

УДК 616.248:616.833:577.218

Е.В.Ушакова

РОЛЬ НЕДОСТАТОЧНОСТИ β_2 -АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ РЕЦЕПЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В ФОРМИРОВАНИИ ХОЛОДОВОГО БРОНХОСПАЗМА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, Благовещенск***РЕЗЮМЕ**

С целью изучения недостаточности β_2 -адренергической рецепции дыхательных путей в формировании холодового бронхоспазма было проведено обследование 78 больных бронхиальной астмой (БА), из которых 36 (46%) больных имели холодовую гиперреактивность дыхательных путей, а у 42 (54%) пациентов холодовая гиперреактивность дыхательных путей отсутствовала. Установлено, что формирование холодового бронхоспазма у больных БА ассоциируется с десенситизацией внутриклеточной β_2 -адренергической рецепции. Ключевыми механизмами недостаточности β_2 -адренергической рецепции являются воспаление, высокий уровень биогенных аминов и действие оксидативного стресса.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, адренорецепция.

SUMMARY

E.V.Ushakova

ROLE OF AIRWAY β_2 -ADRENERGIC RECEPTION INSUFFICIENCY IN COLD BRONCHOSPASM FORMING IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

To study airway β_2 -adrenergic reception insufficiency in cold bronchospasm forming, 78 patients with bronchial asthma (BA) were examined. 36 patients (46%) had cold airway hyperresponsiveness whereas 42 patients (54%) did not have cold airway hyperresponsiveness. It was established that cold bronchospasm forming in BA patients was associated with desensitization of intracellular β_2 -adrenergic reception. The inflammation, a high level of biogenic amines and the influence of oxidative stress are the key mechanisms of β_2 -adrenergic reception insufficiency.

Key words: bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, adrenoreception.

С современных позиций феномен изменённой реактивности бронхов на холодовой стимул, регистрируемый у больных бронхиальной астмой (БА) в 60-70% случаев, рассматривается одним из ведущих компонентов в формировании патофизиологического механизма флюктуирующей бронхиальной обструкции [7]. По мнению ряда авторов [11] чрезмерно выраженная реакция бронхов на холодовое воздействие (холодовая бронхиальная гиперреактивность – хБГР) имеет довольно сложный полипатогенетический механизм развития. По современным представлениям в регуляции изменённой

реактивности дыхательных путей у больных БА особое место отводится нарушению функционирования β_2 -адренорецепторного комплекса [6]. Так, формирование хБГР у больных БА ассоциируется со снижением показателей активированного β_2 -адренорецепторами синтеза циклического 3'-5'-циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) [2]. На сколько справедливо данное утверждение по отношению значимости несостоятельности функционального состояния β_2 -адренорецепторного комплекса у больных БА с хБГР в формировании бронхоспазма неизвестно.

Цель исследования – определение роли нарушений β_2 -адренорецепторного комплекса у больных БА в патогенезе изменённой холодовой реактивности бронхов.

Материалы и методы исследования

Обследовано 78 больных БА, преимущественно с лёгким персистирующим ($n=65$, 83,3%) и среднетяжелым течением заболевания ($n=13$, 16,7%). В своей работе мы выделили 2 группы больных по реакции бронхов на холодовое воздействие [7]. При проведении пробы с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом изменённая реактивность бронхов была выявлена у 36 (46,2%) больных (I группа пациентов). 42 (53,8%) пациента с отсутствием холодовой бронхиальной гиперреактивности были отнесены во II группу.

Всем больным исходно и через 5 минут после проведения изокапнической гипервентиляцией холодным (-20°C) воздухом выполнялись следующие исследования: изучение функциональной активности β_2 -адренорецепторов на модели лимфоцитов периферической крови по уровню прироста стимулированного адреналином цАМФ, определяли радиоиммунологическим методом; степень выраженности воспалительного процесса изучали с применением качественно-количественного показателя – индекса активности эндобронхита (ИАЭ, в % от максимального значения), учитывающего комплекс эндоскопических признаков воспаления в дыхательных путях (С.И.Овчаренко, 1998) [5]; уровень гистамина в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) определяли по методу Л.Я.Прошиной (1981); концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли спектрофотометрическим методом по В. Б.Гаврилову и др. (1997).

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью стандартных методов вариационной статистики [8].

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время подчёркивается существенная роль изменённой функциональной активности

β_2 -адренорецепторов дыхательных путей в патогенезе БА [10]. В популяции исследуемых больных БА в результате анализа полученных индивидуальных значений циклического 3'-5'-аденозинмонофосфата (цАМФ) были выделены две степени снижения функциональной активности β_2 -адренорецепторного комплекса. На основании рекомендаций Н.Н.Канаева (1980) с учётом величины среднеквадратичного отклонения (σ) показателя от среднего норматива нами статистически обоснованы границы нормы и градации отклонения от неё для цАМФ 1-2 степени.

Анализ показателей β_2 -адренорецепторов у исследуемых пациентов показал снижение их активности (табл.). При этом прослеживаются статистически значимые различия между 1 и 2 группами больных БА. Уровень цАМФ у больных I группы составил $62,2 \pm 3,06$ пмоль/ 10^6 кл, что соответствовало снижению β_2 -адренорецепторного комплекса 2 степени. У пациентов II группы цАМФ был на уровне $73,9 \pm 3,07$ пмоль/ 10^6 кл ($p < 0,01$). В обеих группах в ответ на изокапническую гипервентиляцию холодным воздухом отмечается снижение исследуемого показателя до $50,8 \pm 4,17$ и $68,4 \pm 5,09$ пмоль/ 10^6 кл. Вместе с тем, у пациентов с хГБР установлено статистически достоверное снижение цАМФ ($p < 0,001$), у больных II группы – незначительное ($p > 0,05$).

По мнению ряда авторов, генез несостоятельности β_2 -адренорецепторного комплекса обусловлен несколькими причинами. Одним из основных факторов является возникновение и поддержание воспаления [12]. Для оценки вклада воспаления бронхиального дерева в формировании хГБР, мы определяли взаимосвязи между ИАЭ и параметрами бронхиальной реактивности. Полученные данные свидетельствуют о том, что ИАЭ у больных с хГБР был значительно выше, чем у больных 2 группы ($28,6 \pm 2,6$ и $19,3 \pm 3,1\%$, соответственно; $p < 0,05$). При сопоставлении показателей ИАЭ с концентрацией цАМФ прослеживается обратная корреляционная зависимость ($r = -0,68$; $p < 0,01$). В ответ на провокацию холодным воздухом было обнаружено увеличение суммарного показателя ИАЭ в большей мере у больных I группы, чем у пациентов II

группы ($37,7 \pm 2,3$ и $27,4 \pm 2,5\%$, соответственно).

Из литературных источников известно, что в результате накопления продуктов перекисного окисления липидов нарушается соотношение тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Продукты перекисного окисления липидов принимают участие в формировании синдрома гиперреактивности бронхов [4]. Анализ полученных нами исследований показывает, что содержание продуктов перекисного окисления липидов у больных БА с хГБР значительно выше (табл.). При исследовании концентрации МДА нами было отмечено достоверное увеличение ($p < 0,001$) данного показателя у пациентов I группы до $0,24 \pm 0,04$ мкм/мл (во II группе – $0,15 \pm 0,03$ мкм/мл). Данное суждение подтверждается литературными данными [10]. Проведенный нами анализ взаимосвязей выявил наличие обратной корреляционной зависимости между состоянием β -адренорецепции и показателями перекисного окисления липидов, в частности МДА ($r = -0,81$; $p < 0,01$). Данный факт указывает на интенсификацию процессов перекисного окисления липидов при хГРБ. Оценивая данный показатель после проведения изокапнической гипервентиляции холодным воздухом, нужно отметить увеличение показателей МДА у обследованных лиц до $0,31 \pm 0,04$ и $0,19 \pm 0,09$ мкм/мл, хотя достоверные различия определяются только у пациентов с хГБР ($p < 0,01$).

Известно, что продукты липидной перекисидации, в частности, метаболиты арахидоновой кислоты снижают число β -адренорецепторов в бронхах, повышают чувствительность рецепторов к гистамину [1]. В результате возникающего дисбаланса в β -адренергической системе формируется гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов. Ингибция β - и активация гистаминовых рецепторов усиливает выделение нейтрофилами и макрофагами активных форм кислорода, что поддерживает высокий уровень продуктов перекисного окисления липидов и повреждение тканей легкого. А.Н.Федин и соавторы в своей работе показали, что воспаление дыхательных путей у больных БА характеризуется повышенным содержанием биологически активных веществ, в том числе гистамина

Таблица

Сравнительная характеристика показателей β_2 -адренорецепции, активности эндобронхита, содержания гистамина и МДА в БАЛЖ у больных БА до и после проведения изокапнической гипервентиляции холодным воздухом

Показатели	I группа	II группа	p
цАМФ, пмоль/ 10^6 кл	<u>$62,2 \pm 3,06$</u>	<u>$73,9 \pm 3,07$</u>	<u>$< 0,01$</u>
	$50,8 \pm 4,17$	$68,4 \pm 5,09$	$< 0,001$
ИАЭ, %	<u>$28,6 \pm 2,6$</u>	<u>$19,3 \pm 3,1$</u>	<u>$< 0,05$</u>
	$37,7 \pm 2,3$	$27,4 \pm 2,5$	$< 0,001$
Гистамин, мкг/мл	<u>$0,30 \pm 0,011$</u>	<u>$0,23 \pm 0,024$</u>	<u>$< 0,001$</u>
	$0,37 \pm 0,011$	$0,28 \pm 0,024$	$< 0,001$
МДА, мкм/мл	<u>$0,24 \pm 0,04$</u>	<u>$0,15 \pm 0,03$</u>	<u>$< 0,001$</u>
	$0,31 \pm 0,04$	$0,19 \pm 0,03$	$< 0,001$

Примечание: в числителе – исходные показатели; в знаменателе – показатели после пробы ИГХВ; p – достоверность различий между показателями I и II группы.

[9]. Такого рода утверждения подтверждаются полученными нами данными. Исходно концентрация гистамина у обследованных лиц была значительно выше у пациентов 1 группы ($0,30 \pm 0,011$ мкг/мл, $p < 0,001$). При оценке исследуемого показателя после проведения изокапнической гипервентиляции холодным воздухом также отмечается увеличение концентрации данного показателя у больных БА до $0,37 \pm 0,011$ мкг/мл ($p < 0,05$). Отсюда очевидно, что активность воспалительного процесса и функциональная активности β_2 -адренергической рецепции взаимосвязаны, так как прослеживается обратная корреляционная зависимость между показателями цАМФ и содержанием гистамина в БАЛЖ ($r = -0,68$; $p < 0,05$). У больных БА с хГБР установлена достоверная корреляционная взаимосвязь между ИАЭ и увеличением количества гистамина ($r = 0,28$; $p < 0,05$), МДА ($r = 0,23$; $p < 0,05$). У пациентов без хГБР такого рода корреляционные взаимосвязи были статистически незначимы ($r = 0,11$; $p > 0,05$ и $r = 0,08$; $p > 0,05$).

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Формирование холодового бронхоспазма у больных БА ассоциируется с десенситизацией внутриклеточной β_2 -адренорецепции.

2. Генез несостоятельности β_2 -адренорецепции обусловлен несколькими причинами: прежде всего это воспаление, высокий уровень биогенных аминов (гистамин); действие оксидативного стресса (усиление процессов перекисного окисления липидов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Болевич С. Бронхиальная астма и свободно-радикальные процессы. Патогенетические, клинические и терапевтические аспекты. М.: Медицина, 2006. 253 с.
2. Метаболиты оксида азота и их значение в патогенезе бронхиальной астмы. Сибирский медицинский университет / Козина О.В. [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. 2008. №6. С.34–37.
3. Свободнорадикальное окисление белков и липидов при бронхиальной астме / Лаврентьева О.В. [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2008. №6, приложение "Медицинские науки". С.20.
4. Масуев К.А., Чучалин А.Г. Липиды клеточных мембран и гиперреактивность бронхов // 4-й Национальный конгресс по болезням органов дыхания: сборник резюме. М., 1994. №73.
5. Одиреев А.Н., Андриевская И.А., Луценко М.Т. Вклад изменений в системе медиаторов воспаления в формирование мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2008. Вып.29. С.18–21.
6. Влияние функционального состояния надпочечников и бета-адренергической рецепции на реактивность дыхательных путей при частично-контролируемой бронхиальной астме / Пирогов А.Б. [и др.] // Сибирский консилиум. 2007, №7(62). С.128–129.
7. Приходько А.Г. Реактивность дыхательных путей при болезнях органов дыхания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Благовещенск, 2006. 42 с.
8. Ульянычев Н.В. Автоматизированная система для научных исследований в области физиологии и патологии дыхания. Новосибирск: ВО Наука, 1993. 246 с.
9. Механизмы действия гистамина на гладкую мышцу трахеи / Федин А. Н. [и др.] // Физиол. журнал им. И.М.Сеченова. 1997. №7(83). С.102–108.
10. Шмушкович Б.И. Кортикозависимая бронхиальная астма (вопросы клиники, осложнений, патогенеза и лечения): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1995.
11. Banacci J.V., Stewart A.G. Regulation of human airway mesenchymal cell proliferation by glucocorticoids and β_2 -adrenoceptor agonists // Pulm. Pharmacol. Ther. 2006. Vol.19. P.32–38.
12. Epithelial-mesenchymal communication in the pathogenesis of chronic asthma / Holgate S. [et al.] // Proc. Am. Thorac. Soc. 2004. Vol.1. P.91–98.

Поступила 04.06.2010

Елена Владимировна Ушакова, аспирант,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;
Elena V. Ushakova,
22 Kalinin Str., Blagoveschensk, 675000;
E-mail: cfpd@amur.ru

