

თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

*ბელნაწერის უფლებით*

მარიამ მაისურაძე

აზოტის ჟანგისა და ჟანგბადის თავისუფალი რადიკალების  
როლი სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე  
რესპირაციული ინფექციების დროს

14.00.36 - ალერგოლოგია და იმუნოლოგია

მედიცინის მეცნიერებათა კანდიდატის სამეცნიერო ხარისხის  
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი დისერტაციის

ა ვ ტ ო რ ე ფ ე რ ა ტ ი

თბილისი 2006



**Тбилисский государственный медицинский университет**

*На правах рукописи*

**Майсурадзе Мариам**

**РОЛЬ ОКИСИ АЗОТА И СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ  
КИСЛОРОДА ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ  
ИНФЕКЦИЯХ, ПРОТЕКАЮЩИХ  
С ОБСТРУКЦИЕЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

**14.00.36 - Аллергология и иммунология**

**А в т о р е ф е р а т**

**диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук**

**Тбилиси 2006**

Работа выполнена в лаборатории ЭПР Спектроскопии НИИ Экспериментальной и Клинической Медицины Тбилисского Государственного Медицинского Университета, в Институте Медицинской Биотехнологии АН Грузии,

Научные руководители: – Саникидзе Тамара  
доктор биологических наук, профессор.

Хочава

Манана

доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты : – Готуа Майя  
доктор медицинских наук, профессор.  
(14.00.36)

Георгий

– Гургенидзе

доктор медицинских наук, профессор  
(14.00.36)

Защита диссертации состоится \_\_\_\_\_ 2006г. в \_\_ ч. на заседании диссертационного совета m14.10.N5 Тбилисского государственного медицинского университета (0117, Тбилиси, пр. Важа-Пшавела 33).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тбилисского государственного медицинского университета (0160, Тбилиси, пр. Важа-Пшавела 29)

Автореферат разослан \_\_\_\_\_ 2006г.

Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор

Т. Чиковани

## ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

სადისერტაციო ნაშრომი ეძღვნება დაავადებათა ისეთ ჯგუფს როგორცაა მწვავე რესპირაციული ინფექციები, რომლებიც მნიშვნელოვან როლს ასრულებენ სასუნთქი გზების ობსტრუქციის პათოგენეზში

**ნაშრომის აქტუალობა:** სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე დაავადებების მატების ტენდენციასთან დაკავშირებით თანამედროვე მედიცინის ერთ-ერთ აქტუალურ პრობლემას წარმოადგენს დაავადებების მწვავე და ქრონიკული ფორმების პათოგენეზის საფუძვლების განსაზღვრა.

დღეისათვის, სასუნთქი გზების ობსტრუქცია განიხილება, როგორც, სასუნთქი გზების შევიწროება, რომელიც გამოწვეულია: 1-ანთებითი ცვლილებით, რომლისთვისაც დამახასიათებელია რესპირაციული ტრაქტის ლორწოვანის ინფილტრაცია, შეშუპება, აქედან გამომდინარე, სანათურის შევიწროება. 2-სასუნთქი გზების მუსკულატურის სპაზმით და დისკრინიით – სასუნთქი გზების სანათურში ლორწოს ჰიპერსეკრეციით და ლორწოს ევაკუაციის შეფერხებით. ანთების განვითარებაში, როგორც ვიცით, დიდი მნიშვნელობა ენიჭება აზოტისა და ჟანგბადის რეაქციულ ნაერთებს. მიუხედავად იმისა, რომ დღესდღეობით თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების შესწავლას ეთმობა მეცნიერების დიდი ყურადღება, პედიატრიაში, სასუნთქი გზების დაავადებების დროს, ოქსიდანტური და ანტიოქსიდანტური სისტემების როლი ნაკლებად არის შესწავლილი. საკითხის შესწავლის აუცილებლობას განაპირობებს ის ფაქტი, რომ ბრონქოობსტრუქციულ დაავადებების გამოწვევ მრავალფეროვან ფაქტორთა შორის წამყვანი ადგილი უკავია თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების გაძლიერებასა და ანტიოქსიდანტური უკმარისობის განვითარებას. ზემოთთქმულის გათვალისწინებით, სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს, მკურნალობის სქემაში ჩავრთეთ სამამულო წარმოების პრეპარატი პლაფერონ ლბ, რომელსაც აქვს მაღალი ანტიოქსიდანტური, მემბრანომასტაბილიზებელი, იმუნომამოღულირებელი თვისებები.

**კვლევის მიზანი:** კვლევის მიზანს შეადგენდა სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ორგანიზმის ჰომეოსტაზის რეგულაციაში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის (პრო- და ანტიოქსიდანტური სისტემების აქტივობის ცვლილების), აზოტის ჟანგის როლისა და პრეპერატ პლაფერონ ლბ-ს მოქმედების ზოგიერთი მოლეკულური მექანიზმების დადგენა. აღნიშნული მიზნის მისაღწევად დასახულ იქნა შემდეგი ამოცანები:

1. სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე (ობსტრუქციული ბრონქიტი, პნევმონია) მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ა) სისხლის ანტიოქსიდანტური სისტემის ფერმენტების (კატალაზას, სუპეროქსიდდისმუტაზას ცერულოპლაზმინის  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის) აქტივობის შესწავლა ბ) სისხლში თავისუფალრადიკალური ჟანგვის

პრომოტორების  $Mn^{2+}$  და  $Fe^{2+}$  იონების, რეაქციული ჟანგბადისა ( $O_2$ ), აზოტის ჟანგის (NO), აზოტის ჟანგის ჰემურ და არაჰემურ რკინასთან კომპლექსების (HbNO, FeSNO) შემცველობის განსაზღვრა

2. პლაფერონ ლბ-ს მოქმედების მექანიზმების შესწავლა სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ამისათვის განსაზღვრული იქნა აქსისხლის პრო- და ანტიოქსიდანტური სისტემების აქტივობის ცვლილების შესწავლა ბასისხლში რეაქციული ჟანგბადისა და აზოტის ნაერთების შემცველობის განსაზღვრა გ) პლაფერონ ლბ-ს ჰისტამინის  $H_1$  რეცეპტორების აქტივობაზე მოქმედების შესწავლა

**ნაშრომის სამეცნიერო სიახლე:** პირველადაა კომპლექსურად შესწავლილი ჟანგვითი პროცესების ცვლილების ხასიათი და მექანიზმები სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ნაჩვენებია რომ ამ დაავადებებისათვის დამახასიათებელია ორგანიზმში ჟანგვითი მეტაბოლიზმის ინტენსიფიკაცია, პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის დისბალანსის განვითარება ამ დაავადებების დროს ადგილი აქვს აზოტის ნაერთების გაძლიერებულ გენერაციას, აზოტის ჟანგის ჰემურ და არაჰემურ რკინასთან კომპლექსების წარმოქმნას, რაც განაპირობებს ორგანიზმში ჟანგვითი პროცესების მოდიფიკაციასა და ჰომეოსტაზის დარღვევას.

ნაჩვენებია პლაფერონ ლბ-ს სამკურნალო ეფექტის ზოგიერთი მოლეკულური მექანიზმები სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე რესპირაციული ინფექციების დროს მკურნალობის სქემაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვა ხელს უწყობს პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის ბალანსის აღდგენას, აზოტის ჟანგისა და რეაქტიული ჟანგბადის წარმოქმნის ინტენსივობის შემცირებასა და აზოტის ჟანგის მეტაბოლიზმის ნორმალიზებას ნაჩვენებია, პლაფერონ ლბ-ს ადრენერგული რეცეპტორების აქტივობაზე მაკორეგირებელი და ჰისტამინის  $H_1$  რეცეპტორებზე დამთრგუნველი მოქმედება

**ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება:** სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ჟანგვითი პროცესების, აზოტის ჟანგისა და მისი ნაერთების მეტაბოლიზმის, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების შესწავლისას გამოვლენილ იქნა მეტაბოლიზმის დარღვევის საკვანძო რგოლები განხილულ იქნა ბრონქოობსტრუქციული დაავადებების პათოგენეზური მკურნალობის სხვადასხვა გზები და მკურნალობის სქემაში ანტიოქსიდანტური იმუნომამოდილირებელი მემბრანომასტიმულირებელი თვისებების მქონე პრეპარატის პლაფერონ ლბ-ს შესაძლო გამოყენება

**ნაშრომის აპრობაცია** კვლევის ძირითადი შედეგები მოხმენილია საქართველოს მეცნიერებათა აკადემიის სამედიცინო ბიოტექნოლოგიის ინსტიტუტის საბჭოს სხდომებზე. დისერტაციის აპრობაცია ჩატარდა ამავე

ინსტიტუტის ბიოტექნოლოგიისა და იმუნოლოგიის განყოფილებების გაფართოებულ სხდომაზე 2005 წლის 14 აპრილს (ოქმი N1).

**პუბლიკაციები:** დისერტაციის მასალებზე გამოქვეყნებულია სამი სამეცნიერო ნაშრომი რეცენზირებად ჟურნალებში.

**დისერტაციის მოცულობა და სტრუქტურა:** დისერტაცია შედგება: შესავლის, სამი თავისა და დასკვნითი ნაწილისაგან და მოიცავს 120 გვერდს. ნაშრომს დართული აქვს გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა; ილუსტრირებულია 8 დიაგრამითა და 10 ცხრილით.

### **კვლევის მასალა და მეთოდები:**

კვლევები ჩატარდა სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციებით დაავადებულ 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებზე, რომლებსაც უტარდებოდა მკურნალობა ბავშვთა ინფექციურ-კლინიკურ საავადმყოფოში.

კვლევაში ჩართული იყო 70 პაციენტი. დიაგნოზი დასმულ იქნა კლინიკური მონაცემების საფუძველზე. მათგან, ობსტრუქციული ბრონქიტი-აღენიშნებოდა-31 პაციენტს, პნევმონია- 39 ბავშვს. სტაციონარში პაციენტებს უტარდებოდათ საყოველთაოდ მიღებული ტრადიციული თერაპია. ობსტრუქციული ბრონქიტის დროს გამოყენებულ იქნა ბრონქოდილატატორები- $\beta$ -ადრენომიმეტიკები, ძირითადად სალბუტამოლი; სასუნთქი გზების დამატენიანებელი და ნახველის გამათხვეადებელი საშუალებები, ანტიჰისტამინური პრეპარატები; პნევმონიების დროს ვიყენებდით, ძირითადად, მე-3 თაობის ცეფალოსპორინებს.

ვინაიდან, რესპირაციული ინფექციების, კერძოდ, ობსტრუქციული ბრონქიტისა და პნევმონიის დროს ხშირად და მძიმედ გამოხატულია სუნთქვის უკმარისობა, სხვადასხვა ხარისხით, და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების ინაქტივაცია, სტაციონარში ზემოთაღნიშნულ მკურნალობასთან ერთად გამოყენებულ იქნა სამამულო წარმოების პრეპარატი პლაფერონ-ლბ, რომელიც ხასიათდება მაღალი ანტიოქსიდანტური, მემბრანომასტაბილიზებელი, იმუნომამოძღვლირებელი თვისებებით. შესაბამისად, მკურნალობის მიხედვით გამოიყო ორი ჯგუფი: I(შედარების) ჯგუფში გაერთიანებულ ბავშვებს უტარდებოდათ ტრადიციული მკურნალობა (36 ბავშვი);აქედან, ობსტრუქციული ბრონქიტი აღენიშნებოდა 16 პაციენტს, პნევმონია-20-ს. II (ძირითადი) ჯგუფის ბავშვები (34 ბავშვი), აქედან, 15-ს აღენიშნებოდა ობსტრუქციული ბრონქიტი, 19-ს პნევმონია, ზემოთჩამოთვლილ პრეპერატებთან ერთად იღებდნენ პლაფერონ ლბ-ს 1 ამპულა (2NU-1,6მგ ცილა) დღის განმავლობაში პერ ოს, ხანგრძლივობით ობსტრუქციული ბრონქიტის დროს 5 დღე, პნევმონიის შემთხვევაში -7 დღე.

პაციენტებს საფუძვლიანი კლინიკო-ლაბორატორიულ გამოკვლევებთან ერთად უტარდებოდათ კვლევები სისხლის ანტიოქსიდანტური სისტემის ფერმენტებისა და თავისუფალი ჟანგვის პრომოტორების განსაზღვრის მიზნით. აღნიშნული კვლევები ჩატარდა მხოლოდ 50 პაციენტს. I ჯგუფიდან 26 ბავშვს, აქედან ობსტრუქციული ბრონქიტით დაავადებული იყო 13, პნევმონითაც-13. II ჯგუფიდან, სადაც ტრადიციულ მკურნალობასთან ერთად ემლეოდა პლაფერონი ლბ, კვლევები სისხლის ანტიოქსიდანტური სისტემის ფერმენტებისა და თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პრომოტორების განსაზღვრის მიზნით, ჩატარდა მხოლოდ 24 პაციენტს, აქედან 11-ს აღნიშნებოდა ობსტრუქციული ბრონქიტი, 13-ს პნევმონია.

სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების: კატალაზას (სისხლში), სუპეროქსიდდისმუტაზას (ერთროციტალურ მასაში) განსაზღვრა ხდებოდა სპექტროფოტომეტრული მეთოდით სპექტროფოტომეტრ CF-46 (JOMO)-ზე. ცერულოპლაზმინისა და  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის განსაზღვრა-ეპრ სპექტროსკოპიის მეთოდით. თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსივობას ვსაზღვრავდით სისხლში აზოტის ჟანგის- $NO^{\cdot}$ , სუპეროქსიდრადიკალების- $O_2^{\cdot-}$ ,  $Mn^{2+}$  და  $Fe^{2+}$  იონების, მეტჰემოგლობინის შემცველობის მიხედვით. კვლევები ტარდებოდა ელექტრონული პარამაგნიტური რეზონანსის მეთოდით. ეპრ სპექტრები რეგისტრირდებოდა რადიოსპექტრომეტრ P3-1307 თხევადი აზოტის ტემპერატურაზე კვარცის დიუარის გამოყენებით. სისხლში თავისუფალი  $NO$ -სა და  $O_2$  განსაზღვრის მიზნით ვიყენებდით სპინ-ხაფანგებს: დიეთილდიოთიოკარბამატს (DETC) და დიმეთილ-1-პროლინ-N-ოქსიდს DMPO (SIGMA).

პლაფერონ ლბ-ს მაინჰიბირებელი მოქმედება ჰისტამინის  $H_1$  რეცეპტორებზე შესწავლილი იქნა რადიოიმუნოლოგიური მეთოდით. კვლევისთვის აღებული იქნა ვირთაგვების თავის ტვინის ქერქი. გამოყენებული იქნა რადიოაქტიური ნივთიერება  $[^3H]$ - პირილამინი. პლაფერონ ლბ მიერ  $H_1$  რეცეპტორების ბლოკირების ხარისხი ფასდებოდა, რადიომეტრულად, სინცილაციური აფეთქებების რაოდენობის მიხედვით.

## საკუთარი გამოკვლევების შედეგები

### 1. კლინიკური დახასიათება

ობსტრუქციული ბრონქიტის დროს ბრონქოობსტრუქციის სიმძიმე ფასდებოდა შემდეგი კლინიკური ნიშნების გათვალისწინებით: ციანოზი, სუნთქვის სიხშირე, ექსპირატორული ხმიანობა(მსტვინავი სუნთქვა). სუნთქვის აქტში დამხმარე კუნთების მონაწილეობა, ცნს-ის მდგომარეობა.



პნევმონიის სადიაგნოსტიკოდ ჯანდაცვის საერთაშორისო ორგანიზაციის რეკომენდაციით ყველაზე უტყუარია შემდეგი სიმპტომები ხველა, დამხმარე კუნთების მონაწილეობა სუნთქვის აქტში, სუნთქვის სიხშირე 50-ზე მეტი წუთში ( 1 წლის ზევით 40 და მეტი) ზემოთ აღნიშნულის გარდა, ობიექტურად ყურადღებას იქცევს ფილტვის ქსოვილში ლოკალური ხასიათის ცვლილებები.

კლინიკურმა დაკვირვებებმა გვიჩვენა, რომ ორივე ჯგუფში გაერთიანებულ პაციენტთა დაავადების ნიშნები და მაჩვენებლები ერთმანეთისაგან არ განსხვავდება. სტაციონარში, ყველა ავადმყოფი ხვდებოდა დაავადების საშუალო სიმძიმით მიმდინარეობის დროს. ობსტრუქციული ბრონქიტის დროს კლინიკური სიმპტომების გამოვლინების ხანგრძლივობის ანალიზის მიხედვით დადგენილ იქნა რომ ჯგუფში სადაც გამოყენებულ იქნა ბაზისურ თერაპიასთან ერთად პლავერონ ლბ ობსტრუქციული ბრონქიტისათვის დამახასიათებელი ყველა კლინიკური სიმპტომის გამოვლინების ხანგრძლივობა (დღეებში) სტატისტიკურად სარწმუნოდ ხანმოკლეა, გარდა ქოშინისა, ვიდრე ჯგუფში სადაც გამოყენებულ იქნა მხოლოდ ბაზისური თერაპია ( $p < 0,05$ ), გარდა ქოშინისა. (ცხრილი 1).

სუნთქვითი უკმარისობის კლინიკისათვის დამახასიათებელი ნიშნების სტატისტიკური გაუმჯობესება გამოვლინდა, აგრეთვე პნევმონიის დროს (ცხრილი 2)

### ცხრილი 1

კლინიკური სიმპტომების გამოვლინების ხანგრძლივობა (დღეებში) 1-5 წლამდე ბავშვებში ობსტრუქციული ბრონქიტის დროს ჩატარებული მკურნალობის მიხედვით

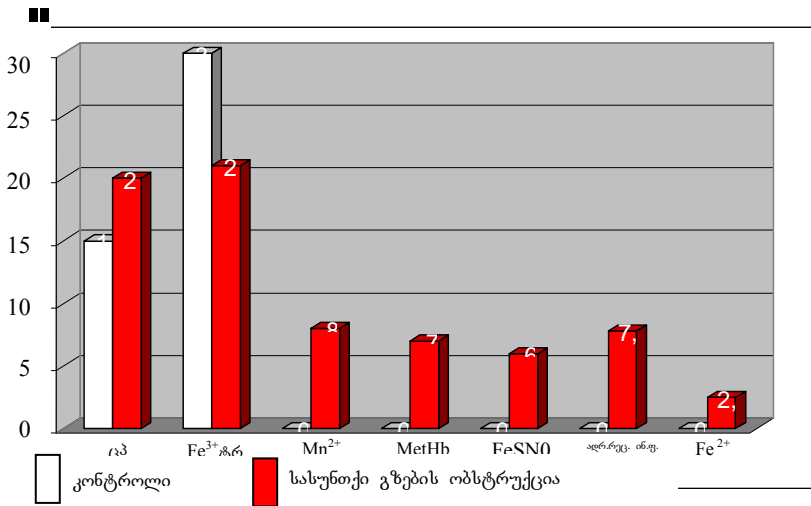
სიმპტომები	მკურნალობა ტრადიციული მეთოდით	მკურნალობა ტრადიციული მეთოდი+ პლავერონი ლბ	P<0,05
ციანოზი	2,95 ± 0,25	2,22 ± 0,2	<0,05
ქოშინი	4,0 ± 0,35	3,1 ± 0,58	>0,1
სუნთქვაში დამხმარე კუნთების მონაწილეობა	3,0 ± 0,19	2,12 ± 0,11	<0,002
მსტვინავი სუნთქვა	3,9 ± 0,20	2,6 ± 0,13	<0,001

კლინიკური სიმპტომების გამოვლინების ხანგრძლივობა (დღეებში)  
 1-5 წლამდე ბავშვებში პნევმონიის დროს  
 ჩატარებული მკურნალობის მიხედვით

სიმპტომები	მკურნალობა ტრადიციული მეთოდით	მკურნალობა ტრადიციული მეთოდი+ პლაფერონი ლბ	P<0,05
ციანოზი	4,1 ±0,20	3,0 ±0,30	<0,01
ქოშინი	4,85±0,20	3,01 ± 0,12	<0,001
სუნთქვაში დამხმარე კუნთების მონაწილეობა	4,8 ± 0,37	3,01± 0,27	<0,002
ტემპერატურა	3,45± 0,06	3,25± 0,05	<0,02

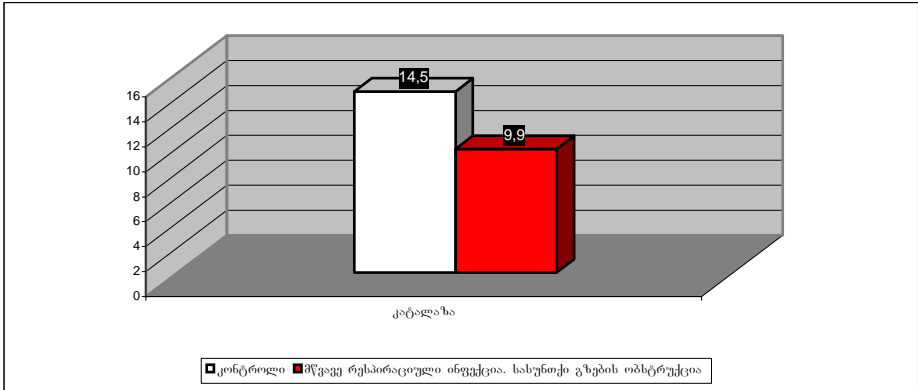
**2. სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები 1-დან 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს** ჯანმრთელი ბავშვების სისხლში რეგისტრირდება დაჟანგული ცერულოპლაზმინისა და  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის ეპრ სიგნალები. მმწვავე რესპირაციული ინფექციებით გამოწვეული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს, სისხლში დაჟანგული ცერულოპლაზმინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 13,7%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით ( $p<0,001$ ).  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა კი კონტროლთან შედარებით მცირდება 30%-ით ( $p<0,001$ ). სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ბავშვების სისხლში ვლინდება, აგრეთვე,  $Mn^{2+}$  –შემცველი დაბალმოლეკულური კომპლექსების, აზოტის ჟანგის არაჰემურ რკინასთან კომპლექსების ( $FeSNO$ ), მეტჰემოგლობინისა და თავისუფალი რკინის იონების  $Fe^{2+}$ , სისხლის ფორმიანი ელემენტების (ერიტროციტებისა და ლეიკოციტების) მემბრანებზე განლაგებულ ადრენორეცეპტორების ინაქტივირებული მდგომარეობისთვის დამახასიათებელი ეპრ სიგნალები (დიაგრამა 1).

დიაგრამა 1  
 სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის  
 ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე  
 რესპირაციული ინფექციის დროს.



**3. სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს** სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს კატალაზას აქტივობა მცირდება და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 83%-ს. სოდ-ის აქტივობა, აგრეთვე მცირდება საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით. ჩვენს მიერ გამოვლენილი კატალაზისა და სოდ-ის აქტივობის მკვეთრი შემცირება ორგანიზმის ანტიოქსიდანტური დაცვის უკმარისობაზე მეტყველებს (დიაგრამა 2; 3).

კატალაზას აქტივობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს



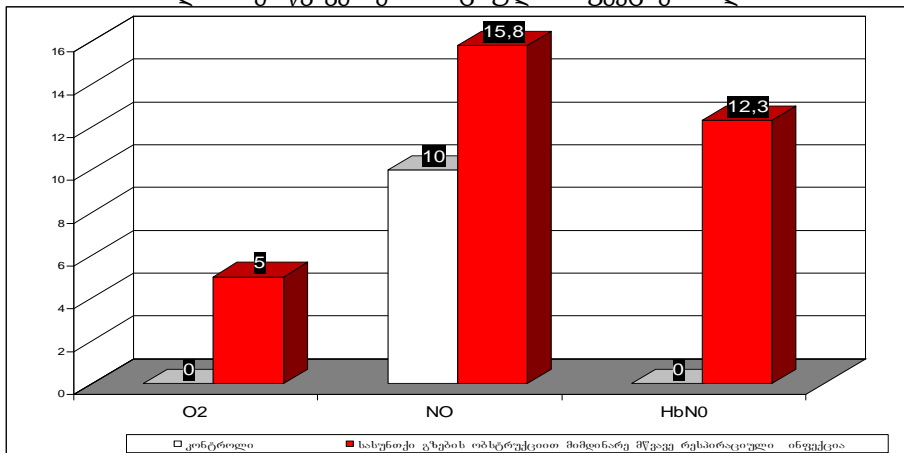
**4. სისხლში აზოტისა და ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების შემცველობის ცვლილება 1-დან 5-წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს** სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს სისხლის ეპრ სპექტრში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა 58%-ით იზრდება საკონტროლო მაჩვენებლებთან შედარებით. ამ დროს სისხლში გროვდება ჟანგბადის რეაქციული ფორმები, რაზედაც სპინმონიშული სუპეროქსიდრადიკალების (DMPO-OOH-ადუქტის) კვარტეტული ეპრ სიგნალის გამოჩენა მეტყველებს. მწვავე რესპირაციული ინფექციების ფონზე განვითარებული სასუნთქი გზების (ობსტრუქციული ბრონქიტი, პნევმონია) ობსტრუქციის დროს სისხლის ეპრ სპექტრში ვლინდება, აგრეთვე, ნიტროლიზირებული ჰემოგლობინის (HbNO) ეპრ სიგნალი. ჩვენი კვლევის შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ რესპირაციულ ინფექციებთან ასოცირებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს, ბავშვების ორგანიზმში მიმდინარეობს რეაქციული ჟანგბადისა და აზოტის ჟანგის გაძლიერებული წარმოქმნა, რაც ანტიოქსიდანტური ფერმენტების კატალაზისა და სოდ-ის ) ინაქტივაციის პირობებში ოქსიგენური და ნიტროგენური სტრესის განვითარებას განაპირობებს. უკანასკნელისათვის კი დამახასიათებელია პეროქსინიტრიტის გაძლიერებული პროდუქცია.

აქვე უნდა აღინიშნოს, რომ ბრონქული ობსტრუქციის პროგრესირება ორგანიზმში ჰიპოქსიის განვითარებასა და დეოქსიჰემოგლობინის

დაგროვებას უწყობს ხელს. ეს უკანასკნელი კი ჭარბი NO-ს არსებობისას ხელს უწყობს HbNO კომპლექსების წარმოქმნას, რომლებიც დაფიქსირებულ იქნა, ჩვენს მიერ გამოკვლეული ბავშვების სისხლის ეკრ სპექტრში. ნიტროზოჰემოგლობინის დაგროვება სისხლში, თავის მხრივ, ჰემოგლობინის მიერ ჟანგბადის სატრანსპორტო ფუნქციის დაქვეითებასა და ქსოვილოვანი ჰიპოქსიის განვითარებას განაპირობებს ანუ იკვრება პათოლოგიური პროცესების მანკიერი წრე (დიაგრამა 4).

დიაგრამა 4

სისხლში აზოტის ჟანგისა და სუპეროქსიდრადიკალის (O<sub>2</sub>) შემცველობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს



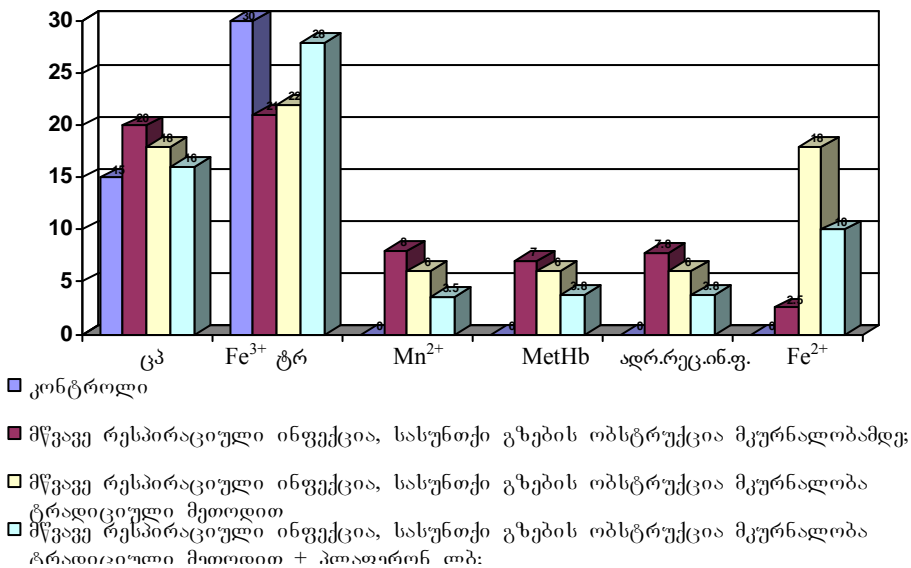
**5. სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები 1-დან 5-წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების პლაფერონ ლბ-ით მკურნალობის დროს.** დიაგრამაზე 5 მოყვანილია სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები რესპირაციულ ინფექციებთან ასოცირებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის ტრადიციული სქემით მკურნალობისას და მკურნალობაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვის შემდეგ. როგორც, მოყვანილი მონაცემებიდან ჩანს, მწვავე რესპირაციული ინფექციებისას სასუნთქი გზების ობსტრუქციის ტრადიციული მკურნალობის დროს სისხლის ეკრ სპექტრში დაჟანგული ცელულოპლაზმინის ეკრ სიგნალის ინტენსივობა მცირდება მხოლოდ 10%-ით საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლის 120%-ს. ამ დროს Fe<sup>3+</sup> ტრანსფერინის ეკრ სიგნალის ინტენსივობა თითქმის არ იცვლება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით. ტრადიციული მკურნალობის ფონზე Mn<sup>2+</sup> იონების დაბალმოლეკულური კომპლექსების შემცველი ეკრ სიგნალი 25%-ით, ხოლო Fe<sup>2+</sup> იონების ამსახველი სიგნალი 25%-ით მცირდება საწყის

მაჩვენებლებთან შედარებით. სასუნთქი გზების ინფექციებით გამოწვეული რესპირაციული ტრაქტის ობსტრუქციის ტრადიციული მეთოდებით მკურნალობისას სისხლის ეპრ სპექტრში მეტჰემოგლობინის 29%-ით, ხოლო ადრენორეცეპტორების ინაქტივირებული ფორმისათვის დამახასიათებელი ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 23%-ით მცირდება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით.

მკურნალობის სქემაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვისას დაქანგული ცერულოპლაზმინის ეპრ სიგნალი 20%-ით მცირდება, ხოლო  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობა 33%-ით იზრდება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით და უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს. ამ დროს სისხლის ეპრ სპექტრში  $Mn^{2+}$  და  $Fe^{2+}$  იონების ამსახველი ეპრ სიგნალების ინტენსივობა საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით მცირდება, შესაბამისად 42% და 60%-ით. მეტჰემოგლობინის ეპრ სიგნალი 50%-ით მცირდება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით, ხოლო ადრენორეცეპტორების ინაქტივირებული მდგომარეობისათვის დამახასიათებელი ეპრ სიგნალის ინტენსივობა შეადგენს საწყისი მაჩვენებლების 40%-ს (დიაგრამა 5).

დიაგრამა 5

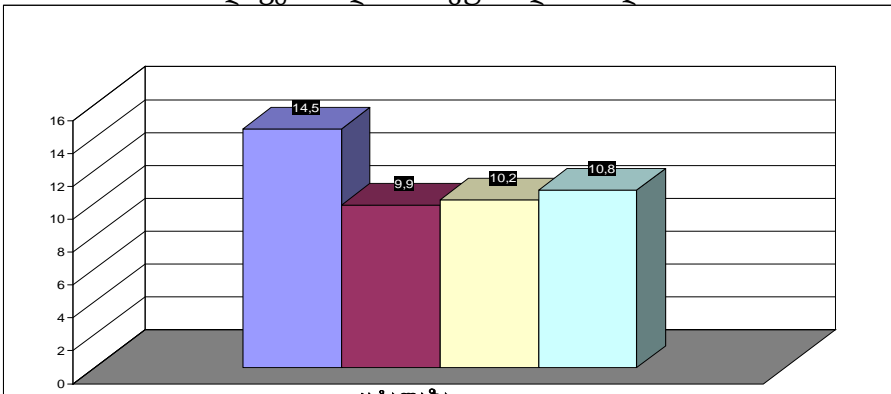
სისხლის პარამაგნიტური ცენტრების ცვლილებები 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის ფონზე



6. სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების აქტივობის ცვლილება 1-5 წლის ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის დროს. მწვავე რესპირაციული ინფექციებით გამოწვეული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის ტრადიციული მეთოდით მკურნალობისას კატალაზას აქტივობა არ იცვლება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით, ხოლო სოდ-ის აქტივობა 12%-ით იზრდება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით. კკატალაზას აქტივობა, აგრეთვე არ იცვლება მკურნალობის პროცესში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვისას. ამ დროს სოდ-ის აქტივობა 41%-ით იზრდება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით და შეადგენს საკონტროლო მაჩვენებლების 72%-ს (დიაგრამა 6, 7).

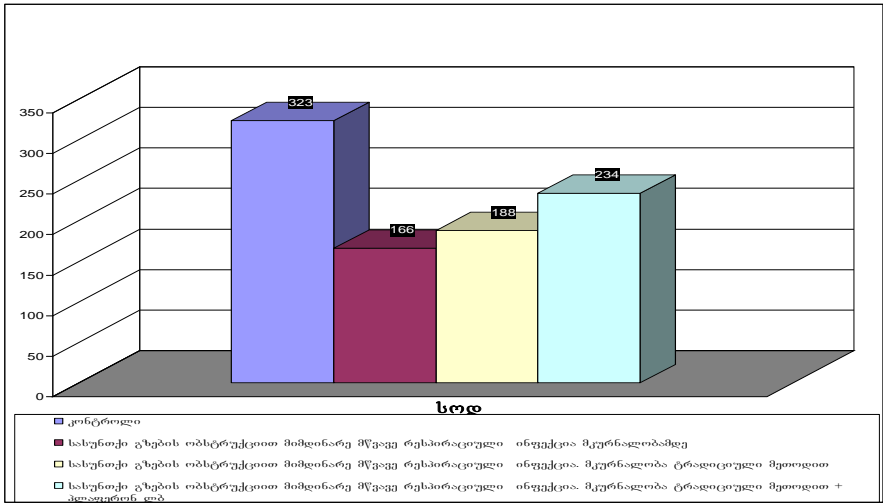
დიაგრამა 6

კატალაზას აქტივობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციის პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის დროს



დიაგრამა 7

სუპეროქსიდდისმუტაზის აქტივობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციის პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის დროს



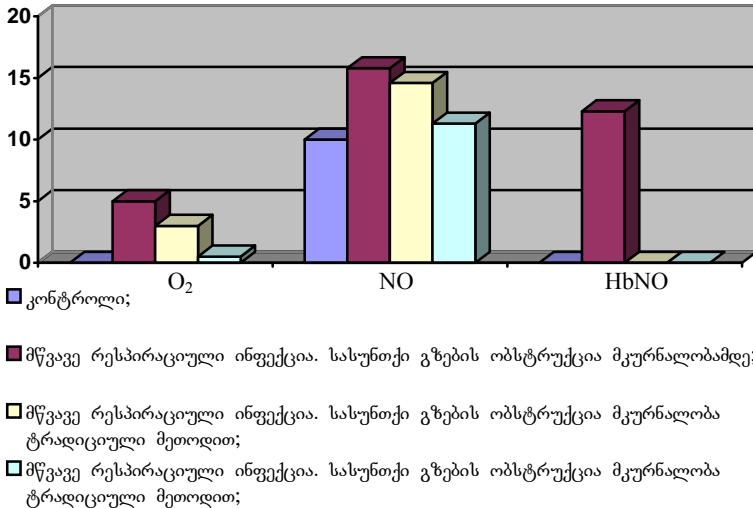
**7. სისხლში აზოტისა და ქანგბადის რეაქციული ნაერთების შემცველობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში მწვავე რესპირაციული ინფექციებით გამოწვეული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის ფონზე.** რესპირაციული ინფექციებით გამოწვეული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს, ტრადიციული მეთოდებით მკურნალობისას, სისხლში თავისუფალი აზოტის ქანგის შემცველობა სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ იცვლება საწყის მაჩვენებლებთან შედარებით. ხოლო ნიტროლიზირებული ჰემოგლობინის ეპრ სიგნალი არ ვლინდება.

ტრადიციული მკურნალობის ჩატარების შემდეგ სისხლში სუპეროქსიდრადიკალების შემცველობა მცირდება და შეადგენს საწყისი მაჩვენებლების 60%. ტრადიციულ მკურნალობის სქემაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვისას სისხლის ეპრ სპექტრში თავისუფალი აზოტის ქანგის შემცველობა მკვეთრად მცირდება და უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებლების დონეს, ნიტროლიზირებული ჰემოგლობინის ეპრ სიგნალი საერთოდ არ ვლინდება, ხოლო რეაქციული ქანგბადის შემცველობა მკვეთრად მცირდება. მიღებული შედეგების საფუძველზე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ სასუნთქი გზების ინფექციებთან დაკავშირებული რესპირაციული ტრაქტის ობსტრუქციის ტრადიციული მეთოდით მკურნალობისას ნიტროლიზირებული ჰემოგლობინის შემცველობის



მკვეთრი შემცირება (გაქრობა), სისხლის ეპრ სპექტრში თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობის უცვლელობის ფონზე, ამ ნაერთის წარმოქმნის საერთო ინტენსივობის დაქვეითებაზე, დეზოქსიჰემოგლობინის შემცველობის შემცირებასა და ორგანიზმში ჰიპოქსიის დაქვეითებაზე მეტყველებს. ამავე დროს, ორგანიზმში, მაინც, ინტენსიურად მიმდინარეობს თავისუფალრადიკალური K-ჟანგვითი პროცესები, რაზედაც სუპეროქსიდრადიკალების ინტენსიური ეპრ სიგნალი მიუთითებს, თუმცა, გაცილებით დაბალი ინტენსივობით, ვიდრე მკურნალობის დაწყებამდე. შეს უკანასკნელი კი დაავადების შეუქცევადობისა და ავადმყოფთა მდგომარეობის დამძიმების მუდმივ საშიშროებას განაპირობებს. ჩვენი კვლევებიდან გამომდინარე, მკურნალობის სქემაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვისას სისხლის ეპრ სპექტრში ნიტროლიზირებული ჰემოგლობინის ეპრ სიგნალის გაქრობასთან ერთად მკვეთრად მცირდება თავისუფალი აზოტის ჟანგის შემცველობა და უახლოვდება ჯანმრთელი ბავშვებისათვის დამახასიათებელ დონეს. ამ დროს სუპეროქსიდრადიკალების შემცველობა, აგრეთვე, მნიშვნელოვნად მცირდება. კვლევის მიღებული შედეგების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის ფონზე ავადმყოფი ბავშვების ორგანიზმში მნიშვნელოვნად მცირდება ჟანგბადისა და აზოტის რეაქციული ნაერთების წარმოქმნის ინტენსივობა, რაც ორგანიზმის რედოქს სტატუსის სტაბილიზაციას უზრუნველყოფს და ხელს უწყობს პაციენტების საბოლოო გაჯანსაღებას (დიაგრამა 8).

სისხლში აზოტისა და ჟანგბადის რეაქტიული ნაერთების შემცველობის ცვლილება 1-5 წლამდე ასაკის ბავშვებში სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის ფონზე



მამასადაამე, მიღებული შედეგებიდან გამომდინარეობს, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების მკურნალობის სქემაში პლაფერონ ლბ-ს ჩართვა ხელს უწყობს სისხლის პროოქსიდანტური სისტემის აქტივობის მნიშვნელოვან დაქვეითებას და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების გააქტივებას.

**8. პლაფერონ ლბ-ს ჰისტამინის H<sub>1</sub> რეცეპტორების აქტივობაზე ზემოქმედების შესწავლა** რადიოიმუნოლოგიური კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ პლაფერონ ლბ-ს გააჩნია ჰისტამინის რეცეპტორების აქტივობაზე შესაძლო მოქმედების უნარი. კვლევები ჩატარებულ იქნა პლაფერონ ლბ-ს სხვადასხვა სერიებზე. შევაჯამეთ რა სხვადასხვა ექსპერიმენტების შედეგები შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ პლაფერონ ლბ (47+ 12%-ით ) აინჰიბირებს ჰისტამინის რეცეპტორების აქტივობას (ცხრილი 3).

პლაფერონ ლბ-ს მოქმედება ვირთაგვების თავის ტვინის ქერქის  
ჰისტამინი H<sub>1</sub> რეცეპტორებზე

	ინჰიბირების :
Plaferonum N01-001 Ser:02.02.99.	62
Plaferonum2MH LOT:01.04.2001.	29
Plaferonum pro injectionibar Ser:01.06.96.	41

### მიღებული შედეგების განხილვა

სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე დაავადებების განვითარებასა და მიმდინარეობაში დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ანთებით ცვლილებებს. უკანასკნელი განაპირობებს სასუნთქი გზების ჰიპერრეაქტიულობის განვითარებასა და კორელირებს დაავადების სიმძიმესთან (Aizawa H. 1998). აქედან გამომდინარე, ბრონქო-ობსტრუქციული დაავადებების მენეჯმენტის საკვანძო კონცეფცია ფოკუსირდება სასუნთქი გზების ანთებითი ცვლილებების მარკერების გამოვლინებაში. სასუნთქი გზების დაავადებების დროს ანთების უჯრედების აქტივაცია და ანთებითი პროცესების განვითარება იწვევს რესპირაციულ აფეთქებას, ჟანგბადისა და აზოტის რეაქციული ნაერთების გაძლიერებული წარმოქმნით. შესაბამისად, სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს (ობსტრუქციული ბრონქიტი, პნევმონია) მეტად საყურადღებოა, ჟანგბადისა და აზოტის თავისუფალი რადიკალების მეტაბოლიზმისა და ორგანიზმის რედოქს სტატუსის ცვლილებების შესწავლა.

ჩვენს მიერ დადგენილ იქნა, რომ მწვავე რესპირაციული ინფექციების ფონზე განვითარებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს ორგანიზმში ადგილი აქვს თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ინტენსიფიკაციას, რაც ვლინდება პაციენტთა სისხლში რეაქციული ჟანგბადის(O<sub>2</sub>) ნაერთებისა და თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პრომოტორების Mn<sup>2+</sup> და Fe<sup>2+</sup> იონების გამოჩენით.

სისხლის პროოქსიდანტური სისტემის გააქტივება მიმდინარეობს ანტიოქსიდანტური დაცვის სისტემის ფერმენტების ინაქტივაციის ფონზე. მწვავე რესპირაციული ინფექციების ფონზე განვითარებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციების დროს, ადგილი აქვს სისხლის კატალაზასა, სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობის დაქვეითებას, ცერულოპლაზმინის ინაქტივაციას, რაც მისი დაჟანგული ფორმის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის მომატებით ვლინდება.

სუპეროქსიდდისმუტაზას მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ბრონქოპულმონარული დაავადებების პათოგენეზში. ზოგიერთი ავტორის აზრით (Rodney J. et all 1999 ), სწორედ სოდ განსაზღვრავს სასუნთქი გზების ქსოვილების ტოლერანტობას ოქსიდანტური სტრესის მიმართ. უკანასკნელი განპირობებულია სუპეროქსიდრადიკალების (O<sub>2</sub><sup>-</sup>)

დამრთავუნველი მოქმედებით წყალბადის ზეჟანგის გამანიტრალეზელ ფერმენტებზე – კატალაზასა და გლუტათიონპეროქსიდაზაზე.

ანტიოქსიდანტური აქტივობის გარდა ცერულოპლაზმინი ხასიათდება ფეროქსიდაზული აქტივობით. (Gutteridzi A. 1983. Lovstael R. 1981). რის გამოც სისხლის შრატის რკინის იონების მოცილებასა და მათ აპოტრანსფერინთან მიერთებას უზრუნველყოფს. აპოტრანსფერინის მიერ  $Fe^{2+}$  იონების მიერთების უნარი ამ სატრანსპორტო ცილების ანტიოქსიდანტურ მოქმედებას განაპირობებს. როგორც ჩანს, სასუნთქი გზების მწვავე ინფექციებთან დაკავშირებული ბრონქული ობსტრუქციების განვითარებისას ანტიოქსიდანტურ აქტივობასთან ერთად ქვეითდება ცერულოპლაზმინის ფეროქსიდაზული აქტივობაც, რაც სისხლში  $Fe^{2+}$  იონების დაგროვებით და  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის შემცველობის შემცირებით ვლინდება.

ორგანიზმში არსებობს თავისუფალი რკინის იონების ( $Fe^{2+}$ ) წარმოქმნის რამოდენიმე წყარო. I –  $FeS$ -შემცველი ცილები, II- ჰემოლიზური ერთროციტები. III- ფერიტინი, IV-  $Fe^{3+}$  ტრანსფერინის ალდგენითი გარდაქმნა ( $Fe^{3+} \rightleftharpoons Fe^{2+}$  აპოტრანსფერინი). რკინის იონები ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების წარმოქმნელი ფენტონისა და ჰაბერ-ვეისის რეაქციების აუცილებელი თანამონაწილენი არიან. მათი დაგროვება სისხლში ორგანიზმის თავისუფალრადიკალური ჟანგვის პროცესების ინტენსიფიკაციის მუდმივ საშიშროებას განაპირობებს.

$Fe^{3+}$ -ტრანსფერინი - რკინის გადამტანი ცილაა. იგი ამარაგებს სისხლმზად ორგანოებს (ძვლის ტვინს) რკინით, ანუ ერთრო- და ჰემოპოეზის აქტიური თანამონაწილეა. ჩვენს მიერ მიღებული  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის ეპრ სიგნალის ინტენსივობის მკვეთრი შემცირება მწვავე რესპირაციული ინფექციების ფონზე მიმდინარე სასუნთქი გზების ობსტრუქციების დროს, როგორც უკვე აღვნიშნეთ, განპირობებული უნდა იყოს ცერულოპლაზმინის ფეროქსიდაზული აქტივობის დაქვეითებით, რაც პროლიფერაციული პროცესების, ჰემო- და ერთროპოეზის ინტენსივობის დაქვეითებას განაპირობებს და ორგანიზმში ჰიპოქსიის განვითარების ერთ-ერთ ხელშემწყობ ფაქტორს წარმოადგენს.

მწვავე რესპირაციული ინფექციების ფონზე განვითარებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს სისხლის ეპრ სპექტრში ვლინდება, აგრეთვე,  $Mn^{2+}$  იონების ინტენსიური ეპრ სიგნალი.  $Mn^{2+}$  იონების ძირითად წყაროს დესტრუქციული (დაზიანებელი) მემბრანები წარმოადგენდნენ; ამ იონების გამოთავისუფლება შესაძლებელია, აგრეთვე მიტოქონდრიული სუპეროქსიდისმუტაზას M ინაქტივაციის დროს. თავის მხრივ  $Mn^{2+}$  იონები სხვა ცვალებადვალენტოვანი იონების მსგავსად თავისუფალრადიკალური G ჟანგვის მძლავრი პრომოტორები არიან.

მაშასადამე, მიღებული შედეგების ანალიზის საფუძველზე შეგვიძლია გავაკეთოთ დასკვნა, რომ მწვავე რესპირაციულ ინფექციებთან დაკავშირებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს ორგანიზმში ადგილი აქვს პრო- და ანტიოქსიდანტურს სისტემებს შორის დისბალანსის

განვითარებას, რაც ვლინდება ჟანგბადის რეაქციული ნაერთების ( $O_2^-$ ) წარმოქმნით და სისხლის ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (სოდ-ის, კატალაზას, ცერულოპლაზმინის,  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის) აქტივობის შემცირებით.

დღესდღეობით, ექვს არ იწვევს NO-ს მნიშვნელოვანი როლი სასუნთქი გზების ფუნქციონირებაში. ნიგოO ასრულებს ნეიროტრანსმიტერის როლს; მონაწილეობს სასუნთქი გზების გლუვი მუსკულატურის ტონუსის რეგულაციაში, არეგულირებს სისხლძარღვების რეაქციულობასა და შესაბამისად, სისხლის წნევას, არეგულირებს აირთა ცვლასა და სისხლის მიმოქცევის ინტენსივობას სასუნთქი გზების ქსოვილებში, მუკოცილიარულ ტრანსპორტს, ანუ, წარმოადგენს ანთების ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს მედიატორს (Langry J. S. Eidelman D. 2001). ლიტერატურაში არსებობს მონაცემები ამოსუნთქულ ჰაერში აზოტის ჟანგის მომატების შესახებ სხვადასხვა ბრონქოპულმონური დაავადებებისა და, განსაკუთრებით ბრონქული ასთმის დროს. ნაჩვენებია, რომ ამოსუნთქულ ჰაერში, ბრონქულ ლავაჟში და ნერწყვში NO-ს შემცველობა კორელირებს ბრონქული ასთმისა და ბრონქოლბსტრუქციული დაავადებების სიმძიმესთან (Kanazava R., et al 2000, ten Hecken N. H., et al 1999, Takahashi Y., et al 1998, Dupont L. J. 1998, Nodami H., et al 2003 )

ლიტერატურული მონაცემების თანახმად, აზოტის ჟანგის გაძლიერებული წარმოქმნა ბრონქოპულმონური დაავადებების დროს, შეიძლება განპირობებული იყოს, როგორც კონსტიტუციური (eNOS), ასევე ინდუციბელური (iNOS) NO-სინთეზას მიერ. (Vander-Vliet A., Eiserich J. P. Cross C. E. 2000, landri J. S. Eidelman D 2001, Langly S. lany A. S. et all 2003, Crasemann H et all 1999). კონსტიტუციური NO-სინთეზას ნეირონალური იზოფორმა ასრულებს ნეიროტრანსმიტერის როლს, არეგულირებს სასუნთქი გზების გლუვი მუსკულატურის ტონუსს და განსაზღვრავს ბრონქების ჰიპერრეაქტიულობის ხარისხს. (Chida V. et al, 2000). ენდოთელური eNOS-ს, რომელიც არეგულირებს სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის ტონუსს შესაბამისად, სისხლის წნევას, არ ძალუძს მიიღოს აქტიური მონაწილეობა ბრონქოლბსტრუქციის განვითარებაში. მეორეს მხრივ, ენდოთელურ უჯრედებში eNOS მიერ წარმოქმნილ NO-ს გააჩნია ჰეპარინისა და ჰეპარინსულფატის შემცირების უნარი, რაც განაპირობებს ამ ნაერთების მიერ კომპლემენტის აქტივაციის და ბაზოფილების დეგრანულაციის შეზღუდვას და მამასადამე, ხელს უშლის ქსოვილების შემდგომ დაზიანებას პროანთებითი ფაქტორების მიერ.

ჩვენს მიერ გამოვლენილ იქნა, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს სისხლში NO-ს შემცველობა მკვეთრად მატულობს, რაც შეიძლება, eNOS და iNOS გააქტივებით იყოს განპირობებული და გარკვეულ წილად წარმოადგენდეს ორგანიზმის კომპენსატორულ რეაქციას, რომელიც მიმართულია ბრონქოლბსტრუქციის გამომწვევი მიკროორგანიზმების და მათი მავნებელი მოქმედების გამოვლინების (სისხლის ფორმიანი ელემენტების ადგეზიის და აგრეგაციის, ბრონქებისა და სასუნთქი გზების

სისხლძარღვების კონსტრიქციის) საწინააღმდეგოდ. ამავე დროს, NO მაღალ კონცენტრაციებში, მისი ციტოტოქსიურობის გამო, ხელს უწყობს სასუნთქი გზების ანთების განვითარებას და ობსტრუქციის გაღრმავებას. (Ten Hecren N.H. et al, 1999.)

მაშასადამე, სასუნთქი გზების ობსტრუქციული დაავადებების განვითარებისას თავს იჩენს NO-ს მოქმედების დუალური, დაცვითი და დამზიანებელი, ხასიათი, განპირობებული, ერთის მხრივ, NO-ს ანტაგონიზმით ჰისტამინ-ინდუცირებულ ბრონქოკონსტრიქციის მიმართ და, მეორეს მხრივ, NO-ინდუცირებული სასუნთქი გზების ეპითელიუმის ანთებითი დაზიანებით.

NO-ს ციტოტოქსიური მოქმედების გამოვლინება ძირითადად დამოკიდებულია, არამარტო მის შემცველობაზე, არამედ გარემომცველი არის რედოქს სტატუსზე. ოქსიდაციური სტრესის პირობებში იზრდება აზოტის ჟანგის ციტოტოქსიურ პეროქსინიტრიტად გარდაქმნის ალბათობა. პეროქსინიტრიტი პოტენციური ოქსიდანტია. იგი იწვევს სასუნთქი გზების ჰიპერრეაქტიულობას და დაზიანებას, ხელს უწყობს ანთებითი უჯრედების პასუხის გაძლიერებას (Saleh D. et al 1998), ააქტივებს ციკლოოქსიგენაზას და პროსტაგლანდინების სინთეზს (Candino L. M. et al 1996), აზიანებს სურფაქტანტს და ხასიათდება ვაზოაქტიური (კონსტრიქციული) მოქმედებით (O' Sullivan 1999, Soto E et al 1999).

აქვე უნდა აღვნიშნოთ, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს, ჩვენს მიერ გამოკვლეული პაციენტების სისხლში გამოვლინდა აზოტის ჟანგის ჰემურ (HbNO) და არაკემურ რკინასთან (FeSNO) კომპლექსების ინტენსიური ეპრ სიგნალი.

როგორც ცნობილია, HbNO კომპლექსები წარმოიქმნება სისხლში ჰიპოქსიის პირობებში დეზოქსიჰემოგლობინის ნიტროზილირების შედეგად. აღნიშნული განაპირობებს, ერთის მხრივ, ჭარბი NO-ს ციტოტოქსიურობის შეზღუდვას, მეორეს მხრივ, ჰემოგლობინის მიერ ჟანგბადის სატრანსპორტო ფუნქციის დათრგუნვას, რაც ჩვენს მიერ განხილულ დაავადებებისათვის დამახასიათებელი ერთროპოეზის დათრგუნვის ( $Fe^{3+}$  ტრანსფერინის შემცირების) ფონზე ხელს უწყობს ორგანიზმში ჰიპოქსიის გაღრმავებას. სისხლში FeSNO კომპლექსების წარმოქმნა მიმდინარეობს ჭარბი NO-ს,  $Fe^{2+}$  იონების დაგროვებისა და აციდოზის განვითარების პირობებში, SH-ჯგუფის შემცველი ცილების (ძირითადად ალბუმინის) ნიტროლიზირების შედეგად. ცილების SH-ჯგუფების ნიტროლიზირება განაპირობებს მათი სატრანსპორტო ფუნქციის ცვლილებებს, რაც ხელს უწყობს ორგანიზმის ჰომეოსტაზის მოშლას.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ორგანიზმის შეცვლილი რედოქს სტატუსის პირობებში კომპენსატორულ-ადაპტაციური მექანიზმების გააქტივების შედეგად ჭარბად წარმოქმნილი აზოტის ჟანგი გარდაიქმნება დამაზიანებელ ფაქტორად.

მაშასადამე, ოქსიდანტური სტრესი წარმოადგენს მწვავე რესპირაციული ინფექციებისას განვითარებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის პათოგენეზის მნიშვნელოვან რგოლს, და, თუ დაავადების დასაწყისში ჟანგბადისა და აზოტის რეაქტიულ ნაერთებს მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ორგანიზმის ანტიმიკრობული დაცვის მობილიზაციაში. დაავადების გამომწვევის რეპლიკაციის შემზღუდველი ეს მეტაბოლიტები, დაავადების გვიან სტადიაზე აზიანებენ მასპინძელ ორგანიზმს.

ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივაცია და მემბრანაში ლიპოზეჟანგების დაგროვება მოქმედებს  $Ca^{2+}$  იონების აქტიური ტრანსპორტის მექანიზმზე და აჩქარებს ბაზოფილებისა და პოხიერი ურედების დეგრანულაციის პროცესს. ბაზოფილებისა და პოხიერი უჯრედების დეგრანულაციის პროცესში გამოიყოფა მთელი რიგი ანთებითი მედიატორები, როგორცაა ჰისტამინი, სეროტონინი, ცისტეინური პროტეაზები, ლეიკოტრენინები და სხვა. პოხიერი უჯრედების გააქტივებისას (ფაგოციტების პროანთებითი ლიზოსომური ფერმენტების ზემოქმედებით), პროანთებით მედიატორებთან ერთად, წარმოიქმნება სუპეროქსიდანიონ რადიკალები ( $O_2^-$ ), რომლებიც, როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, გამოიყოფა ანთების კერაში, და მონაწილეობას იღებენ არა მარტო ვირუსული აგენტის შიდაუჯრედოვანი ინაქტივაციის პროცესში არამედ, ასრულებენ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინიციატორების როლს.

ზემოთქმულიდან გამომდინარეობს, რომ ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვა წარმოადგენს იმ ძირითად ბიოქიმიურ პროცესს, რომელიც რესპირაციული ინფექციების დროს, სხვა პროანთებით მედიატორებთან ერთად, იწვევს ბრონქების ჰიპერრეაქტიულობის განვითარებას.

თავისუფალირადიკალური ჟანგვის პროდუქტების აგრესიული მოქმედების შედეგად ირღვევა ელასტაზას რესინთეზის პროცესი, რაც ხელს უწყობს ფილტვის ელასტიური კარკასის დარღვევას, ემფიზემის ფორმირებას, ბრონქებში სკლეროზული ცვლილებების განვითარებას. ეს პროცესი თავის მხრივ იწვევს ბრონქორეაქტიულობის გაზრდას, კონსტრიქციის გაძლიერებას, სანოგენეზის მექანიზმების რღვევასა და თავისუფალრადიკალური ჟანგვის ჯაჭვური რეაქციების ინტენსიფიკაციას. ამრიგად, იკვრება ქრონიკული პროცესების პათოლოგიური ჯაჭვი შეუქცევადი ბრონქული ობსტრუქციის ფორმირებით და პროგრესირებით.

სასუნთქი გზების ანთების ერთ-ერთ უმნიშვნელოვანეს გამოვლინებას წარმოადგენს  $\beta$ -ადრენერგული რეცეპციის გენერალიზებული დარღვევა.  $\beta$ -ადრენერგული რეცეპტორების ბლოკადის როლი ბრონქული ობსტრუქციის პათოგენეზში განპირობებულია მათი მონაწილეობით სასუნთქი სისტემის მართვის ძირითად მექანიზმებში.  $\beta$ -ადრენერგული რეცეპტორები აკონტროლებენ ჰისტამინის გამოყოფას პოხიერი უჯრედების მიერ, მუკოცილიალურ კლირენსს, ნატრიუმის და წყლის ტრანსპორტს, ლორწოს გამოყოფას, ბრონქების გლუვი მუსკულატურის უჯრედების ტონუსს და პროანთებითი მედიატორების (ჰისტამინი,  $O_2^-$ ) გამოყოფას,

კონტროლს უწევენ ფილტვების სისხლძარღვების განვლადობას. მ-ადრენორეცეფციის დარღვევა ბრონქულ ობსტრუქციის დროს ხშირად კორელირებს კლინიკური მდგომარეობის დამძიმებასთან და ორგანიზმში კომპენსატორულ-ადაპტაციური რეაქციების დაბალ აქტივობას განაპირობებს.

ჩვენს მიერ ჩატარებული გამოკვლევების შედეგად რესპირაციული ინფექციებით გამოწვეული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს სისხლის ეპრ სპექტრში გამოვლენილ იქნა ადრენორეცეპტორების ინაქტივირებული ფორმისათვის დამახასიათებელი ეპრ სიგნალი ( $g=2.01$ ).

ადრენორეცეპტორის ინაქტივაცია განპირობებული შეიძლება იყოს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის აქტივაციის პირობებში მემბრანული სტრუქტურებისა და მათზე განლაგებული რეცეპტორების დაზიანებით,  $Mn^{2+}$  იონების მიერ ინდუცირებული ადრენორეცეპტორების ადრენალაციკლაზური სისტემისაგან გათიშვით.

არ შეიძლება არ გავითვალისწინოთ ადრენერგული სტუქტურების აუტოანტისხეულების როლი მ-ადრენორეცეპტორების ინაქტივაციის მექანიზმში. მ-ადრენერგული რეგულაციის დაქვეითების პირობებში მცირდება ორგანიზმის ჰომეოსტაზის კონტროლირება, იზრდება იმუნური სისტემის მგრძობელობა სხვადასხვა გამღიზიანებელი ფაქტორების მიმართ და იქმნება ადაპტაციური მექანიზმების უკმარისობა. ანუ სხვადასხვა გენეზის ბრონქოლბსტრუქციის განვითარების ერთ-ერთი საკვანძო რგოლს მ-ადრენერგული რეგულაციის ხარჯზე მიმდინარე ადაპტაციურ-კომპენსატორული შესაძლებლობების დიაპაზონის შეზღუდვა წარმოადგენს.

მ-ადრენერგული სტრუქტურების დისფუნქცია განაპირობებს, პირველ რიგში, იმუნური რეაქციების განვითარებას. მ-ადრენერგული რეგულაციის დარღვევის ხარისხი განსაზღვრავს სასუნთქი გზების ქსოვილის ჰომეოსტაზის დონეს. მისი პათოლოგიური რეაქტიულობის პირობებში ხელს უწყობს მანკიერი წრის შეკვრას, სადაც უჯრედული მედიატორების, მათ შორის ჰისტამინის, მომატებული რაოდენობა ასტიმულირებს ქსოვილის ჰიპერრეაქტიულობას, ხოლო უკანასკნელი თავის მხრივ, განაპირობებს უჯრედების მემბრანების დაზიანებას, ლიპიდური ზეჟანგური ჟანგვის ინდუქტორების არაქილონის მჟავის მეტაბოლიტების (ლეიკოტრინების, პროსტაგლანდინების) გამღიერებულ წარმოქმნას, ადრენორეცეპციის დარღვევას, ჰიპოქსიის გაღრმავებას და ბრონქოლბსტრუქციის განვითარებას.

ზემოთქმულიდან გამომდინარეობს, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციისათვის დამახასიათებელი ჰიპერრეაქტიულობა სხვადასხვა ანთებითი უჯრედებისა და მათ მიერ წარმოქმნილი პროანთებითი მედიატორების რთული ურთიერთქმედების შედეგს წარმოადგენს. ამ დაავადებებისათვის დამახასიათებელი ჰიპოქსია კი ოქსიდაციური სტრესის განვითარების შედეგია, რომელსაც წამყვანი რგოლი უკავია ობსტრუქციის პათოგენეზში.



ყოველივე ზემოთაღნიშნულის გათვალისწინებით, მართებულად მივიჩნით მწვავე რესპირაციული ინფექციებით განპირობებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის მკურნალობის სქემაში პრეპარატ პლაფერონ ლბ-ს ჩართვა, რომელიც ხასიათდება ანტიანთებითი, ანტიოქსიდანტური, ანტიჰიპოქსიური, იმუნომამოძლიერებელი თვისებებით

ბრონქოობსტრუქციის პათოგენეზში ანთების მედიატორების, ვაზოაქტიური ამინების (ჰისტამინი) მნიშვნელოვანი როლის გათვალისწინებით, ჩვენ პირველ რიგში შევისწავლეთ პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედება ჰისტამინის  $H_1$  რეცეპტორების აქტივობაზე ექსპერიმენტში.

ჰისტამინი აკუმულირდება ადამიანის პოხიერ უჯრედებში და ბაზოფილებში ჰეპარინის ანიონური პროტეინებთან და ქონდროიტინ-4-სულფატთან კომპლექსების სახით. შემაკავშირებელი კომპლექსებიდან ჰისტამინი თავისუფლდება ამ უჯრედების დეგრანულაციის დროს სხვადასხვა იმუნოლოგიური (IgE ან ციტოკინები) და არაიმუნოლოგიური (სუბსტანცია 48/80, კალციუმის იონოფორი, მასტოპარინი, სუბსტანცია P, ოპიოიდები, ან ჰიპო-ოსმოსური ხსნარები) სტიმულების ზემოქმედებით, საჭირო ენერჯისა და კალციუმის იონების თანაობისას. ჩვეულებრივ პირობებში ორგანიზმში ჰისტამინის მხოლოდ მცირე რაოდენობა (2-3%) რჩება უცვლელი, დანარჩენი გარდაიქმნება ჰისტამინ-N-მეთილტრანსფერაზას (HMT) (50-80%) და დიამინ ოქსიდაზას მიერ და გამოიყოფა შარდით. HMT, რომელიც ექსპრესირდება სასუნთქი გზების ეპითელიური უჯრედების მიერ, სასუნთქ გზებში ჰისტამინის დეგრადაციაზე პასუხისმგებელი უმნიშვნელოვანესი ფერმენტია. ამ ფერმენტის ბლოკირება იწვევს ჰისტამინით-ინდუცირებული ბრონქოკონსტრიქციის გაძლიერებას *in vitro* და *in vivo* (Sekizawa et al., 1993). ექსპერიმენტული ვირუსული ინფექციების დროს HMT-ს შემცირებული აქტივობა ასოცირდება ჩასუნთქული ჰისტამინის მიმართ ჰიპერმგრძობლობის განვითარებასთან. (Nakazawa et al., 1994)

ჰისტამინის მოქმედება რეალიზდება  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  და  $H_4$  ჰისტამინური რეცეპტორების მეშვეობით, რომლებიც მიეკუთვნებიან G-პროტეინთან შეუღლებული რეცეპტორების ოჯახს. ჰისტამინის პროანთებითი ეფექტების უმრავლესობა ხორციელდება  $H_1$  რეცეპტორების საშუალებით, ხოლო ანტიანთებითი-  $H_2$ ,  $H_3$  და  $H_4$  რეცეპტორების მონაწილეობით. ჰისტამინური  $H_1$  რეცეპტორების სუბტიპი ექსპრესირდება თავის ტვინში გლუვი მუსკულატურის უჯრედებში, ენდოთელიურ უჯრედებში თირკმელზედა ჯირკვლებში და გულში. ეს რეცეპტორები მონაწილეობენ სასუნთქი გზების გლუვი მუსკულატურის და ენდოთელიუმის ტონუსის, აზოტის ჟანგის წარმოქმნის რეგულაციაში, იწვევენ სისხლძარღვების განვლადობის მომატებას, პროსტაგლანდინების წარმოქმნის გაძლიერებას. ჰისტამინი აინდუცირებს ინოზიტოლ ფოსფატების წარმოქმნას მთელ რიგ ქსოვილებში (თავის ტვინი, სასუნთქი გზები, ინტენსტივული და სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურა). სასუნთქი გზების გლუვი

მუსკულატურაში ჰისტამინი იწვევს ინოზიტოლ ფოსფატის ჰიდროლიზს, ფოსფოინოზიტიდ-სპეციფიურ ფოსფოლიპაზა C-ს აქტივაციას, პროტეინკინაზა C-ს ტრანსლოკაციას, ინოზიტოლ-1,4,5-ტრიპოსფატის (IP<sub>3</sub>) კონცენტრაციის მომატებას, შიგაუჯრედოვანი კალციუმის კონცენტრაციის ზრდას, NO-სინთაზას აქტივობის სტიმულაციას და NO-დამოკიდებული cGMP-ის პროდუქციის გაძლიერებას (Hardy et al., 1996, Leurs et al., 1991). H<sub>3</sub>ჰისტამინის კონსტრიქციული მოქმედების გაძლიერება NOS ინჰიბიტორების ზემოქმედებით ჰისტამინ-ინდუცირებული NO-ს გამოყოფას და სასუნთქი გზების გლუვ მუსკულატურაზე H<sub>1</sub> რეცეპტორის პირდაპირი ბრონქოკონსტრიქტორული აქტივობას შორის ურთიერთდაპირისპირებაზე მიუთითებს (Nijkamp et al., 1993). *in vitro* H<sub>3</sub>ჰისტამინი დაბალ კონცენტრაციებში იწვევენ ადამინანის ბრონქული სისხლძარღვების რელაქსაციას, ხოლო მაღალ კონცენტრაციებში – კონსტრიქციას (Liu et al., 1990). როგორც ჩანს, ვაზოდილატატორული ეფექტი განპირობებულია ენდოთელური უჯრედებიდან NO-ს განთავისუფლებით, ხოლო ვაზოკონსტრიქციულ ეფექტს იწვევს ჰისტამინის უშუალო მოქმედება სისხლძარღვების გლუვი მუსკულატურის H<sub>1</sub> რეცეპტორებზე.

ჩვენი კვლევების შედეგად დადგინდა, რომ პლაფერონ ლბ 47±12%-ში იწვევს ვირთაგვების თავის ტვინის ქერქში ჰისტამინის H<sub>1</sub>-რეცეპტორების შესაძლო ინაქტივაციას.

ჩვენი მონაცემების თანახმად, პლაფერონ ლბ-ს ზემოქმედებით იზრდება ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (კატალაზას, სუპეროქსიდდისმუტაზას, ცერულოპლაზმინის) აქტივობა. Fe<sup>3+</sup>-ტრანსფერინის დონის მომატება და მეტჰემოგლობინის დონის შემცირება განაპირობებს ჰემოპოეზის გაძლიერებას და ჰემოგლობინის დონის მომატებას, რაც თავის მხრივ ორგანიზმში ჰიპოქსიის შემცირებას უწყობს ხელს. პლაფერონ ლბ-ს ანტიოქსიდანტური აქტივობის ერთ-ერთი მიზეზი შესაძლოა იყოს ფოსფოლიპაზა A<sub>2</sub>-ის აქტივობის დათრგუნვა, რაც თავის მხრივ ხელს უწყობს ლიპიდური ზეჟანგური ჟანგვის პროცესების დაქვეითებას. პლაფერონ ლბ-თი მკურნალობის შემდეგ, ჩვენს მიერ გამოკვლეული ბავშვების სისხლში ადგილი ჰქონდა აზოტის ჟანგისა და რეაქციული ჟანგბადის შემცველობის შემცირებას. აზოტის ჟანგის არაჰემურ რკინასთან (FeSNO) კომპლექსების ეპრ სიგნალის ინტენსივობის დაქვეითება, აგრეთვე, NO-ს წარმოქმნის ინტენსივობის შემცირებაზე მიუთითებს. რესპირაციულ ინფექციებთან ასოცირებული სასუნთქი გზების ობსტრუქციის დროს პლაფერონ ლბ-ს NO-ს სინთეზაზე მოქმედება უნდა ხორციელდებოდეს პრეპარატის, როგორც ინდუციბელურ, ასევე კონსტიტუციურ NOS-ზე დამთრგუნველი მოქმედებით, რაც დამტკიცებული იყო სხვადასხვა ავტორების მიერ (გონგაძე მ. 2004, Кокаиа и др. დ. მიქელაძე, სანიკიძე თ. ).

დ.მიქელაძე-ს და თანაავტორების მიერ გამოვლენილი იქნა, რომ პლაფერონ ლბ-ს ახასიათებს ადენილატციკლაზური სიტემის მასტიმულირებელი აქტივობა, პრეპარატი იწვევდა  $\beta$ -ადრენერგული რეცეპტორების და ცამფ-ის რაოდენობის მომატებას ლიმფოციტებში (Микеладзе Д.Д. и др. 1995 კოკაია 1999). ეს მონაცემები კორელირებს ჩვენი კვლევის შედეგებთან პლაფერონ ლბ-ს მკურნალობის ფონზე სისხლის ფორმირების ელემენტების ადრენერგული სტრუქტურების აქტივობის ნორმალიზაციის შესახებ (რაც ადრენორეცეპტორების ინაქტივირებული მდგომარეობისათვის დამახასიათებელი ეპრ სიგნალის  $g=2,01$  ინტენსივობის მკვეთრი შემცირებით ვლინდება). სავარაუდოა, სისხლის უჯრედების  $\beta$ -ადრენერგული სტრუქტურების ფუნქციონირების აღდგენა განპირობებული უნდა იყოს მათი ადენილატციკლაზურ სისტემასთან შეუღლებით და პეროქსიდაციული პროცესების ინტენსივობის დაქვეითებით. აღსანიშნავია, აგრეთვე, რომ თავისუფალი NO-ს შემცველობის შემცირება ხელს უწყობს სიმპატიკურ ნერვულ დაბოლოებებში კატექოლამინების გამოყოფის აღდგენას, რაც თავის მხრივ ხელს უწყობს ადრენერგული სისტემის აქტივაციას.

მაშასადამე, ლიტერატურული მონაცემებისა და ჩვენი კვლევის შედეგების საფუძველზე შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს პლაფერონ ლბ-ს ჰისტამინის  $H_1$ -რეცეპტორების შესაძლო შემზღუდველი, ანტიოქსიდანტური, cAMP და  $\beta$ -ადრენორეცეპტორების მასტიმულირებელი მოქმედება იწვევს NO-მესენჯერული სისტემის ექსპრესიის შეზღუდვას და ხელს უწყობს NO-ს ჰისტამინ-ინდუცირებულ ბრონქოკონსტრიქციის მიმართ პროტექტორული, კომპენსატორული ანტაგონიზმის გამოვლინებას. ჩვენი აზრით, სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს პლაფერონ ლბ-ს მოქმედების ეფექტურობა განპირობებულია პრეპარატის რედოქს-ჰომეოსტაზის მოდულაციის უნარით, რაც უზრუნველყოფს ოქსიგენ-ნიტროგენული სტრესის ორგანიზმის ანტივირუსული, ანტიმიკრობული დაცვისათვის აუცილებელ დონემდე შეზღუდვას და ბრონქორეაქტიულობის პროგრესირების შეჩერებას. პლაფერონ ლბ-ს ამგვარი მოქმედების მოლეკულური მექანიზმები დამატებით კვლევას საჭიროებენ.

### დასკვნები

1. სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ადგილი აქვს პრო- და ანტიოქსიდანტურ სისტემებს შორის დისბალანსის განვითარებას, რაც სისხლში რეაქციული ჟანგბადის წარმოქმნის პრომოტორების,  $Mn^{2+}$  და  $Fe^{2+}$  იონების,

სუპეროქსიდრადიკალების ( $O_2^-$ ) დაგროვებით და ანტიოქსიდანტური ფერმენტების (სოდ-ის, კატალაზას, ცერელოპლაზმინის,  $Fe^{3+}$ -ტრანსფერინის) ინაქტივაციით ვლინდება. ეს პროცესები განაპირობებენ ორგანიზმში რედოქს ჰომეოსტაზის შეცვლასა და ოქსიდაციური სტრესის განვითარებას.

2. სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს ადგილი აქვს აზოტის ჟანგის გაძლიერებულ წარმოქმნას, რაც სისხლში მისი თავისუფალი ფორმის (NO) შემცველობის მომატებით და ჰემურ (HbNO) და არაჰემურ რკინასთან (FeSNO) კომპლექსების გაჩენით ვლინდება. ორგანიზმში ოქსიდაციური სტრესის განვითარებისა და ჰიპოქსიის პირობებში აზოტის ჟანგი კომპენსატორული აგენტიდან დამზიანებელ ფაქტორად გარდაიქმნება.
3. მწვავე რესპირაციული ინფექციების დროს სასუნთქი გზების ობსტრუქციის პათოგენეზის ერთ-ერთ საკვანძო რგოლს წარმოადგენს ადრენერგული რეცეპციის დარღვევა, რაც სისხლში შესაბამისი ეპრ სიგნალის გაჩენით ( $g=2,01$ ) ვლინდება.
4. სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების პათოგენეზში ოქსიდანტური სტრესის განვითარებას წამყვანი როლი უკავია და განაპირობებს სასუნთქი გზების ჰომეოსტაზის საკვანძო რგოლების, ადრენერგულ რეგულაციას, და აზოტის ჟანგის მეტაბოლიზმის დარღვევას, ჰიპოქსიის და ბრონქების ჰიპერრეაქტიულობის გარდამავებას.
5. პრეპარატ პლაფერონ ლბ-ს სასუნთქი გზების ობსტრუქციით მიმდინარე მწვავე რესპირაციული ინფექციების მკურნალობის სქემაში ჩართვა უზრუნველყოფს ამ ავადმყოფთა კლინიკური მაჩვენებლების გაუმჯობესებას, რაც განპირობებულია ჰისტამინის  $H_1$  რეცეპტორების აქტივობის ნაწილობრივი შეზღუდვით,  $\beta$ -ადრენერგული რეცეპციის აღდგენით, ოქსიდაციური სტრესის ინტენსივობის დაქვეითებით, NO-ს ფიზიოლოგიური აქტივობის აღდგენით.

სადისერტაციო თემის გარშემო გამოქვეყნებული სამეცნიერო ნაშრომთა სია - იხ. 44-ე გვ-ზე.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Диссертация посвящена такой группе заболеваний, какими являются острые респираторные инфекции, играющие важную роль в патогенезе обструкции дыхательных путей.

**Актуальность работы.** В связи с тенденцией увеличения заболеваний, протекающих с обструкцией дыхательных путей, одной из актуальных проблем современной медицины является определение основ патогенеза острой и хронической форм этих заболеваний.

В настоящее время обструкция дыхательных путей рассматривается как сужение дыхательных путей, она может быть результатом скопления материала в просвете, утолщения стенки, сокращения бронхиальных мышц и (или) компрессия дыхательных путей. А в развитии воспаления, как нам известно, большое значение придается реактивным соединениям азота и кислорода. Несмотря на то, что на сегодняшний день наука уделяет большое внимание изучению процессов свободнорадикального окисления, в педиатрии роль оксидантной и антиоксидантной систем при заболеваниях дыхательных путей мало изучена. Необходимость изучения вопроса заключается в том, что среди многообразных факторов, вызывающих бронхообструктивные заболевания, ведущее место занимает усиление процессов свободнорадикального окисления и развитие антиоксидантной недостаточности.

С учетом вышеизложенного, в лечебную схему острых респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей, мы включили препарат отечественного производства Плаферон ЛБ, который имеет высокие антиоксидантное, мембраностабилизирующее, иммуномодулирующее свойства.

### **Цель исследования:**

Целью исследования являлось установление роли окислительного метаболизма (изменения активности про- и антиоксидантной систем), окиси азота в регуляции гомеостаза организма и изучение некоторых молекулярных механизмов действия плаферона ЛБ при острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. При острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей (обструктивный бронхит, пневмония)

а) изучить активность ферментов антиоксидантной системы крови (каталазы, супероксиддисмутазы, церулоплазмينا,  $Fe^{3+}$  - трансферрина);

б) определить содержание в крови промоторов свободнорадикального окисления,  $Mn^{2+}$  и  $Fe^{2+}$  ионов, реактивного кислорода ( $O_2$ ), окиси азота (NO), комплексов окиси азота с гемовым и негемовым железом (HbNO, FeSNO).

2. Изучение механизмов действия плаферона ЛБ при острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей. Для этого было определено:

а) изменения активности про- и антиоксидантной систем крови;

б) содержание соединений реактивного кислорода и азота в крови;

г) эффективность действия плаферона ЛБ на активность гистаминных  $H_1$  рецепторов.

**Научная новизна работы.** Впервые комплексно изучены характеры и механизмы изменений окислительного процесса во время острых

респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей. Показано, что для этих заболеваний характерны интенсификация окислительного метаболизма в организме и развитие дисбаланса между про- и антиоксидантной систем крови. При этих заболеваниях имеет место усиление генерации соединений азота, образование комплексов окиси азота с гемовым и негемовым железом, что обуславливает модификацию окислительных процессов и нарушение гомеостаза в организме.

Показаны некоторые молекулярные механизмы лечебного эффекта плаферона ЛБ. Включение плаферона ЛБ в схему лечения острых респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей, способствует восстановлению баланса между про- и антиоксидантными системами, уменьшению интенсивности образования окиси азота и реактивного кислорода и нормализации метаболизма окиси азота. Показано коррегирующее действие Плаферона ЛБ на активность адренергических рецепторов и ингибирующее действие препарата на гистаминные  $H_1$ -рецепторы.

**Теоретическая и практическая ценность работы.** Изучение окислительных процессов, метаболизма окиси азота и ее соединений, процессов перекисного окисления липидов при острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей, выявило ключевые звенья нарушения метаболизма. Были рассмотрены различные пути патогенетического лечения бронхообструктивных заболеваний и перспектива включения плаферона ЛБ, в качестве антиоксидантного, иммуномодулирующего и мембраностабилизирующего препарата в схему лечения.

**Апробация труда.** Основные результаты исследований слушались на расширенном заседании совета Института Медицинской Биотехнологии АН Грузии. Апробация состоялась на расширенном заседании отделений Биотехнологии и Иммунологии этого же института 14 апреля 2005 года (протокол N1).

**Публикации:** По материалам диссертации в рецензируемых журналах опубликованы 3 статьи.

**Объем и структура диссертации.** Работа состоит из вступительной части, трёх глав и заключительной части и расположена на 120 страницах. К ней прилагается список использованной литературы; иллюстрирована диаграммами и таблицами.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Под нашим наблюдением находились дети в возрасте 1-5 лет, больные острыми респираторными инфекциями, протекающими с обструкцией дыхательных путей, которым проводилось лечение в детской инфекционной больнице. Клинические наблюдения проводились на 70 пациентах. В исследование включались больные в состоянии средней тяжести с умеренно выраженными симптомами дыхательной недостаточности. На основании анамнезных и клинических данных обструктивный бронх был диагностирован у 31 пациентов; пневмония - у 39 больных. При поступлении в стационар всем больным назначалась общепринятая базисная терапия. При обструктивном бронхите применялись бронходилататоры, главным образом, сальбутамол, муколитики, кортикостероиды. При пневмониях применяли, в основном, цефалоспорины III поколения.

Поскольку при респираторных инфекциях, в частности, обструктивных бронхитах и пневмонии, часто имеется выраженная гипоксия и инактивация

антиоксидантных ферментов, в стационаре наряду с вышеуказанными терапевтическими средствами применялся препарат отечественного производства, плаферон ЛБ, обладающий сильным антиоксидантным, мембраностабилизирующим, иммуномодулирующим действием.

С этой целью было выделено две группы. Пациентам I группы (группа сравнения) было назначено традиционное лечение (36 детей), из них обструктивный бронхит был диагностирован у 16 пациентов а пневмония - у 20 больных. А во II группе (основная группа) - 34 детей, из них обструктивный бронхит был у 15 пациентов а пневмония - у 19 больных, наряду с традиционным лечением, перорально давали 1 ампулу плаферона ЛБ в день на протяжении 5 дней при обструктивном бронхите, а при пневмонии - 7 дней.

Наряду, асновательных клиничко-лабораторных исследований, пациентом провадилос исследования с целью определения содержания ферментов антиоксидантной системы крови и промоторов свободнорадикального окисления. Вышеуказанные исследования провадилос только 51 больным. Из I группы 26 больным. Из них обструктивный бронхит был у 13 пациентов а пневмония - у 13 больным. А из II группы - вышеуказанные исследования провадилос только 24 больным. Из них обструктивный бронхит отмечался у 11 пациентов а пневмония - у 16 больным. Контрольную группу составляли 20 практически здоровых детей, которым анализ крови провадилос с профилактической целью.

Определение активности антиоксидантных ферментов - каталазы (в крови), супероксиддисмутазы (в эритроцитарной массе) - провадилос спектроскопометрическим методом, на спектрофотометре СФ-46 (ЛОМО). Церулоплазмин и  $Fe^{3+}$  - трансферрин в плазме крови определяли методом ЭПР спектроскопии.

Интенсивность процессов свободнорадикального окисления определяли по содержанию окиси азота ( $NO$ ), супероксид радикалов ( $O_2^-$ ),  $Mn^{2+}$  и  $Fe^{2+}$  ионов, метгемоглобина в крови. Исследования провадилос методом электронного парамагнитного резонанса. ЭПР Спектры регистрировались на радиоспектрометре КЭ-1307 при температуре жидкого азота, с использованием кварцевого дьюара. Для определения свободного  $NO$  и  $O_2^-$  были использованы спин-ловушки: диэтилдитиокарбамат натрия (DETC) и диметил-1-пролин-N-оксид (DNPO) (SIGMA).

Ингибирующее действие плаферона ЛБ на гистаминные  $H_1$  рецепторы было изучено радиоиммунологическим методом. Для исследования была взята кора головного мозга крысы. Было использовано радиоактивное вещество [ $^3H$ ] – пириламин. Степень блокирования  $H_1$  рецепторов плафероном ЛБ оценивалась по вытеснению [ $^3H$ ] – пириламина из соединения этого последнего с  $H_1$  рецептором.

## РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**1. Клиническая характеристика:** По объективным данным, при обструктивном бронхите, о тяжести бронхообструкции судили по следующим клиническими признаками: частота дыхания, цианоз, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, шумное-свистящее дыхание, состояние ЦНС.

По рекомендации ВОЗ, наиболее достоверными для диагностики пневмоний являются следующие симптомы: кашель, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, отказ от питья, число дыханий более 50 в минуту

(у детей старше года-более 40 в минуту), обнаружение локальной симптоматики над легкими.

Клинические наблюдения показали, что в обеих группах клинические симптомы и показатели не отличаются друг от друга. Больные поступали в стационар в состоянии средней тяжести. На основании анализа средней продолжительности клинических симптомов ОБ было уstonовлено, что в группе больных, получавших препарат плаферон ЛБ, достоверно меньше, чем в группе сравнения, средняя продолжительность всех клинических симптомов обструктивного бронхита, кроме одышки (таблица 1).

Таблица 1

Средняя продолжительность клинических симптомов обструктивного бронхита у детей в возрасте от 1-5 лет в зависимости от проводимой терапии

Симптомы	традиционное лечение(n=16)	традиционное лечение+плаферон ЛБ(n=15)	P<0,05
цианоз	2,95±0,25	2,22 ±0,2	<0,05
одышка	4,0±0,35	3,1± 0,58	>0,1
участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	3,0 ± 0,19	2,12± 0,11	<0,002
свистящие дыхание	3,9 ± 0,20	2,6 ± 0,13	<0,001

Клинические наблюдения показали, что во время пневмонии, тоже отмечается статистически достоверное улучшение симптомов, характерных для клинической картины пневмонии (табл.2).

Таблица 2

Средняя продолжительность клинических симптомов пневмонии у детей в возрасте от 1-5 лет в зависимости от проводимой терапии

симптомы	традиционное лечение(n=20)	традиционное лечение+плаферон ЛБ (n=19)	P<0,05
цианоз	4,1 ± 0,20	3,0 ±0,30	<0,01
одышка	4,85 ± 0,20	3,7± 0,12	<0,001
участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания	4,8 ± 0,37	3,01 ± 0,27	<0,002
температура	3,45 ± 0,06	3,25 ±0,05	<0,02

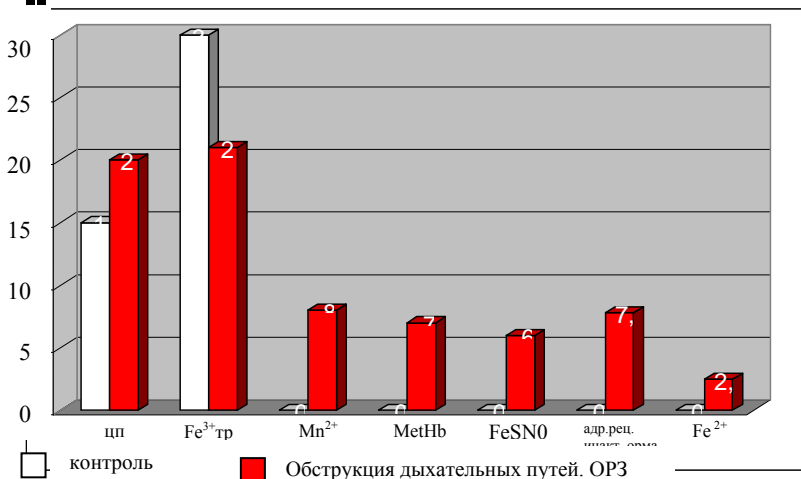
**2. Изменения парамагнитных центров крови у детей в возрасте от 1 до 5 лет при острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей.** В крови здоровых детей регистрируются ЭПР сигналы окисленного церулоплазмينا и Fe<sup>3+</sup> трансферрина. Во время обструкции дыхательных путей, вызванной острыми респираторными инфекциями, интенсивность ЭПР сигнала окисленного церулоплазмينا возрастает на 13,7 % по сравнению с контрольными показателями (p < 0,001), а интенсивность ЭПР сигнала Fe<sup>3+</sup>- трансферрина, по сравнению с контрольными



показателями, уменьшается на 30% ( $p < 0,001$ ). При острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей, в крови детей выявляются также ЭПР сигналы  $Mn^{2+}$  содержащих низкомолекулярных комплексов, комплексов окиси азота с негемовым железом ( $FeSNO$ ), метгемоглобина и  $Fe^{2+}$  ионов свободного железа, ЭПР сигналы, характерные для инактивированного состояния адренорецепторов, расположенных на мембранах форменных элементов крови (эритроцитов и лимфоцитов) (диаграмма 1).

Диаграмма 1

Изменения парамагнитных центров крови у детей в возрасте от 1 до 5 лет при острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей.



**3. Изменения активности антиоксидантных ферментов крови у детей в возрасте от 1 до 5 лет при острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей.** При острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей активность каталазы уменьшается и составляет 83 % от контрольных показателей. Активность СОД также уменьшается по сравнению с контрольными показателями. Выявленное нами резкое уменьшение активности каталазы и СОД свидетельствует о недостаточности антиоксидантной защиты организма (диаграмма 2.3).

Диаграмма 2

Изменение активности каталазы у детей в возрасте от 1 до 5 лет при острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей.

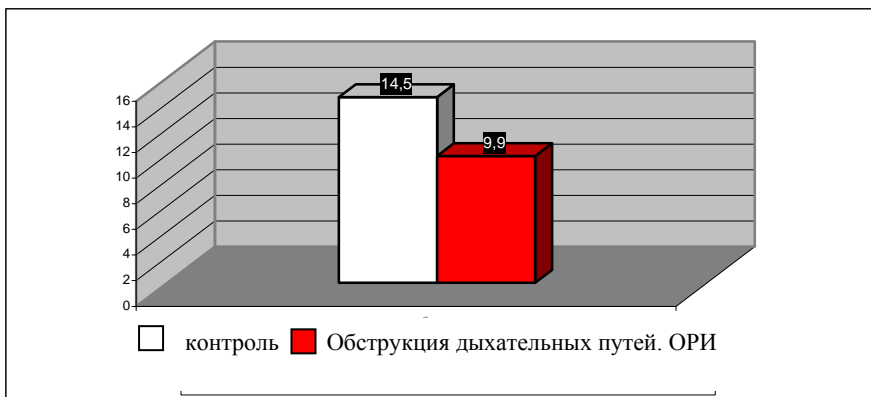
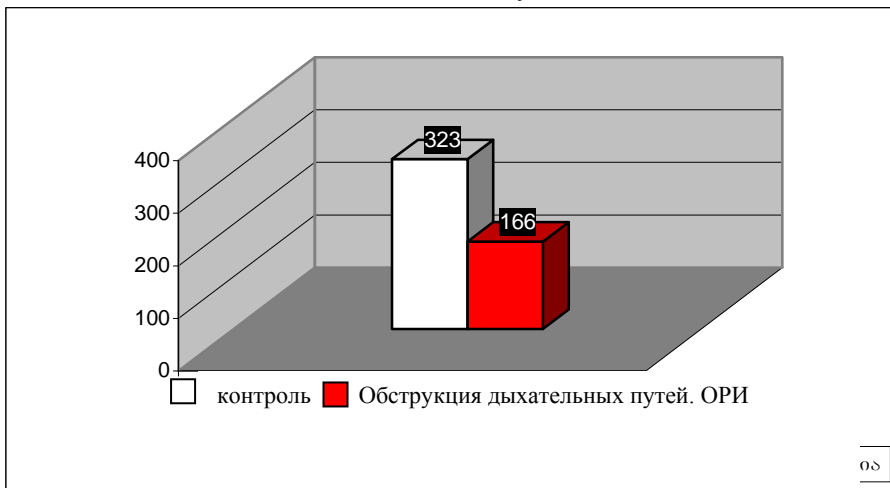


Диаграмма 3

Изменение активности супероксиддисмутазы у детей в возрасте от 1 до 5 лет при острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей



#### 4. Изменение содержания в крови реактивных соединений азота и кислорода у детей в возрасте от 1 до 5 лет при острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей.

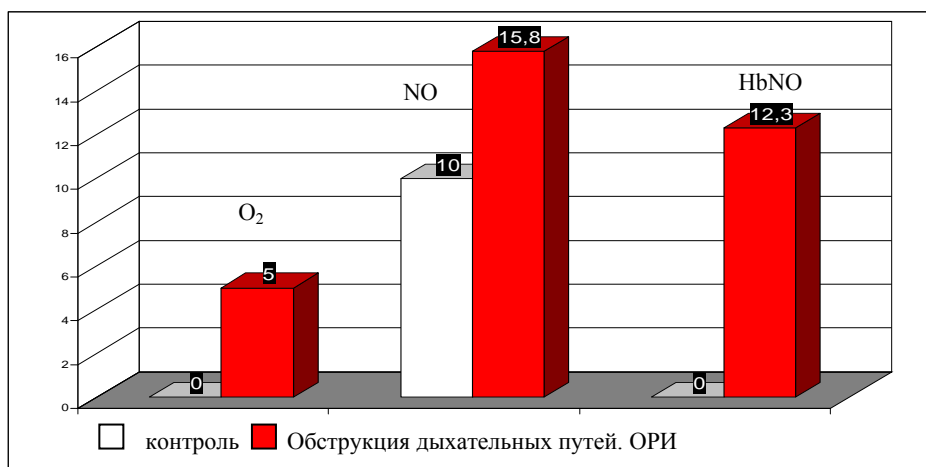
Во время острых респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей, ЭПР сигнал свободной окиси азота в ЭПР спектре крови возрастает на 58 % по сравнению с контрольными показателями. В крови накапливаются реактивные формы кислорода, о чем свидетельствует появление квартетного ЭПР сигнала (DMPO-ООН-адьюкта) спин-меченых супероксид радикалов. При обструкции дыхательных путей, развившейся на фоне острых респираторных инфекций (обструктивный бронхит, пневмония) в ЭПР спектре крови выявляется также ЭПР сигнал нитрозилированного гемоглобина (HbNO). На основании полученных данных можно заключить, что во время обструкции

дыхательных путей, ассоциированной с респираторными инфекциями, в организме детей происходит усиленное образование реактивного кислорода и окиси азота, что в условиях инактивации антиоксидантных ферментов (каталазы и СОД) обуславливает развитие оксигенно-нитрогенного стресса. А для последнего характерна усиленная продукция пероксинитрита.

Тут же следует отметить, что прогрессирование бронхиальной обструкции способствует развитию гипоксии в организме и накоплению дезоксигемоглобина. А этот последний, при наличии избыточного NO, образует комплексы HbNO, которые были зафиксированы нами в ЭПР спектре крови больных детей. Накопление в крови нитрозогемоглобина приводит, в свою очередь, к понижению транспортной функции кислорода у гемоглобина и развитию тканевой гипоксии (диаграмма 4), т.е. образуется порочный круг патологических процессов.

Диаграмма 4

Изменение содержания в крови окиси азота и супероксид радикалов ( $O_2^-$ ) при острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей у детей в возрасте от 1 до 5 лет.



### 5. Изменения парамагнитных центров крови у детей в возрасте от 1 до 5 лет при острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей, на фоне лечения плафероном ЛБ.

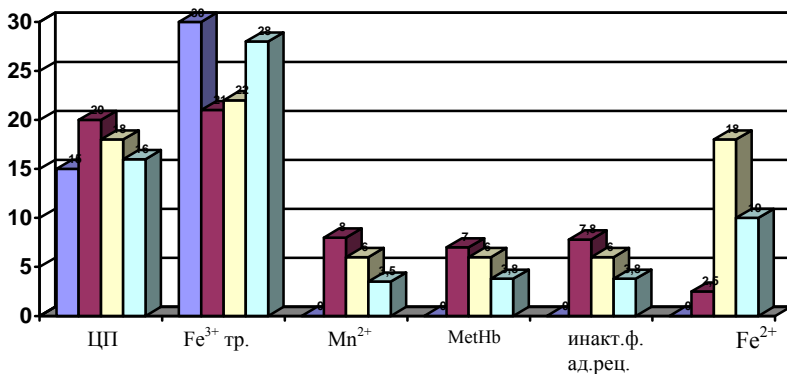
На диаграмме 5 приведены изменения парамагнитных центров крови на фоне лечения обструкции дыхательных путей, ассоциированной с респираторными инфекциями, по традиционной схеме и после включения в лечение плаферона ЛБ. Как явствует из приведенных данных, при традиционном лечении обструкции дыхательных путей, ассоциированной с респираторными инфекциями, в ЭПР спектре крови интенсивность ЭПР сигнала окисленного церулоплазмينا уменьшается лишь на 10% по сравнению с исходными показателями и составляет 120% от контрольных показателей. При этом

интенсивность ЭПР сигнала  $Fe^{3+}$  трансферрина почти не меняется по сравнению с исходными показателями. На фоне традиционного лечения ЭПР сигнал низкомолекулярных комплексов  $Mn^{2+}$  ионов уменьшается на 25%, а сигнал, отображающий  $Fe^{2+}$  ионы – на 28% по сравнению с исходными показателями. При лечении обструкции дыхательных путей, вызванной острой респираторной инфекцией, традиционными методами в ЭПР спектре крови ЭПР сигнал метгемоглобина уменьшается на 29 %, а интенсивность ЭПР сигнала, характерного для инактивированной формы адренорецепторов, уменьшается на 23 % по сравнению с исходными показателями.

При включении плаферона ЛБ в схему лечения ЭПР сигнал окисленного церулоплазмينا уменьшается на 20%, а интенсивность ЭПР сигнала  $Fe^{3+}$ -трансферрина растет на 33 % по сравнению с исходными показателями, и приближается к уровню контрольных показателей. В ЭПР спектре крови интенсивность ЭПР сигналов  $Mn^{2+}$  и  $Fe^{2+}$  ионов, по сравнению с исходными показателями уменьшается на 42% и 60% соответственно. ЭПР сигнал метгемоглобина уменьшается на 50% по сравнению с исходными показателями, а интенсивность ЭПР сигнала, характерного для инактивированного состояния адренорецепторов, составляет 40% от исходных показателей (диаграмма 5).

Диаграмма 5

Изменения парамагнитных центров крови у детей в возрасте от 1 до 5 лет при острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей, на фоне лечения плафероном ЛБ.



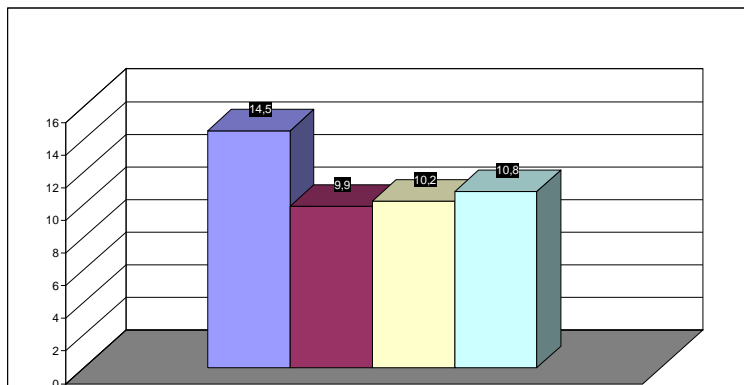
- контроль
- ОРЗ протекающие с обструкцией дыхательных путей до лечения
- ОРЗ протекающие с обструкцией дыхательных путей, лечение традиционным методом
- ОРЗ протекающие с обструкцией дыхательных путей, лечение традиционным методом + плаферон ЛБ

**6. Изменения активности антиоксидантных ферментов крови на фоне лечения плафероном ЛБ острых респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей у детей в возрасте от 1 до 5 лет.**

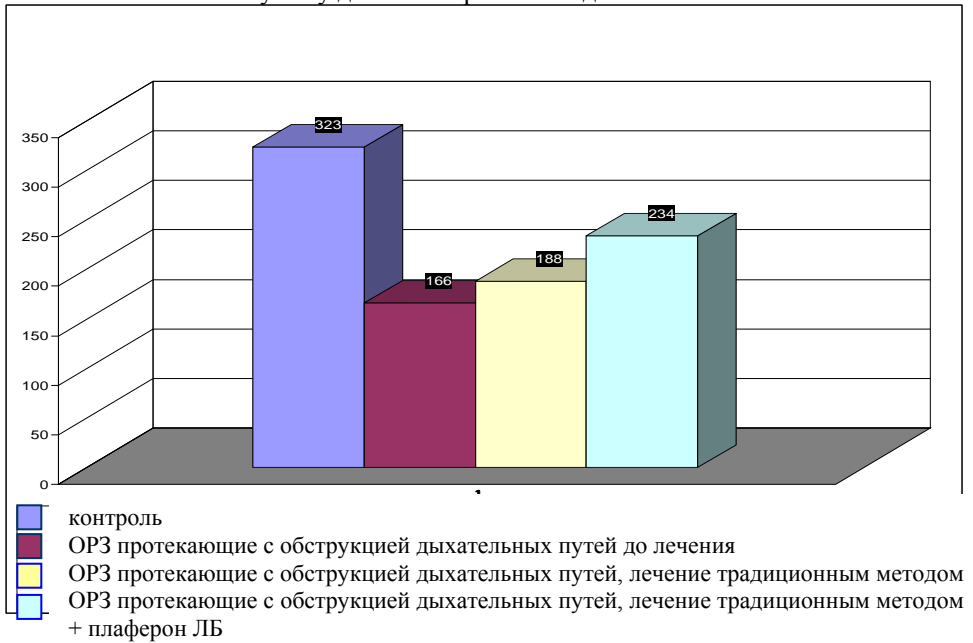
При лечении обструкции дыхательных путей, развивающихся на фоне острых респираторных инфекций, традиционным путем, активность каталазы не меняется по сравнению с исходными показателями, а активность СОД увеличивается на 12 % по сравнению с исходными показателями. Активность каталазы также не меняется при включении плаферона ЛБ в процесс лечения. При этом активность СОД возрастает на 41 % по сравнению с исходными показателями и составляет 72 % от контрольных показателей (диаграмма 6;7).

Диаграмма 6

Изменения активности каталазы на фоне лечения плафероном ЛБ острых респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей у детей в возрасте от 1 до 5 лет.



Изменения активности супероксиддисмутазы на фоне лечения плафероном ЛБ острых респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей у детей в возрасте от 1 до 5 лет.



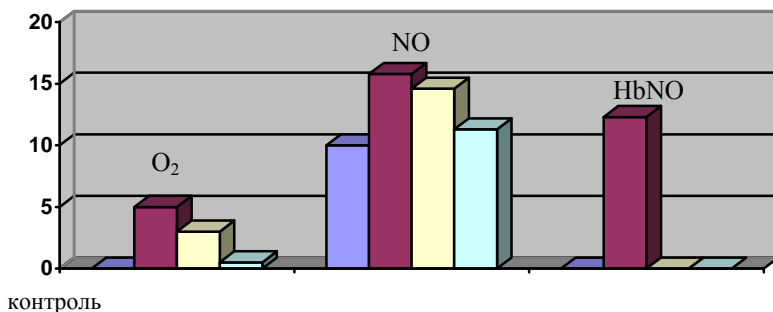
**7. Изменения содержания в крови реактивных соединений азота и кислорода у детей в возрасте от 1 до 5 лет при обструкции дыхательных путей, вызванной острыми респираторными инфекциями, на фоне лечения плафероном ЛБ.**

При обструкции дыхательных путей, обусловленной респираторными инфекциями, на фоне традиционного лечения содержание свободного оксида азота в крови по сравнению с исходными показателями статистически достоверно не меняется, а ЭПР сигнал нитрозилированного гемоглобина не выявляется. После проведения традиционного лечения содержание супероксид радикалов в крови снижается и составляет 60% от исходного показателя. При включении в традиционную схему лечения плаферона ЛБ, наряду с исчезновением ЭПР сигнала нитрозилированного гемоглобина, в ЭПР спектре крови резко уменьшается содержание свободной окиси азота, приближаясь к уровню контрольных показателей. Содержание супероксид радикалов также значительно уменьшается. На основании полученных результатов, можем заключить, что резкое уменьшение уровня (исчезновение) нитрозилированного гемоглобина при традиционном лечении обструкции респираторного тракта, связанной с инфекциями дыхательных путей, на фоне неизменившегося сигнала

свободной окиси азота в ЭПР спектре крови, указывает на снижение общей интенсивности образования этого соединения, падение уровня дезоксигемоглобина и уменьшение гипоксии в организме. Тем не менее, в организме интенсивно протекают свободнорадикальные окислительные процессы, о чем свидетельствует интенсивный ЭПР сигнал супероксид радикалов, хотя проявляющийся с гораздо меньшей интенсивностью, чем до начала лечения. А этот последний предвещает постоянную угрозу необратимости болезни и отягощения состояния больных. Исходя из результатов нашего исследования, при включении плаферона ЛБ в схему лечения, в ЭПР спектре крови вместе с исчезновением ЭПР сигнала нитрозилированного гемоглобина, резко снижается содержание свободной окиси азота, приближаясь к уровню, характерному для здоровых детей. Вместе с этим, происходит такое же значительное снижение уровня супероксид радикалов. На основании полученных данных можно заключить, что на фоне лечения плафероном ЛБ в организме больных детей значительно уменьшается интенсивность образования реактивных соединений кислорода и азота, что обеспечивает стабилизацию редокс статуса организма и способствует окончательному выздоровлению пациентов (диаграмма 8).

Диаграмма 8

Изменение содержания реактивных соединений азота и кислорода в крови у детей в возрасте от 1 до 5 лет при острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей, на фоне лечения плафероном ЛБ.



ОРЗ протекающие с обструкцией дыхательных путей до лечения

ОРЗ протекающие с обструкцией дыхательных путей, лечение традиционным методом

ОРЗ протекающие с обструкцией дыхательных путей, лечение традиционным методом + плаферон ЛБ

Следовательно, из полученных результатов, вытекает, что включение плаферона ЛБ в традиционную схему лечения обструкции дыхательных путей, вызванной острыми респираторными инфекциями, способствует значительному понижению активности прооксидантной системы крови и активации антиоксидантных ферментов.

**8. Изучение воздействия плафероном ЛБ на активность гистаминных  $H_1$  рецепторов.** В результате радиоиммунологических исследований было установлено, что плаферон ЛБ обладает способностью оказывать действие на активность гистаминных рецепторов. Исследования проводились на разных сериях плаферона ЛБ. Суммируя результаты разных экспериментов, можем заключить, о возможности ингибирования плафероном ЛБ активность рецепторов гистамина (47 + 12%. ми таблица 3).

Таблица 3

Действие плаферона ЛБ на гистаминные  $H_1$  рецепторы  
коры головного мозга крыс.

	% ингибирования
Plaferonum N01-001 Ser:02.02.99.	62
Plaferonum2МН LOT:01.04.2001.	29
Plaferonum pro injectionibar Ser:01.06.96.	41

В связи с тенденцией роста бронхообструктивных заболеваний, одной из актуальных проблем современной медицины является определение патогенетических основ острой и хронической форм заболевания. В развитии и ходе болезни, протекающей с обструкцией дыхательных путей, важная роль отводится воспалительным изменениям в респираторном тракте, что в свою очередь предопределяет развитие гиперреактивности дыхательных путей и коррелирует с тяжестью заболевания (Aizawa H.1998). Исходя из этого, ключевая концепция ведения бронхообструктивных болезней фокусируется на выявлении маркеров воспалительных изменений дыхательных путей. Активация клеток воспаления и развитие воспалительных процессов в тканях дыхательных путей вызывают оксидативный взрыв с усиленным образованием реактивных соединений кислорода и азота. Исходя из этого, во время острых респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей (обструктивный бронхит, пневмония) крайне важно изучение метаболизма свободных радикалов кислорода и азота и изменения редокс статуса организма.

Нами было установлено, что при обструкции дыхательных путей, развившейся на фоне острых респираторных инфекций, в организме происходит интенсификация свободнорадикального окисления, что подтверждается появлением соединений реактивного кислорода ( $O_2^{\cdot-}$ ) и промоторов ( $Mn^{2+}$  и  $Fe^{2+}$  ионы) свободнорадикального окисления в крови пациентов.

Активация прооксидантной системы крови протекает на фоне инактивации ферментов антиоксидантной защитной системы. При обструкциях дыхательных путей, развивающихся на фоне острых респираторных инфекций, имеет место понижение активности каталазы и СОД крови. Происходит инактивация церулоплазмينا, что проявляется в увеличении интенсивности ЭПР сигнала его окисленной формы.

Особую роль в патогенезе бронхопульмональных заболеваний играет супероксиддисмутаза (СОД). По мнению некоторых авторов (Rodney J. et al 1999), именно СОД определяет толерантность тканей дыхательных путей к оксидативному стрессу. Последний обусловлен ингибирующим действием



супероксид радикалов ( $O_2^-$ ) на ферменты, нейтрализующие перекись водорода, каталазу и глутатион пероксидазу.

Наряду с антиоксидантным действием, церулоплазмин характеризуется ферроксидазной активностью (Gutteridzi A. 1983, Lovstael R. 1981), благодаря чему обеспечивается удаление свободных ионов железа из сыворотки крови и их включение в апотрансферрин. Способность апотрансферрина, связывать ионы  $Fe^{2+}$  определяет антиоксидантное действие этих транспортных белков. Очевидно, при развитии бронхиальной обструкции, связанной с инфекциями дыхательных путей, наряду с антиоксидантной активностью понижается и ферроксидазная активность церулоплазмينا, что обнаруживается накоплением ионов  $Fe^{2+}$  и уменьшением содержания  $Fe^{3+}$ -трансферрина в крови.

Существует несколько источников образования свободных ионов железа ( $Fe^{2+}$ ) в организме. I -  $FeS$  – содержащие белки, II – эритроциты, подвергшиеся гемолизу, III – ферритин, IV - восстановительное преобразование  $Fe^{3+}$  трансферрина ( $Fe^{3+} \rightleftharpoons Fe^{2+}$  апотрансферрин). Ионы железа являются обязательными соучастниками реакций Фентона и Габер-Вейса, формирующих реактивные соединения кислорода. Их накопление в крови несет постоянную угрозу интенсификации процессов свободнорадикального окисления в организме.

$Fe^{3+}$ -трансферрин - железопереносящий белок. Он снабжает кроветворные органы (костный мозг) железом, т.е. является активным соучастником эритро- и гемопоэза. Нами было установлено, что во время обструкции дыхательных путей, протекающих на фоне острых респираторных инфекций, интенсивность ЭПР сигнала  $Fe^{3+}$ -трансферрина резко уменьшается, что как уже отмечалось, должно быть обусловлено снижением ферроксидазной активности церулоплазмينا, и что приводит к уменьшению интенсивности пролиферативных процессов, гемо- и эритропоэза в организме и представляет собой один из факторов, способствующих развитию гипоксии в организме.

При обструкции дыхательных путей, развивающихся на фоне острых респираторных инфекций, в спектре ЭПР крови появляется также интенсивный ЭПР сигнал  $Mn^{2+}$  ионов. Основными источниками  $Mn^{2+}$  ионов являются деструктивные (поврежденные) клеточные мембраны. Высвобождение этих ионов возможно также при инактивации митохондриальной супероксиддисмутазы. Со своей стороны,  $Mn^{2+}$  ионы, подобно другим переменновалентным ионам, являются мощными промоторами свободно-радикального окисления.

Следовательно, на основе анализа полученных результатов, мы можем сделать вывод, что при обструкции дыхательных путей, связанной с респираторными инфекциями, в организме имеет место развитие дисбаланса между про- и антиоксидантными системами, что проявляется в гиперпродукции реактивных форм кислорода, и уменьшении активности антиоксидантных ферментов крови (СОД, каталазы, церулоплазмينا,  $Fe^{3+}$ -трансферрина).

В настоящее время значительная роль  $NO$  в функционировании дыхательных путей не вызывает сомнений. Оксид азота выполняет роль нейротрансмиттера; участвует в регуляции тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей, регулирует реактивность кровеносных сосудов, и соответственно, кровяное давление, регулирует газовый обмен и интенсивность кровообращения в тканях дыхательных путей, мукоцилиарный транспорт, т. е. является одним из важнейших медиаторов воспаления (Langry J. S. Eidelman D.

2001). Существуют литературные данные о повышении содержания окиси азота в выдыхаемом воздухе при бронхопальмонарных болезнях и, особенно, при бронхиальной астме. Было показано, что содержание NO в выдыхаемом воздухе, бронхолегочном лаваже и слюне коррелирует с тяжестью бронхиальной астмы и бронхообструктивных заболеваний (Kanazava R., et al 2000, ten Hecken N. H., et al 1999, Takahashi Y., et al 1998, Dupont L. J. 1998, Nodami H., et al 2003).

При острых инфекциях дыхательных путей, протекающих с обструкцией респираторного тракта, нами было выявлено резкое повышение содержания окиси азота в крови. Согласно литературным данным, усиленное образование окиси азота во время бронхопальмональных заболеваний может быть обусловлено как конституционной (eNOS), так и индуцибельной (iNOS) NO-синтазой. (Vander-Vliet A., Eiserich J.P. Cross C.T. 2000, Landri J.S. Eidelman D. 2001, Langly S.Iany A.S. et al 2003, Crasemann H. et al 1999). Нейрональная изоформа конституционной NOS выполняет роль нейротрансмиттера, регулирует тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей и определяет степень гиперреактивности бронхов (Chida V. et al, 2000). Эндотелиальная NOS, регулирующая тонус гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, и соответственно, кровяное давление, не в силах принять активное участие в развитии бронхообструкции. С другой стороны, NO, образовавшийся посредством eNOS в эндотелиальных клетках, имеет способность снижать гепарин и гепаринсульфат, что ограничивает активацию комплемента и дегрануляцию базофилов этими соединениями, и следовательно, препятствует последующему повреждению тканей провоспалительными факторами.

Мы обнаружили, что содержание NO в крови резко увеличивается во время острых респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей, что может быть обусловлено активацией eNOS и iNOS и, в определенной степени, может представлять собой компенсаторную реакцию организма, направленную против микроорганизмов, вызывающих бронхообструкцию и против их повреждающего действия (адгезии и агрегации форменных элементов крови, констрикции бронхов и кровеносных сосудов дыхательных путей (Rapport R.M. et al, 1983, Walolman S.A. et al, 1986; Napatri K.K. Diamond I. 1984; Yao S.R. 1992). В то же время, NO, в больших концентрациях, в силу своей цитотоксичности способствует развитию воспаления дыхательных путей и усугубляет обструкцию (Ten Hecken N.NH. et al, 1999).

Таким образом, при развитии обструктивных заболеваний дыхательных путей проявляется двойной, защитный и повреждающий характер NO, обусловленный, с одной стороны, антагонизмом NO по отношению к гистамин-индуцированной бронхоконстрикции, и, с другой стороны, NO – индуцированным воспалительным повреждением эпителия дыхательных путей.

Проявление цитотоксичного действия NO, в основном, зависит не только от его содержания, но и от редокс-статуса окружающей среды. В условиях окислительного стресса увеличивается вероятность преобразования окиси азота в цитотоксичный пероксинитрит. Пероксинитрит - потенциальный оксидант. Он вызывает гиперреактивность и повреждение дыхательных путей, способствует усилению ответа воспалительных клеток (Saleh D. et al 1998), активирует синтез циклооксигеназы и простагландинов (Candino L.M. et al 1996), повреждает

сурфактант и оказывает вазоактивное (констриктивное) действие (O Sullivan 1999, Soto E et al 1999).

Тут же следует отметить, что во время острых респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей, в крови у исследуемых нами пациентов обнаружился интенсивный ЭПР сигнал комплексов окиси азота с гемовым (HbNO) и негемовым (FeSNO) железом.

Как известно, комплексы HbNO формируются в крови в условиях гипоксии в результате нитрозилирования дезоксигемоглобина. Вышеуказанное приводит, с одной стороны, к ограничению цитотоксичности избыточного NO, с другой стороны, снижает транспортную функцию гемоглобина, что вызывает усугубление гипоксии в организме на фоне подавления эритропоэза (снижения трансферрина  $Fe^{3+}$ ), характерного для рассмотренных нами заболеваний. Образование в крови комплексов FeSNO происходит в условиях избыточной продукции NO, накопления ионов  $Fe^{2+}$  и развития ацидоза, в результате нитрозилирования белков, содержащих SH-группы (в основном, альбумина). Нитрозилирование SH-групп белков приводит к изменению их транспортной функции, что способствует нарушению гомеостаза организма.

Исходя из вышесказанного, можем заключить, что во время острых респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей, в условиях измененного редокс статуса организма, образовавшаяся в результате активации компенсаторно-адаптационных механизмов в избыточном количестве окись азота превращается в повреждающий фактор.

Таким образом, из вышесказанного следует, что окислительный стресс представляет собой основное звено патогенеза обструкции дыхательных путей, развивающейся на фоне острых респираторных инфекций; и если в начале заболевания реактивные соединения кислорода и азота играют важную роль в мобилизации антимикробной защиты организма, эти же метаболиты, ограничивающие репликацию возбудителя инфекции, на поздней стадии заболевания повреждают организм хозяина.

Активация перекисного окисления липидов и аккумуляция липидных пероксидов в мембранах оказывает действие на механизм активного транспорта  $Ca^{2+}$  ионов и ускоряет процесс дегрануляции базофилов и тучных клеток. Во время дегрануляции базофилов и тучных клеток выделяется целый ряд воспалительных медиаторов, таких как гистамин, серотонин, цистеиновые протеазы, лейкотриены и другие. При активации тучных клеток (под воздействием лизосомных ферментов фагоцитов), наряду с провоспалительными медиаторами образуются супероксид радикалы ( $O_2^-$ ), которые высвобождаются в очаге воспаления и участвуют не только в процессе внутриклеточной инактивации вирусного агента, но и выполняют роль инициаторов перекисного окисления липидов.

Из вышеуказанного следует, что перекисное окисление липидов представляет собой тот значительный биохимический процесс, который во время респираторных инфекций, вместе с другими провоспалительными медиаторами, вызывает развитие гиперреактивности бронхов. В результате агрессивных действий продуктов свободнорадикального окисления нарушается процесс ресинтеза эластины, что способствует повреждению эластичного каркаса легкого, формированию эмфиземы, развитию склерозных изменений в бронхах. Этот процесс, в свою очередь, вызывает повышение бронхореактивности, усиление констрикции, нарушение механизмов саногенеза

и интенсификацию цепных реакций свободнорадикального окисления. Таким образом, замыкается патологическая цепь хронических процессов с формированием и прогрессированием необратимой бронхиальной обструкции.

Одним из важнейших проявлений воспаления дыхательных путей является генерализованное нарушение  $\beta$ -адренергетической рецепции. Роль блокады  $\beta$ -адренергетических рецепторов в патогенезе бронхиальной обструкции определяется их участием в основных механизмах управления дыхательной системой.  $\beta$ -адренергетические рецепторы контролируют выделение гистамина тучными клетками, мукоцилиарный клиренс, транспорт натрия и воды, выделение слизи, тонус клеток гладкой мускулатуры бронхов и выделение провоспалительных медиаторов (гистамин,  $O_2^{\cdot -}$ ), контролируют проницаемость кровеносных сосудов легких. Нарушение  $\beta$ -адренорецепции при бронхиальной обструкции часто коррелирует с отягощением клинического состояния и приводит к пониженной активности компенсаторно-адаптационных реакций в организме.

В результате проведенных нами исследований, при заболеваниях дыхательных путей, протекающих с обструкцией, в ЭПР спектре крови был выявлен ЭПР сигнал ( $g=2.01$ ), характерный для инактивированной формы адренорецепторов.

Причиной инактивации адренорецепторов может служить повреждение мембранных структур и расположенных на них рецепторов в условиях активации перекисного окисления липидов, отключение адренорецепторов, индуцированных  $Mn^{2+}$ -ионами от аденилатциклазной системы.

С другой стороны, нельзя не учесть роли аутоантител адренергических структур в механизмах инактивации  $\beta$ -адренорецепторов. В условиях понижения  $\beta$ -адренергической регуляции уменьшается контроль гомеостаза организма, увеличивается чувствительность иммунной системы к различным факторам раздражения и создается недостаточность адаптационных механизмов, т.е. ограничение диапазона адаптивно-компенсаторных возможностей, осуществляющихся за счет  $\beta$ -адренергической регуляции, представляет одно из ключевых звеньев развития бронхообструкции различных генезов.

Дисфункция  $\beta$ -адренергических структур обуславливает, в первую очередь, развитие иммунных реакций. Степень нарушения  $\beta$ -адренергической регуляции определяет уровень гомеостаза тканей дыхательных путей, в условиях патологической реактивности способствует замыканию порочного круга, в котором увеличенное количество клеточных медиаторов, в том числе, гистамина стимулирует гиперреактивность ткани, а последняя, в свою очередь, служит причиной повреждения клеточных мембран, усиленного образования индукторов перекисного окисления липидов, метаболитов арахидоновой кислоты (лейкотриенов, простагландинов), нарушения адренорецепции, усугубления гипоксии и развития бронхообструкции.

Из вышеуказанного следует, что гиперреактивность, характерная для обструкции дыхательных путей, является следствием сложных взаимодействий различных воспалительных клеток и продуцированных ими провоспалительных медиаторов; а характерная для этой болезни гипоксия представляет собой результат развития оксидативного стресса, играющего ведущую роль в патогенезе обструкции.

С учетом вышесказанного, мы посчитали целесообразным включение в схему лечения бронхообструктивных заболеваний, обусловленных острыми респираторными инфекциями, препарата плаферона ЛБ, который характеризуется противовоспалительным, антиоксидантным, антигипоксивным, иммуномодулирующим свойствами.

С учетом значения воспалительных медиаторов, вазоактивных аминов (гистамина) в патогенезе бронхообструкции, мы в первую очередь изучили воздействие Плаферона ЛБ на активность гистаминных  $H_1$  рецепторов.

Гистамин аккумулируется в тучных клетках и базофилах человека в виде комплексов с анионными белками гепарина и хондроитин-4-сульфатом. Из связующих комплексов гистамин высвобождается при дегрануляции этих клеток под воздействием иммунологических (IgE, или цитокины) и неиммунологических (субстанция 48/80, ионофор кальция, мастопарин, субстанция Р, опиоиды, или гипо-осмотические растворы) стимулов, при наличии необходимой энергии и ионов кальция. В обычных условиях в организме человека только небольшое количество гистамина (2-3%) остается без изменений, остальное трансформируется посредством гистамин-N-метилтрансферазы (НМТ) (5—80%) и диамин оксидазы и выделяется с мочой. НМТ, экспрессируемая эпителиальными клетками дыхательных путей, является важнейшим ферментом, ответственным за деградацию гистамина в дыхательных путях. Блокирование этого фермента вызывает увеличение гистамина индуцированной бронхоконстрикции *in vitro* и *in vivo* (Sekizawa et al., 1993). При экспериментальных вирусных инфекциях пониженная активность НМТ ассоциируется с развитием гиперчувствительности к вдыхаемому гистамину (Nakazawa et al., 1994).

Действие гистамина реализуется посредством гистаминных рецепторов  $H_1$ ,  $H_2$ ,  $H_3$  и  $H_4$ , которые относятся к семейству рецепторов, сопряженных с G-протеином. Большинство провоспалительных эффектов гистамина осуществляется посредством рецепторов  $H_1$ , а противовоспалительных – посредством  $H_2$ ,  $H_3$  и  $H_4$ . Подтип гистаминных  $H_1$  рецепторов экспрессируется в головном мозгу, клетках гладкой мускулатуры, эндотелиальных клетках, надпочечных железах и в сердце. Эти рецепторы участвуют в регуляции тонуса гладкой мускулатуры дыхательных путей и эндотелия, регулируют образование окиси азота, вызывают увеличение сосудистой проницаемости, усиливают синтез простагландинов. Гистамин индуцирует образование инозитол фосфатов в целом ряду тканей (головной мозг, дыхательные пути и гладкая мускулатура кровеносных сосудов и кишечного тракта). В гладкой мускулатуре дыхательных путей гистамин вызывает гидролиз инозитол фосфата, активацию фосфоинозитид-специфической фосфолипазы С, транслокацию протеинкиназы С, повышение концентрации инозитол-1,4,5-трифосфата ( $IP_3$ ), увеличение концентрации внутриклеточного кальция, стимуляцию активности NO-синтазы и усиление продукции NO-зависимого cGMP (Hardy et al., Leurs et al., 1991). Усиление констриктивного действия гистамина под воздействием ингибиторов NOS указывает на противопоставление между выделением гистамин-индуцированного NO и прямым бронхоконстриктивным эффектом  $H_1$  рецепторов на гладкую мускулатуру дыхательных путей (Nijkamp et al., 1993). *In vitro* гистамин в низких концентрациях вызывает релаксацию, а в высоких – констрикцию бронхиальных кровеносных сосудов человека (Liu et al., 1990). Очевидно,

вазодилатационный эффект является результатом высвобождения NO из эндотелиальных клеток, а вазоконстрикционный эффект вызван непосредственным воздействием гистамина на  $H_1$  рецепторы гладкой мускулатуры кровеносных сосудов.

Согласно нашим результатам, плаферон ЛБ в  $47 \pm 12\%$  вызывает инактивацию гистаминных  $H_1$  рецепторов коры головного мозга крыс.

Согласно нашим данным, под воздействием плаферона ЛБ возрастает активность антиоксидантных ферментов (каталазы, супероксиддисмутазы, церулоплазмينا). Повышение уровня  $Fe^{3+}$ -трансферрина и снижение уровня метгемоглобина приводит к усилению гемопоэза и увеличению содержания гемоглобина, что в свою очередь, способствует уменьшению гипоксии в организме. Одной из причин антиоксидантной активности плаферона ЛБ, возможно, является подавление активности фосфолипазы  $A_2$ , что в свою очередь, способствует снижению интенсивности процессов перекисного окисления липидов. После лечения плафероном ЛБ в крови у детей, которых мы исследовали, было обнаружено уменьшение содержания окиси азота и реактивного кислорода. Падение интенсивности ЭПР сигнала комплексов окиси азота с негемовым железом ( $FeSNO$ ) также указывает на снижение интенсивности образования NO, что в соответствии с литературными данными, коррелирует с уменьшением гиперреактивности бронхов и улучшением клинического состояния.

Во время обструкции дыхательных путей, ассоциированных с респираторными инфекциями, воздействие плаферона ЛБ на синтез NO, очевидно, осуществляется посредством ингибирующего действия препарата как на индуцибельную, так и на конституционную NOS, что было подтверждено различными авторами (Гонгадзе М. 2004, Кокаиа и др. Микеладзе, Саникидзе Т.).

В трудах Микеладзе Д.Д. и соавторов было показано, что плаферон ЛБ характеризует стимулирующим действием на активность аденилатциклазной системы. Препарат увеличивал количество  $\beta$ -адренергических рецепторов и цАМФ в лимфоцитах (Микеладзе Д.Д. и др. Кокаиа 1999). Эти данные находятся в соответствии с нашими данными о нормализации активности адренергических структур форменных элементов крови на фоне лечения плафероном ЛБ (что проявляется в резком уменьшении интенсивности ЭПР сигнала  $g=2,01$ , характерного для инактивированных форм адренорецепторов). Очевидно, следует полагать, что восстановление функционирования  $\beta$ -адренергических структур кровяных клеток происходит вследствие их сопряжения с аденилатциклазной системой и снижения интенсивности процессов перекисидации. Следует также отметить, что уменьшение содержания свободного NO способствует восстановлению высвобождения катехоламинов из симпатических нервных окончаний, что в свою очередь способствует активации адренергической системы.

Следовательно, на основании литературных данных и результатов наших исследований можно сделать вывод, что при острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей, ингибирующее действие плаферона ЛБ на гистаминные  $H_1$  рецепторы, антиоксидантное действие препарата и стимулирующий эффект последнего на сАМФ и  $\beta$ -адренорецепторы приводят к ограничению экспрессии NO-мессенджерской системы и способствуют проявлению со стороны NO защитного, компенса-

торного антагонизма по отношению к гистамин-индуцированной бронхоконстрикции. По нашему мнению, при острых респираторных инфекциях, протекающих с обструкцией дыхательных путей, эффективность действия плаферона ЛБ определяется способностью препарата к модуляции редокс-гомеостаза организма, что обеспечивает уменьшение оксиген-нитрогенного стресса организма до уровня, необходимого для антивирусной, антимикробной защиты, и приостанавливает прогрессирование бронхореактивности. Молекулярные механизмы подобного действия плаферона ЛБ требуют дополнительных исследований.

## ВЫВОДЫ

1. Во время острых респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей, развивается дисбаланс между про- и антиоксидантной систем, проявляющийся в накоплении в крови промоторов образования реактивного кислорода, ионов  $Mn^{2+}$  и  $Fe^{2+}$ , супероксид радикалов ( $O_2^-$ ), и в инактивации антиоксидантных ферментов (СОД, каталазы, церулоплазмينا,  $Fe^{3+}$ -трансферрина). Эти процессы приводят к изменению редокс гомеостаза в организме и развитию оксидативного стресса.
2. Во время острых респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей, имеет место усиленное образование окиси азота, что проявляется в повышении содержания его свободной формы (NO) в крови и формировании комплексов с гемовым (HbNO) и негемовым железом (FeSNO). В условиях оксидативного стресса и гипоксии окись азота из компенсаторного агента превращается в повреждающий фактор.
3. Одним из ключевых звеньев патогенеза острых респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей, является нарушение  $\beta$ -адренергической рецепции, что свидетельствуется появлением соответствующего ЭПР сигнала в крови ( $g=2,01$ ).
4. В патогенезе острых респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей, развитие оксидативного стресса играет ведущую роль и обуславливает нарушение ключевых звеньев гомеостаза дыхательных путей, адренергической регуляции и метаболизма окиси азота, приводит к гипоксии и усугублению гиперреактивности бронхов.
5. Включение препарата плаферон ЛБ в схему лечения острых респираторных инфекций, протекающих с обструкцией дыхательных путей, обеспечивает улучшение клинических показателей больных благодаря частичному подавлению активности гистаминных H1 рецепторов, восстановлению  $\beta$ -адренергической рецепции, снижению интенсивности окислительного стресса, восстановлению физиологической активности NO.

სადისერტაციო თემის გარშემო გამოქვეყნებულ  
სამეცნიერო ნაშრომთა სია  
**СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ  
ПО ТЕМЕ ДИСЕРТАЦИИ**

1. Майсурадзе М. Абдушелишвили Н. Изменение активности антиоксидантных ферментов при лечении бронхальной астмы. Georgian Medical News №4 (97) 2003 p. 53-56
2. Майсурадзе М. Абдушелишвили Н. Саникидзе Т. Датунашвили И. Образование активных форм азота и кислорода в критическом состоянии больных при ОРН разные сроки оксигенотерапии. Georgian Medical News №1 (106) 2004 p 79-81
3. Maisuradze M. Abdushelishvili N. Dumbadze M. Some aspects of protective effect of Plaferon LB during Bronchial Asthma. Annals of Biomedical Research and Education. Volume 3, July-September, 2003 p. 189-192.