,05$), щодо корекції рівнів ІЛ-4 в БАВ нами досягнуто й при короткотривалому курсі використання рофлуміласту (I група дослідження).

І навпаки, нами не встановлено такого значного ефекту, щодо динаміки рівня ІЛ-4 від застосування лікування без включення рофлуміласту серед пацієнтів IV групи дослідження. Констатовано, що рівень ІЛ-4 БАВ серед таких обстежених на час завершення спостереження склав лише — ($3,16 \pm 0,21$) пг/мл ($p < 0,05$), що було в 2,95 рази ($p < 0,05$) нижче аналогічних показників у групі контролю (табл. 1).

При використанні нами традиційних схем терапії у хворих на ХОЗЛ III стадії, концентрація ІFN- γ в БАВ збільшилася у 1,25 рази від моменту початку лікування до його завершення, проте ці зміни були недостовірними ($p > 0,05$) (табл. 1). Значно краща динаміка рівнів досліджуваного інтерферону нами встановлена при використанні рофлуміласту курсом 30 діб у комплексному лікуванні пацієнтів з ХОЗЛ III стадії, що склали I групу дослідження. Подовження тривалості лікування із вклю-

ченням рофлуміласту до 90 діб посилило позитивний ефект, що проявився зростанням рівнів ІFN- γ БАВ у хворих ХОЗЛ III стадії в 1,96 рази, в порівнянні з даними до лікування.

Опрацювання отриманих результатів виявило, що найбільш ефективним було призначення рофлуміласту курсом 180 діб у комплексній терапії III групи дослідження. При визначенні на момент завершення лікування даний показник, набувши максимально позитивних змін, достовірно збільшився в 2,15 рази ($p < 0,05$), проте залишався на 22,32 % ($p < 0,05$) нижче від значень у пацієнтів контрольної групи.

Зі сторони рівнів TNF α в БАВ нами виявлено зміни наступного характеру (табл. 1): на момент завершення лікування без включення рофлуміласту (IV група дослідження) його показник зменшився і становив ($23,88 \pm 0,91$) пг/мл, що виявилось недостовірним ($p > 0,05$). Проведене лікування у хворих I дослідної групи, мало кращий ефект, зокрема це проявилось й зменшенням концентрації TNF α в 1,27 рази ($p < 0,05$) від вихідних значень, що було на 11,17 % ($p < 0,05$) ефективніше за результат, досягнутий серед хворих на ХОЗЛ III стадії IV групи.

За умови використання в комплексному лікуванні хворих II групи дослідження препарату рофлуміласт курсом 90 діб нами спостерігалася потенційно краща компенсація рівнів TNF α . Результативність такої схеми комплексного лікування на 17,35 % ($p < 0,05$) перевершувала ефект традиційної терапії та на 5,55 % ($p < 0,05$) у хворих I групи дослідження (табл. 1).

Проте, уже традиційним виявився отриманий нами результат стосовно впливу пролонгації до 180 діб призначення рофлуміласту на відновлення балансу рівнів TNF α у хворих на ХОЗЛ III стадії, що склали III групу дослідження. Так, при визначенні на момент завершення медикаментозної корекції рівень TNF α , набувши максимально позитивних і близьких до норми значень, достовірно зменшився в 1,37 рази ($p < 0,05$). Це є на 20,42 % ($p < 0,05$) вищим від даних IV групи дослідження, на 8,32 % ($p < 0,05$) вищим від даних I групи й на 2,62% вищим від значень у хворих II дослідної групи (табл. 1).

Підсумовуючи отримані нами в процесі дослідження дані, слід зазначити, що комплексне лікування із застосуванням рофлуміласту мало більш виражений ефект щодо корекції прозапальних і протизапальних інтерлейкінів та інтерферону, порівняно з терапією, де даний середник не використовувався. Пролонгування ж застосування вказаного препарату терміном до 180 діб у комплексній терапії хворих на ХОЗЛ III стадії сприяло максимальному відновленню до фізіологічних значень досліджуваних трансмітерів запального процесу.

Окремо хочемо зупинитися на показниках колагену-IV у БАВ пацієнтів з ХОЗЛ III стадії. При обстеженні пацієнтів IV групи на нами встановлено, що вміст колагену-IV у БАВ став меншим лише у 1,06 рази ($p > 0,05$).

Поряд із цим нами ідентифіковано й зменшення в 1,11 рази порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$) рівня колагену IV типу в БАВ під впливом лікування з використанням препарату рофлуміласт впродовж 30 діб, проте отримані результати динаміки рівня колагену IV типу залишалися достовірно більшими від значень у групі контролю (табл. 2).

Окремо хочемо зазначити, що нами встановлено й подальші позитивні тенденції щодо інгібіції явищ неокологеногенезу при використанні препарату рофлуміласт впродовж 90 діб при лікуванні хворих на ХОЗЛ, що склали II дослідну групу (див. табл. 2). При визначенні вмісту колагену IV типу на момент завершення медикаментозної корекції його рівень, зменшившись у 1,25 рази, склав ($43,23 \pm 2,21$) нг/мл ($p < 0,05$), що на

Таблиця 2

Динаміка рівнів колагену IV типу (нг/мл) у бронхоальвеолярному вмісті в процесі лікування хворих на хронічне обструктивне захворювання легень III стадії, (M±m)

Показники	Групи обстежених						p1	p2	p3
	ПЗО, n=15	До лікування, n=61	Після лікування						
			Група I, n=23	Група II, n=15	Група III, n=11	Група IV, n=12			
Колаген IV типу (нг/мл)	9,93±0,63	54,21±2,83	48,92±2,54	43,23±2,21	15,33±1,15	57,46±2,16*	<0,05	<0,05	<0,05

Примітки: p1 — достовірність різниці параметрів між показниками до лікування та після проведеного лікування; p2 — достовірність різниці показників між групами дослідження; p3 — достовірність різниці параметрів між групами дослідження та контролем.

* — $p > 0,05$ різниця між показниками до та після проведеного лікування.

13,16 % перевершувало отриманий ефект у хворих I групи ($p < 0,05$) та на 32,92 % — IV групи дослідження ($p < 0,05$).

Проте найпозитивніші зміни відмічені нами (табл. 2) в динаміці 6-місячного спостереження під впливом лікування з використанням препарату рофлуміласт. Даний показник зменшився в процесі терапії в 3,54 рази ($p < 0,05$). Досягнутий ефект від тривалого прийому рофлуміласту у хворих III дослідної групи перевершив позитивну динаміку рівня колагену IV типу в БАВ в 3,12 рази, порівняно з I групою ($p < 0,05$), у 3,82 рази — порівняно з II групою ($p < 0,05$) та в 3,75 рази — порівняно з IV групою дослідження ($p < 0,05$).

Встановлене нами достовірне зниження колагену IV типу заслуговує особливої уваги, щоб зрозуміти значення цього ефекту, необхідно зупинитися на питаннях ролі та локалізації колагену в організмі людини. Відомо, що між епітеліальною оболонкою і підлеглою сполучною тканиною візуалізується особливий шар, який безпосередньо розташовується біля основи епітеліальних клітин і називається базальною мембраною [10]. Першим шаром базальної мембрани є базальна пластинка — окремий гомогенний електронно-щільний пласт товщиною 5–100 нм, який розміщується безпосередньо над «войлокоподібною» сіткою ретикулярних волокон, що власне й складають другий шар [11]. Було встановлено, що базальна пластинка завжди повторює контури базальної поверхні епітелію і відокремлена від неї відстанню 40 нм [9, 11]. Базальні пластинки зустрічаються зв'язаними з нервовими і м'язовими волокнами, а не тільки з епітелієм [9, 11].

Для базальної мембрани є характерною унікальна форма колагену — тип IV. Дані структури синтезуються фібробластами (з латини *fibra* — волокно, та з грецької *blastos* — зародок). Окрім цього, споріднені фібробластам клітини такі, як остеокласти та хондробласти, й самі теж здатні синтезувати колаген [9, 12].

На сьогодні відомо десять типів колагену, різних за складом α -ланцюгів і ряду функцій. Найбільш вивченим є: I тип — власне сполучна тканина (пухка і щільна) та кісткова тканина, II тип — гіаліновий хрящ, III тип — шкіра плоду, артерії, IV тип — базальна мембрана, V — VI тип колагену бере участь в осифікації, хондропротекції. IX — X тип — можливо відіграє роль у дозріванні власне сполучної тканини [9, 11-13].

Колаген IV синтезується у формі попередника — проколагену. Синтез α -ланцюгів проколагену відбувається за допомогою полірибосом гранулярної ендоплазматичної сітки [9, 11]. Синтезовані ланцюги є довшими на 13 нм. Протягом 3 хв у ланцюгу, що синтезується, відбувається гідроксилювання певного числа включених пролінових і лізинових залишків, а синтез цілого ланцюга триває від 5 до 6 хв. На клітинній поверхні фібробласта залишкові хвостові ділянки α -ланцюгів відщеплю-

ються за допомогою ферменту пептидази, таким чином молекула проколагену перетворюється на молекулу тропоколагену, яка далі трансформується у колагенові фібрили [9, 11–13]. Проте, колаген IV типу не втрачає залишкові пептиди після секреції фібробластами. Ці пептиди сприяють утворенню довгих фібрил шляхом латеральної конденсації „б'ік у б'ік“ [9, 13]. Спочатку відбувається з'єднання двох ланцюгів C-кінцевими відділами з утворенням димерів, які N-кінцями асоціюють з трьома іншими молекулами й так вони розповсюджуються у ширину [14]. Результатом такої асоціації є рухома багат шарова структура, стабілізована дисульфідними й іншими ковалентними зв'язками [9, 11]. У склад базальної мембрани, окрім колагену IV типу, входить гепарансульфатний протеоглікан (перлекан), глікопротеїни (ламінін і ентактин) [9, 11].

Згідно останніх уявлень, легеневиї фіброз є не вирішеною клінічною проблемою, яка не має перевірених терапевтичних можливостей [14]. У фізіологічно здоровому легеновому апараті існує безперервний синтез колагену і його деградація, і ці два процеси чітко збалансовані для підтримки нормальної архітектури легеневої тканини. При пошкодженні легень відбувається збільшення темпів як синтезу, так і руйнування колагену. Збільшення деградації колагену має вирішальне значення в запобіганні утворення постійної рубцевої тканини щоразу, коли легень піддається травмі. Власне тому, на нашу думку, пошук лікувально-реабілітаційних програм, які би впливали на нормалізацію балансу колагену IV типу, є одним із важливих завдань у плані можливостей впливу на процеси ремоделювання бронхів та модифікації перебігу ХОЗЛ.

Висновки

1. Верифікація ХОЗЛ III стадії, порівняно із практично здоровими особами, супроводжується депресією рівнів IFN- γ (в 2,63 рази, $p < 0,05$), IL-4 (в 3,13 рази, $p < 0,05$) при збільшенні показників колагену-IV (в 5,46 рази, $p < 0,05$), IL-6 (в 3,0 рази, $p < 0,05$), TNF α (в 1,43 рази, $p < 0,05$) в бронхоальвеолярному вмісті.

2. Використання препарату рофлуміласт у базовому лікуванні ХОЗЛ III стадії забезпечує достовірне підвищення рівнів IFN- γ та IL-4 в бронхоальвеолярному вмісті, супроводжується достовірним зменшенням рівнів IL-6 та TNF α , причому позитивно якісні зміни нарастають при пролонгації прийому препарату від 1 до 6 місяців.

3. Використання препарату рофлуміласт в комплексному лікуванні ХОЗЛ III стадії поряд із стабілізацією рівнів цитокінів супроводжується відновленням рівнів колагену-IV в бронхоальвеолярному вмісті, яке наростає при збільшенні тривалості прийому рофлуміласту до 6 місяців і теоретично здатне гальмувати прогресування ремоделювання і фіброзу бронхів

ЛІТЕРАТУРА

1. Фещенко, Ю. И. Актуальные вопросы хронического обструктивного заболевания легких [Текст] / Ю. И. Фещенко // Укр. пульмон. журн. — 2010. — № 1. — С. 6.
2. Фещенко, Ю. И. Контроль над ХОЗЛ — возможен ли он сегодня? [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина, Т. А. Перцева // Здоров'я України. — Грудень 2010. — №1 (13). — С. 10–11.
3. Хаитов, В.А. Иммунология локального и системного воспаления [Текст] / В. А. Хаитов, Е. Ю. Гусев // Аллергология и иммунология. — 2001. — № 5. — С. 6–7.
4. Демьянов, А. В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике [Текст] / А. В. Демьянов, А. Ю. Котов, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. — 2003. — 2 (3). — С. 20–35.
5. Заяць, Л. М. Вплив діоксиду сірки на поверхневу активність сурфактанта легень та ультраструктуру альвеолоцитів II типу [Текст] / Л. М. Заяць // Фізіологічний журнал. — 2004. — Т. 50, №1. — С. 52–56.
6. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія".
7. Наказ МОЗ України № 3 від 6 січня 2011 р.
8. Особливості цитокінового профілю у хворих із загостренням ХОЗЛ на різних стадіях захворювання [Текст] / О. Р. Панасюкова [та ін.] // Укр. пульмон. журн. — 2011. — № 1. — 37–39.
9. Островський, М. М. Нові перспективи модифікації перебігу хронічного обструктивного захворювання легень: вплив тіотропію броміду на окремі патогенетичні ланки неоколлагенезу та локального імунного захисту бронхіального дерева [Текст] / М. М. Островський, М. О. Кулинич-Міськів // Укр. пульмон. журн. — 2009. — № 2. — С. 66–69.
10. Возианов, А. Ф. Цитокины: биологические и противоопухолевые свойства [Текст] / А. Ф. Возианов, А. К. Бутенко. — Київ: Наукова думка. — 1998. — 320 с.
11. Хем, А. Гистология / А. Хем, Д. Кормак. — Москва: Мир. — 1983. — Том 2. — с. 53–71.
12. Ross, R. Wound healing and collagen formation [Text] / R. Ross, N. B. Everett, R. Tyler // J. Cell Biol. — 1970. — Vol. 4. — P. 645.
13. Kefalides, N. A. Chemical properties of basement membranes [Text] / N. A. Kefalides // Intern. Rev. Exp. Pathol. — 1971. — Vol. 10(1). — P.17–20.
14. McKleroy, W. Always cleave up your mess: targeting collagen degradation to treat tissue fibrosis [Text] / W. McKleroy, T. H. Lee, K. Atabai // Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol. — 2013. — Vol. 304(11). — P.709–721.

REFERENCES

1. Feshchenko Yul, Yashina LA, Pertseva TA. *Kontrol nad KHOZL — vozmozhen li segodnya* (Actual issues of chronic obstructive pulmonary disease). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2010;No 1:6.
2. Feshchenko Yul, Yashina LA, Pertseva TA. *Kontrol nad KHOZL — vozmozhen li segodnya* (COPD control - whether it is possible today?) *Zdorovya Ukrainy*. 2010;No 1(13):10–11.
3. Khaitov VA, Gusev YeYu. *Immunologiya lokalnogo i sistemnogo vospaleniya* (Immunology of local and systemic inflammation). *Allergologiya i immunologiya*. 2001;No 5:6–7.
4. Demyanov AV, Kotov AYU, Simbirtsev AS. *Diagnosticheskaya tsennost issledovaniya urovney tsitokinov v klinicheskoy praktike* (The diagnostic value of the study of cytokine levels in clinical practice). *Tsitokiny i vospaleniye*. 2003;No 2(3):20–35.
5. Zayats LM. *Vplyv dioksydu sirky na poverkhnevu aktyvnist surfaktanta legen ta ultrastrukturu alveolotsitiv II typu* (Effect of sulfur dioxide on the surface activity of lung surfactant ultrastructure and alveolocyte type II). *Fiziologichnyy zhurnal*. 2004;No 50(1): 52–56.
6. *Ministerstvo okhorony zdorovya Ukrainy. Pro zatverdzhennya klinichnykh protokoliv nadannya medychnoy dopomogi za spetsialnistyu "Pulmonologiya". Nakaz № 128 vid 19.03.2007. Kyiv: Veles. 2007;146 s.* (Ministry of health of Ukraine. Approval of clinical protocols for provision of medical care. Decree # 128 dated 19.03.2007).
7. *Nakaz MOZ Ukrainy № 3 vid 06.01.2011* (Ministry of health of Ukraine decree # 3 from 06.01.2011).
8. Panasyukova OR, et al. *Osoblyvosti tsitokinovogo profilu u khvorykh iz zagostrennyam KHOZL na riznykh stadiyakh zakhvoryuvannya* (Cytokine profile in patients with acute exacerbation of COPD at different stages of the disease). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2011;No 1:37–39.
9. Ostrovskyy MM, Kulynych-Miskiv MO. *Novi perspektivy modyfikatsiyi perebigu khronichnogo obstruktyvnoho zakhvoryuvannya legen: vplyv tiotropiyu bromidu na okremi patogenetychni lanky neokolagenezu ta lokalnogo imunnogo zakhystu bronkhialnogo dereva* (New prospects of modifying of chronic obstructive pulmonary disease course: influence of tiotropium bromide to separate pathogenetic links of neocollagenesis and local immune defense of the bronchial tree). *Ukr. Pulmonol. Zhurnal*. 2009;No 2:66–69.
10. *Vozianov AF, Butenko AK. Tsitokiny: biologicheskyye i protivopukhlevyye svoystva* (Cytokines: biological and antitumor properties). Kyiv : Naukova dumka. 1998;320p.
11. Khem A, Kormak D. *Gistologiya* (Histology). Moscow : Mir. 1983;2:53–71.
12. Ross R, Everett NB, Tyler R. Wound healing and collagen formation. *J. Cell Biol*. 1970;4:645.
13. Kefalides NA. Chemical properties of basement membranes. *Intern. Rev. Exp. Pathol*. 1971;10(1):17–20.
14. McKleroy W, Lee TH, Atabai K. Always cleave up your mess: targeting collagen degradation to treat tissue fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol*. 2013;304(11):709–721.