

adjacent to the surrounding organs, which in tumor infiltration cannot be removed along with the tumor. In addition, the severity of the disease caused by the fact that the swelling of the esophagus during the rapid growth causes disruptions passage of food. Syndrome of dysphagia brings serious psycho-emotional trauma to the patient. For several months developing cachexia, and patients die because of starvation. The most difficult cancer treatment has the upper third of the esophagus, which is not solving the problem of modern oncology. On the one hand, rapid intervention in the upper third of cancer is traumatic and ineffective, on the other hand the results of applying an integrated radiotherapy and combination therapy are encouraging. Data for different researchers conducting independent chemotherapy makes it impossible to obtain a satisfactory objective response. Adequate treatment results can be achieved only with a combination of radiation therapy and chemotherapy. Yet such treatment is a highly toxic by intravenous route of administration because of cytotoxic drugs, which is quite an important limiting factor. The article describes the main methods of treatment for esophageal cancer, their advantages and disadvantages, the assessment of quality of life and prognosis of the disease.

**Key words:** esophageal cancer, treatment, prognosis, quality of life of patients.

Стаття надійшла до редакції 30.04.2014 р.

Ткач Андрій Анатолійович - к.мед.н, доцент кафедри променевої діагностики, променевої терапії та онкології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; +38 067 916-03-67

© Бандурка Н.М.

УДК: 612.397:577.352.4

**Бандурка Н.М.**

Кафедра нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

## РОЛЬ МЕМБРАННИХ ЛІПІДІВ У МЕХАНІЗМАХ ІОННОГО ТРАНСПОРТУ - ФІЗІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

**Резюме.** В огляді узагальнено літературні дані про роль ліпідів в процесах мембранного іонного транспорту. Представлено нові відомості про структурно-функціональні особливості клітинних мембран, переважно їх ліпідного компоненту, що впливають на проникність мембран для іонів. Зазначені процеси розглядаються у нормі та при дії різноманітних пошкоджуючих чинників. Зроблено акцент на зміні транспортних властивостей клітинних мембран для іонів за умов активації перекисного окислення ліпідів при серцево-судинній патології, зокрема порушеннях серцевого ритму.

**Ключові слова:** мембранні ліпіди, мембранний іонний транспорт, перекисне окиснення ліпідів, аритмії серця.

### Вступ

Клітинні мембрани з їх багаточисельними функціями є важливою інтегруючою ланкою в регуляції внутрішньоклітинних та позаклітинних взаємозв'язків і процесах іонного транспорту. Останнім часом зацікавленість багатьох вчених викликають такі спеціалізовані морфофункціональні компоненти мембрани, як мембранні ліпіди. За даними більшості літературних джерел механізми іонної проникності клітинних мембран пов'язані з рухом іонів через іонні канали та насоси [Стефанов, 2000; Ганонг, 2002; Сперелакис, 2012; Chung et al., 2007]. Але все частіше з'являються дослідження, які підтверджують, що іони у нормі можуть надходити до клітини позаканальним шляхом, безпосередньо через біліпідний шар мембрани [Болдирев, 1990; Антонов и др., 1992; Владимиров, 2000] Слід зазначити, що дія пошкоджуючих факторів на клітинні мембрани, зокрема активація процесів перекисного окислення ліпідів, проявляється в зміні їх фізико-хімічних констант та механізмів мембранного транспорту [Меерсон, 1984; Владимиров, 2000; Беленков, 2000; Амосова, 2000; Мороз та інш., 2001; Меньшикова, 2006; Чекман та інш., 2008; Зинь, 2012]. Це набуває все більшого обговорення у зв'язку з патологічними змінами організму, його старінням, порушенням імунного статусу та розвитком серцево-судинної патології [Ланкин, Тихазе, Беленков, 2000; Литвицкий, 2002; Бобров та інш., 2003; Мороз та інш.,

2003; Васильев и др., 2005; Казимирко и др., 2007; Богдарин и др., 2008; Трешкур и др., 2011]

Компонентом будь-якої мембрани є ліпідний бішар, який складається з фосфоліпідів. Фосфоліпідний шар визначає рідинно-кристалічні властивості мембран та їх проникність для різноманітних речовин, у тому числі й пасивну проникність для іонів [Конев С.В., 1987; Болдирев, 1990; Антонов и др., 1992; Албертс и др., 1994; Владимиров, 2000; Garrett, Grisham, 2010]. Морфологія мембран відображена в декількох запропонованих теоретичних моделях, згідно яких мембрана являє собою тришарову структуру, що складається із біліпідного каркаса, на поверхні якого знаходиться мономолекулярний шар глобулярних білків [Геннис, 1997; Костюк та інш., 2001; Камкин, Киселева, 2008; Chung, Andersen, Krishnamurthy, 2007]. Згідно рідинно-мозаїчної моделі структура мембрани динамічна, тобто молекули фосфоліпідів у бішарі здійснюють різноманітні рухи, а фазовий стан ліпідного матриксу такий, що інтегральні білки, які знаходяться в ліпідному бішарі володіють обертальною і трансляційною дифузією в площині мембрани [Singer, Nicolson, 1972]. Але рідинно-мозаїчна модель має ряд суперечливих даних. Так, існують мембрани, в яких не виявлено обертальної рухливості білків, у межах однієї мембрани розміщені ділянки з різною рухливістю білків, що їх утворюють [Конев, 1987; Бол-

дирев, 1990]. Тому вважається, що більш правильною є твердо-каркасно рідинно-мозаїчна модель [Конев, 1987; Генис, 1997], яка характеризує мембрану як безперервний пружний каркас з стільниками, які заповнені ліпідами. Надумку В.П. Скулачева (1989), Я. Кагава (1985), Г.Генис (1997) механічна цілісність і пружність обумовлені саме безперервним білковим каркасом. Останній знаходиться у зв'язку з білками (глікопротеїди і протеоглікани) і ліпідами (гліколіпіди) та здатний контролювати "воротний" механізм натрієвих каналів.

У склад фосфоліпідів включаються жирні кислоти. Молекула жирної кислоти є типовою амфільною сполукою, тобто з полярно розподіленими властивостями молекули, один кінець якої заряджений (полярний, гідрофільний), а інший незаряджений (аполярний, гідрофобний). Саме ці особливості будови визначають реакційну здатність фосфоліпідів. Вважається, що унікальна здатність ліпідів утворювати у воді бішар сприяє формуванню термодинамічно стійких структур з найменшим запасом вільної енергії в гідрофільному середовищі [Ивков, Берестовський, 1982; Конев, 1987; Антонов, Смирнова, Шевченко, 1992; Garrett, Grisham, 2010].

При всій різноманітності жирних кислот (пальмітинова, олеїнова, стеаринова та інші) найбільше уваги приділяється арахідоновій кислоті, при метаболізмі якої утворюються речовини, що активують процеси ПОЛ [Биленко, 1989; Бобров, 2003; Кириленко та інші, 2005]. Відомо, що кількісні та якісні зміни у складі мембран відбуваються при різноманітній серцево-судинній патології [Меерсон, 1993; Мхитарян др., 1998; Городецкая, Каленикова, 2001; Бобров та інші, 2003; Кириленко, Кукоба, Мойбенко, 2004; Васильев, 2005]. Накопичення при ішемії лізофосфатидилхоліну корелює зі змінами мембранної проникності для іонів кальцію та розвитком порушень ритму серця [Меерсон, 1984; Литвицький, 1994].

Ще одним компонентом мембран є холестерин. Добре відома його роль у підтриманні форми клітини, так звана функція клітинного "скелета" [Конев, 1987; Болдирев, 1990; Камкин, Киселева, 2008]. Змінюючи фізико-хімічні властивості мембрани, холестерин відіграє важливу роль у регуляції її проникності для багатьох іонів [Конев, 1987; Васильев, Сенаторов, Стрельцова, 2005]. Холестерин за хімічною будовою є стероїдом. Не можна не відмітити подвійності ефектів холестерину. Так, у рідинно-кристалічному стані біомембран він обмежує конформаційну рухливість цис-ненасичених фосфоліпідних ланцюгів, а у твердо-кристалічному стані він ускладнює оптимальну упаковку ланцюгів у повністю транс-конформації [Антонов и др., 1992; Костюк та інші., 2001]. Таким чином, холестерин здатний "екранувати" фосфоліпіди від дії ферментів.

Структура фосфоліпідів визначає конфігурацію мембранних білків та впливає на їх функціональну активність, зокрема на  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазу [Мхитарян и др. 1998; Курята, Недзвецкий, 1999; Зинь, 2012]. Досліджено, що для  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФази таким ліпідом є фосфа-

тидилсерин, для  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФази - лізофосфатидилхолін, для аденілатциклази - фосфатидилінозит [Курята, Недзвецкий, 1999]. У свою чергу білки, що знаходяться в мембрані, здатні змінювати фазові властивості ліпідного бішару, тобто в'язкість та проникність. Показано також взаємозв'язок між складом мембранних фосфоліпідів і функціональним станом клітин [Ивков, Берестовський, 1982; Балли, Бестерлинг, Брейлсфорд, 1989; Мхитарян и др. 1998; Афонина, Куюн, 2000]. Так, при активації перекисного окислення ліпідів мембрани містять переважно фосфатидилхолін, сфінгомелін, як найбільш стійкі до окислення фосфоліпіди; при гальмуванні ПОЛ більшість складає фосфатидилетаноламін [Биленко, 1989; Меерсон, 1993; Афонина, Куюн, 2000]. Такі ліпідні компоненти мембран, як сфінголіпіди, регулюють проникність мембран для іонів  $\text{Ca}^{2+}$ , шляхом зворотного інгібування протеїнази С [Владимиров, 1989].

Більшість життєвоважливих процесів клітини засновані на механізмах транспорту речовин, у тому числі іонів, через плазматичну мембрану [Конев, 1987; Антонов и др., 1992; Костюк та інші., 2001; Камкин, Киселева, 2008; Зинь, 2012]. Бар'єрна функція біологічних мембран забезпечує селективний, регульований, пасивний та активний обмін речовин клітини з зовнішнім середовищем [Финдлей, Эванд, 1990; Остапченко, Михайлик, 2006; Камкин, Киселева, 2008; Ленинджер, 1999; Болдирев, 1990; Ганонг, 2002]. Плазматична мембрана є перепорою для іонів та водорозчинних молекул, завдяки чому мембрани можуть регулювати й організувати внутрішньоклітинні процеси. Регульований транспорт пов'язаний з тим, що проникність клітинної мембрани для певних речовин (іонів) змінюється залежно від функціонального стану клітини [Ивков, Берестовський, 1982; Антонов и др., 1992; Амиров, 2001].

Саме ліпідний бішар є бар'єром, який відмежовує потік іонів та заряджених молекул [Болдирев, 1990; Антонов и др., 1999; Ивков, Берестовський, 1982; Garrett, Grisham, 2010]. Проникність цитоплазматичної мембрани для речовин, зокрема іонів, залежить від їхнього розміру, розчинності та заряду [Болдирев, 1990; Владимиров, 2000; Ганонг, 2002]. Малі незаряджені молекули швидко дифундують через ліпідний бішар, водночас дифузії великих незаряджених молекул та заряджених частинок (іонів) значно повільніша. Ліпідний шар проникний переважно для води, незважаючи на те, що вона відносно нерозчинна в жирах. Це відбувається завдяки тому, що її молекула мала та електрично нейтральна. У досліджах зі штучними біліпідними шарами встановлено, що чим менше молекула й чим менше вона утворює водневих зв'язків, тим швидше вона дифундує через мембрану [Антонов и др., 1992]. Отже, чим молекула більш жиророзчинна (гідрофобна, неполярна) і чим менших вона розмірів, тим буде краще її проникність.

Іони, як полярні заряджені частинки проникають через клітинну мембрану значно краще, ніж цього можна

було б очікувати від біліпідного утворення. Наявність білків, які пронизують всю товщу цитоплазматичної мембрани обумовлює відносно низький опір мембрани, тобто її високу провідність або проникність. Загальноприйнятим є погляд, що проникність клітинних мембран для іонів пов'язана з транспортними властивостями мембранних білків [Стефанов, 2000; Костюк та інші., 2001; Ганонг, 2002; Сперелакис, 2012]. Однак, мембранні ліпіди здатні забезпечувати трансмембранну проникність іонів і без участі білків. Проникність клітинної мембрани для іонів, яку створюють мембранні ліпіди існує в умовах нормальної життєдіяльності організму і є незалежним способом регуляції мембранної проникності [Ивков, Берестовський, 1982; Болдирев, 1990; Антонов и др., 1992; Владимиров, 2000]. В основі проникності іонів за участю ліпідів клітинних мембран лежать різні механізми.

Зацікавленість багатьох дослідників викликають явища, які відбуваються при фазовому перетворенні ліпідів [Ивков, Берестовський, 1982; Конев, 1987; Болдирев, 1990; Scherer, Fischer, 2010]. Перебудови структурної організації ліпідного бішару при фазовому переході не можуть не впливати на проникність клітинної мембрани. Це пов'язано з тим, що заряджені фосfolіпіди під час фазового перетворення формують мезоморфні структури, які володіють високою проникністю.

В роботах В.Ф. Антонова та співробітників (1992) доведено, що при фазових переходах з гелю-стану в рідинно-кристалічний стан та в зворотньому напрямку в ліпідному бішарі утворюються трансмембранні канали радіусом 1 - 3 нм, по яким через мембрану можуть транспортуватися іони та низькомолекулярні речовини. Внаслідок цього при температурі фазового переходу різко збільшується іонна проникність мембрани. Зростання проникності мембрани для іонів може спасти клітину від кріопшкодження за рахунок збільшення виходу з клітини води та солей - призвести до порушення її бар'єрної функції, що перешкоджає кристалізації води всередині клітини. Можливо, первинний механізм кріопшкодження клітинних мембрани пов'язаний фазовим переходом в гелю-стан. Саме тому клітинні мембрани містять велику кількість холестерину, пригнічує фазовий перехід. (Молекули холестерину розташовуються поміж фосfolіпідними молекулами, впорядковують бішар в рідинному і порушують порядок упаковки в твердому стані й таким чином зменшують відмінності між рідинно-кристалічною і гелю-структурами.

Фазовий перехід може викликатися змінами не лише температури, але й хімічного складу оточуючого середовища. Наприклад, доведено, що при певній температурі фазовий перехід з рідинно-кристалічного стану в гелю може бути викликаний збільшенням концентрації  $Ca^{++}$  у фізіологічному діапазоні від 1 до 10 мМ в водному розчині, що оточує мембрану [Антонов и др., 1992]. В залежності від хімічного складу мембранних ліпідів температура фазового перетворення гелю-рідкий

кристал може змінюватися від - 20 °С (для мембран ненасичених ліпідів) до + 60 °С (для насичених ліпідів). Так, при зниженні температури спостерігається збільшення числа ненасичених ліпідів в мембрані.

Вважається, що нормального функціонування мембрана повинна бути в рідинно-кристалічному стані [Ивков, Берестовський, 1982; Болдирев, 1990; Антонов и др., 1992; Владимиров, 2000]. Тому при тривалому зниженні температури оточуючого середовища спостерігаються адаптаційні зміни хімічного складу мембран, що забезпечують зниження температури фазового переходу.

Доведено, що не в усіх фосfolіпідів фазові перетворення відбуваються зі збереженням ламелярної структури [Конев, 1987; Антонов и др., 1992]. Так, цереброзиди, гангліозиди та трифосфоінозитид при фазовому переході формують міцели, а при переході плоскої ламелярної структури в міцелярну чи гексагональну, у ліпідних бішарах цих структур утворюються прохідні пори для води та іонів. Фазовий перехід ліпідних мембран з рідинно-кристалічного в гелю та зворотню відбувається в певному інтервалі температур [Ивков, Берестовський, 1982; Конев, 1987; Болдирев, 1990]. Але діапазон температур фазових перетворень різних фосfolіпідів не виходить за межі температур, які сумісні з життєдіяльністю живої клітини.

У ділянці фазового переходу фосfolіпідів спостерігається одночасне існування 2-х фаз, що межують і швидкість повного перетворення однієї фази в іншу залежить від дефектів структури, які являють собою передпереходи (попередні основному фазовому переходу). Ці передпереходи можуть бути або у вигляді впорядкованих молекулярних агрегатів (доменів), або кластерами (мембранними порами) всередині рідинно-кристалічної фази. Межі ліпідних доменів мають менш щільне упакування молекул, що сприяє утворенню трансмембранних "каналів". Це підтверджується дослідженнями В.В.Петрова, В.Ф. Антонова, які виявили появу поодиноких прохідних іонних "каналів" у ділянках температур фазових перетворень ліпідів.

На фазові перетворення ліпідного бішару мембран впливає ступінь іонізації та розташування на поверхні бішару полярної групи ліпідів [Ивков, Берестовський, 1982; Болдирев, 1990; Scherer, Fischer, 2010]. Залежність фазових перетворень від властивостей полярної групи ліпідів у бішарі обумовлює можливість зміни цих властивостей іонами примембранного розчину. У ряді досліджень доведено, що двовалентні іони взаємодіють лише з зарядженими фосfolіпідами. Так, вивчався вплив  $Ca^{2+}$  та  $Mg^{2+}$  на фосфатну частину полярної групи фосфатидилсерину [Антонов и др., 1992]. Доведено, що  $Ca^{2+}$  зв'язується безпосередньо з фосфатною групою ліпідів, частково нейтралізуючи її негативний заряд і обмежуючи рухливість полярної групи в цілому. Іони  $Ca^{2+}$  при зв'язуванні з фосfolіпідами сприяють утворенню кластерів у ліпідних бішарах з нега-

тивно заряджених фосфоліпідів. Показано, що  $\text{Ca}^{2+}$  індукує перехід ламелярної фази в гексагональну [Конев, 1987; Болдирев, 1990]. Цей перехід відбувається з утворенням проміжної фази, при якій можуть виникати дефекти мембрани у вигляді кластерів. При дослідженні суміші фосфоліпідів з іонами  $\text{Ca}^{2+}$  виявлено розподіл фаз, що сприяє утворенню кластерів.

В експериментальних дослідженнях доведено важливу роль у бар'єрній функції ліпідного бішару довжини жирнокислотних ланцюгів та ступеня їх насиченості [Ивков, Берестовський, 1982]. Автори стверджують, що вище температури фазового переходу ліпосоми з насичених фосфоліпідів утворюють стабільні бішари, які майже непроникні для іонів. У ділянці фазового переходу виявлено різке збільшення  $\text{K}^+$ -проникності, причому цей ефект залежав від довжини вуглецевого ланцюга ліпиду.

Проникність біліпідних мембран характеризується вираженою катіон-аніонною селективністю. У досліджах доведено, що бішари, які сформовані з негативно заряджених фосфоліпідів володіють високою селективністю до катіонів, а з позитивно заряджених - аніонною селективністю [Антонов и др., 1992]. Мембрани з незаряджених ліпідів проявляли слабку катіонну селективність. Більшість авторів дійшли висновку, що проникність ліпідного бішару для катіонів обумовлена їх проходженням через динамічні міцелярні пори, стінки яких утворені полярними групами фосфоліпідів.

Іонна проникність клітинних мембран залежить від рН середовища [Болдирев, 1990]. Досліджено, що бішарові ліпідні мембрани з нейтральних та кислих фосфоліпідів характеризувалися значним зниженням електричного опору в кислому та лужному середовищі з максимальним значенням 4-5 та 9-11 відповідно. Автори припускають, що в цих ділянках значно зростає проникність для  $\text{H}^+$  та  $\text{OH}^-$ , які можуть виконувати роль переносників зарядів, тобто інших іонів.

У ролі переносників іонів через клітинну мембрану можуть безпосередньо виступати самі фосфоліпіди. Деякі дослідники виявили, що молекула фосфоліпиду лецитину забезпечує перенесення іонів  $\text{H}^+$  та  $\text{Cl}^-$  через бішарову модельну мембрану шляхом фліп-флопу (трансбішарове переміщення молекули фосфоліпиду). Тобто лецитин виступає у ролі нейтрального іонофору [Антонов и др., 1992]. Крім того, автори вказують на те, що такий потік  $\text{Cl}^-$  в декілька раз перевищував електричний потік іонів.

Продукти гідролізу фосфоліпідів, а саме вільні жирні кислоти, сприяють проникності катіонів через клітинну мембрану [Конев, 1987; Владимиров, 2000]. Вільні жирні кислоти обумовлюють окремий вид проникності, який характерний для всіх біологічних мембран. Але при зростанні концентрації вільні жирні кислоти можуть проявляти детергентні властивості [Городецкая, Каленикова, 2001; Кириленко та ін., 2005].

Мембранні ліпіди впливають на функціонування

білкових транспортних систем, що супроводжується значними змінами іонної проникності. У першу чергу це стосується спеціалізованих транспортних білків та іонотранспортуєчих АТФаз, які не можуть виконувати свої функції без відповідного ліпідного оточення [Ивков, Берестовський, 1982; Конев, 1987; Болдирев, 1990].

Отже, виходячи з вищесказаного, клітинна мембрана забезпечує процеси іонного транспорту та є стратегічно важливою і стійкою межею між зовнішнім та внутрішнім середовищем клітини. Але разом з тим вона є досить вразливою до дії багатьох факторів, у тому числі й патологічних. Накопичений експериментальний та клінічний матеріал доводить, що перша подія в ланцюгу порушень, які викликані впливом на організм неблагоприємних чинників - це пошкодження мембрани, що й призводить до розвитку патологічного процесу [Биленко, 1989; Соловьев, 2002; Плавинский, Плавинская, 2002; Кириленко та ін., 2005; Меньщикова, 2006].

Активна перекисна окислення ліпідів (ПОЛ) являє собою універсальний пошкоджуючий механізм клітинних мембран, який протікає з утворенням вільних гідроксильних та ліпідних радикалів, що володіють високою реакційною здатністю [Меерсон, 1993; Ланкин, Тихазе, Беленков, 2000; Владимиров 2000; Плавинский, Плавинская, 2002; Бобров и др., 2003; Голиков и др., 2003; Меньщикова, 2006; Зинь, 2012; Chan, et al., 2006]. ПОЛ відбувається в організмі в нормі та приймає участь у процесах оновлення мембран, синтезі простагландинів і лейкотриєнів, метаболізмі катехоламінів, фагоцитозі [Афоница, Куюн, 2000; Владимиров, 2000; Казимирко и др., 2007]. Для перебігу процесів ПОЛ необхідна наявність субстратів окислення, вільного кисню і утворення з нього в тканинах активних кисневих радикалів, а також певних ферментних систем. ПОЛ запускається навіть залишковим рівнем кисню, що має місце при гіпоксії міокарда [Городецкая, Каленикова, 2001; Казимирко и др., 2007].

Субстратами процесів ПОЛ у біомембранах є поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК). Метаболізм арахідонової кислоти супроводжується утворенням вільних радикалів, які у свою чергу, викликають ушкодження мембран. Відомо, що при ішемії вміст арахідонової кислоти, як й інших ПНЖК зменшується, тому що зростає окислення фосфоліпідів [Меерсон, 1993; Богданин и др., 2008]. Багато дослідників вказують на значення у формуванні ішемічної альтерації міокарда активації ліпаз і фосфоліпаз та детергентній дії жирних кислот і лізофосфоліпідів [Гацура, 1993; Владимиров, 2000; Бобров и др., 2003; Rizzo, Parraga, 1997]. Ці патологічні процеси отримали назву "ліпідної тріади".

При ішемії серця зростає концентрація вільних жирних кислот, оскільки глюкоза стає основним джерелом енергії. Аритмогенна активність вільних жирних кислот була встановлена при експериментальних та клінічних дослідженнях [Мхитарян и др., 1998; Амосова, 2000; Кириленко та ін., 2005].

Доведено, що іони кальцію виступають як регулятори процесів ПОЛ [Меерсон, 1993]. Вплив  $\text{Ca}^{2+}$  на процес ПОЛ двофазний: у низьких концентраціях проявляється активуючий ефект, а при збільшенні концентрації - інгібуюча дія.

Внаслідок перебігу процесів ПОЛ молекули активних форм кисню реагують з ненасиченим жирнокислотним залишком мембранних фосfolіпідів з утворенням первинних продуктів ПОЛ - гідроперекисів ліпідів. Гідроперекиси ліпідів являють собою дуже нестійкі, реакційноздатні сполуки, які пошкоджують мембрани, взаємодіючи з їх структурними компонентами. Виникає деформація мембран, а при подальшому прогресуванні ланцюгових радикальних реакцій - механічні дефекти мембрани, а саме "перекисні кластери" [Меерсон, 1993]. "Перекисні кластери" являють собою "канали" пасивної проникності для іонів. Клінічними дослідженнями встановлено, що у хворих ІХС з порушеннями ритму та провідності більш високий рівень активації ПОЛ, ніж у хворих з такою ж патологією, але за відсутності аритмії серця [Бобров и др., 2003; Васильев и др., 2005; Трешкур и др., 2011].

Пошкодження мембранних фосfolіпідів викликає порушення "білок-ліпідних" взаємозв'язків [Афоница, Куюн, 2000; Владимиров; 2000; Бобров и др., 2003; Зинь, 2012]. Це особливо стосується анулярних ліпідів, які створюють певне мікрооточення для білків - рецепторів, білкових іонних каналів, що викликає дисбаланс функціональної активності цих білків [Гацура, 1993; Меерсон, 1993; Кириленко та ін., 2005].

### Список літератури

- Амиров Н.Б. Проницаемость клеточных мембран, содержание микроэлементов и микроциркуляции при комбинированном лечении ИБС / Н.Б. Амиров // Российский кардиологический журнал. - 2001. - № 6 (32). - С. 18-21.
- Амосова Е.Н. Метаболическая терапия поврежденной миокарда, обусловленного ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности / Е.Н. Амосова // Укр. кардиол. журн. - 2000. - № 4. - С. 86-92.
- Антонов В.Ф. Липидные мембраны при фазовых превращениях / В.Ф. Антонов, Е.Ю. Смирнова, Е.В. Шевченко. - М.: Наука, 1992. - 150 с.
- Афоница Г.Б. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ / Г.Б. Афоница, Л.А. Куюн. - Киев, 2000. - 287 с.
- Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / М.В. Биленко. - М.: Медицина, 1989. - 342 с.
- Біофізика: підруч / Костюк П.Г., Зима В.Л., Магура І.С. [и др.]. - К.: Обереги, 2001. - 544 с.
- Богдарин Ю.А. Поглощение жирных кислот сердцем крыс при аритмии / Ю.А. Богдарин, В.В. Козин, И.Э. Менькова // Патологическая физиология и экспериментальная терапия : Науч.-теорет. журн. - 2008. - № 4. - С. 14-16. - Библиогр.: с. 16.
- Васильев А.П. Модификация липидной структуры клеточной мембраны у больных ишемической болезнью сердца с разной степенью поражения коронарного русла / А.П. Васильев, Ю.Н. Сенаторов, Н.Н. Стрельцова // Кардиология. - 2005. - Т. 45, № 2. - С. 53-54.
- Введение в биомембранологию: под ред. А.А. Болдырева. - М.: Изд-во Моск. ун-та, 1990. - 93 с.
- Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросовский Образовательный Журнал. - 2000. Т 6, № 12. - С. 13-19.
- Влияние острого и хронического стрессорного воздействия на структурно-функциональное состояние мембран кардиомиоцитов и форменных элементов крови / Л.С. Мхитарян, Н.Н. Орлова, И.Н. Евстратова [и др.] // Укр. кардиол. журн. - 1998. - № 5. - С. 47-51.
- Вплив модифікації складу жирних кислот клітинних мембран на особливості перебігу ішемічної хвороби серця / [Кириленко О.Є., Мойбенко О.О., Никула Т.Д., Брюзгіна Т.С.] // Український мед. часопис. - 2005. - № 1(45). - С. 40-44.
- Ганонг В.Ф. Физиология людини / В.Ф. Ганонг: Підручник: Пер. з англ. - Львів:, 2002. - 784 с.
- Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда / В.В. Гацура. - М.: Антекс, 1993. - 254 с
- Геннис Г. Биомембраны. Молекулярная структура и функции / Г. Геннис. - М.: Мир, 1997. - 622 с.
- Городецкая Е.А. Образование гидроксильных радикалов при реперфузии миокарда после экспериментальной ишемии различной длительности / Е.А. Городецкая, Е.И. Каленикова // Бюл. экспер. биол. и мед. - 2001. - № 6. - С. 629-632.

При активації ПОЛ відбувається пошкодження білкових антиоксидантних ферментів і накопичення продуктів ПОЛ. В.О. Бобров і І.Г. Купновицька (1994), виявили, що дієнові кон'югати в мембранах тромбоцитів та еритроцитів виступають у ролі ідентифікаторів АС. В ішемізованих кардіоміоцитах пригнічуються активність антиоксидантних ферментів, переважно супероксид-дисмутази та глутатіон-пероксидази. А.В. Туев зі співавт. (1991), досліджували залежність ПОЛ від антиокислювальної активності у хворих з ідіопатичним синдромом слабості синусового вузла й довели, що у таких хворих знижена активність антиоксидантної системи, та існує зв'язок між дисліпідемією та ПОЛ.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Враховуючи різноманітність ліпідних механізмів проникності клітинної мембрани для іонів, можна вважати, що це не випадкове явище, а відображення найбільш давнього способу регуляції іонної проникності.

2. Процеси, які відбуваються при активації перекисного окислення ліпідів призводять до структурно-функціональної модифікації ліпідного матриксу клітинних мембран та викликають порушення їх основних властивостей, у тому числі проникності для іонів.

3. Вивчення ролі ліпідів в процесах мембранного іонного транспорту та механізмів реалізації цих процесів в умовах норми і патології - є перспективним напрямком біології та медицини і дозволить розробити нові підходи в лікуванні і профілактиці захворювань.

- Декл. пат. №43207 А Україна. МПК 7А61В10/00, G09В23/28. Спосіб моделювання мембранодеструктивних аритмій серця у експериментальних тварин / В.М. Мороз, Т.Н. Липницький, В.А. Козловський [та ін]. - №2001042352; Заявл. 09.04.01; Опубл. 15.11.01, Бюл. №10.
- Зинь А. Р. Прооксидантно-антиоксидантний гомеостазі мембранний транспорт у живих організмах / А. Р. Зинь // Вісник Львівського університету. - 2012. - Випуск 60. - С. 21-39.
- Ивков В.Г. Липидный бислой биологических мембран / В.Г. Ивков, Г.Н. Берестовский. - М.: - 1982. - С. 66-81.
- Камкин А.Г., Киселева И.С. Физиология и молекулярная биология мембран клеток: уч. пособие. - М.: Изд. центр "Академия", 2008. - 592 с.
- Кардіопротектори / Чекман І.С., Горчакова Н.О., Французова С.Б. [та ін.]. - К., 2005. - 204 с.
- Конев С.В. Структурная лабильность биологических мембран и регуляторные процессы. - Минск: "Наука и техника", - 1987. - С. 37.
- Курята А. В. Полипептидный и липидный состав мембран эритроцитов у пациентов с гипертонической болезнью с различной активностью  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  АТФ-азы / А. В. Курята, В.С. Недзвецкий // Укр. мед. часопис. - 1999. - № 3. - С. 138-141.
- Ланкин В. З. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В. З. Ланкин, А. К. Тихазе, Ю. Н. Беленков // Кардиология. - 2000. - Т. 40. № 7. - С. 48-61.
- Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки / А. Ленинджер. - М.: "Мир", 1999. - С. 390-422.
- Липидный состав и свойства плазматических мембран при старении и некоторых видах экспериментальной патологии / Л.Н. Богацкая, О.К. Кульчицкий, Р.И. Потапенко [и др.] // Весник АМН СССР. - М., - 1990. - № 1. - С. 31-34.
- Меерсон Ф.З. Первичное стрессорное повреждение миокарда и аритмическая болезнь сердца. Часть 1 / Ф.З. Меерсон // Кардиология - 1993. - № 4. - С. 50-59.
- Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньщикова. - М.: Слово, 2006. - 556 с.
- Методические рекомендации по доклиническому изучению лекарственных средств: подред. А.В. Стефанова. - Киев. "авиценна". - 2000. - С. 112-120.
- Молекулярная биология клетки. В 3-х томах / Албертс Б., Брей Д., Льюис Дж. [и др.]. - М., Мир, 1994. - С. 27-34.
- Остапенко Л.І., Михайлик І.В. Біологічні мембрани: методи дослідження структури та функцій: Навчальний посібник / Л.І. Остапенко, І.В. Михайлик. - К.: Видавничо-поліграфічний центр "Київський університет", 2006. - 215 с.
- Плавинский С.Л. Повышение продуктов перекисного окисления липидов как фактор риска смерти в проспективном исследовании / С.Л. Плавинский, С.И. Плавинская // Физиология человека. - 2002. - № 1. - С. 116-120.
- Поиск новых методов лечения аритмий сердца: экспериментальное исследование денситонеров мембран / В.М. Мороз, Т.М. Липницький, В.А. Козловский [и др.] // Российский кардиологический журнал. - 2003. - № 2. - С. 72-76.
- Реперфузионные аритмии: механизмы формирования / [Бобров В.А., Довженко М.Н., Довганич Н.В., Кременецкая Т.А.] // Укр. кардіологічний журнал. - 2003. - № 3. - С. 99-103
- Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная терапия / Казимирко В.К., Мальцев В.И., Бутылин В.Ю. [и др.]. - К.: Морион, 2007. - 160 с.
- Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / [Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю.] // Лечащий врач. - 2003. - № 4. - С. 70-74.
- Соловьев А.И. Клеточные механизмы гипертонии (артериальная гипертония как эндотелиальная дисфункция и мембранная каналопатия / А.И. Соловьев // Лікування та діагностика. - 2002. - № 1. - С. 9-13.
- Сперелакис Н. Физиология и патофизиология сердца / Н. Сперелакис. - ЕЕ Медиа, 2012. - 567 с.
- Текущая мембрана в биологии: концепции мембранных структур / Балли М.Б., Бестерлинг Б., Брейлсфорд Дж.Д. [и др.]. - Киев: наук. думка, 1989.
- Трешкур Т. В. Роль восстановления коронарного кровотока и оптимизации метаболизма кардиомиоцитов в лечении желудочковых аритмий высоких градаций ишемического генеза / Т. В. Трешкур // Российский кардиологический журнал. - 2011. - № 4. - С. 69-76.
- Туев А.В. Синдром слабости синусового узла и перекисное окисление липидов / А.В. Туев, Б.И. Ибрагимов // Тер. Арх. - 1991. - № 4. - С. 77.
- Финдлей Дж. Б. Биологические мембраны / Дж. Б. Финдлей, У. Эванд. - М.: Мир, 1990. - 424 с.
- Chung S.H. Biological Membrane Ion Channels: Dynamics, Structure, and Applications / S.H. Chung, O.S. Andersen, V. Krishnamurthy - Springer Science+BusinessMedia, 2007. - 659 p.
- Garrett R. H. Biochemistry 4th Edition / R. H. Garrett, C. M. Grisham. - Brooks/Cole, Cengage Learning, 2010. - 851 p.
- Reduction in molecular synthesis or enzyme activity of superoxide dismutases and catalase contributes to oxidative stress and neurogenic hypertension in spontaneously hypertensive rats / Chan S.H.H., Tai M.H., Li C.Y. [et al.] // Free radical Biology and Medicine. - 2006. - Vol. 40. - P. 2028-2039.
- Riffo M.S. Role of phospholipase A2 in mammalian sperm-egg fusion: development of hamster oolemma fusibility by lysophosphatidylcholine / M.S. Riffo, M. Parraga // J. Exp. Zool. - 1997. - 279, № 1. - P. 81-88.
- Scherer P.O.J. Theoretical Molecular Biophysics / P.O.J. Scherer, S. F. Fischer. - Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. - 371 p.
- Singer S. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes / S. Singer, G. Nicolson // Science. - 1972. - Vol. 175, №1015. - P. 720-731.

**Бандурка Н.Н.**

## РОЛЬ МЕМБРАННЫХ ЛИПИДОВ В МЕХАНИЗМАХ ИОННОГО ТРАНСПОРТА - ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

**Резюме.** В обзоре обобщены данные литературы о роли липидов в процессах мембранного ионного транспорта. Представлены сведения о структурно-функциональных особенностях клеточных мембран, преимущественно их липидного компонента, влияющих на ионную проницаемость мембран. Указанные процессы рассматриваются в норме и при действии разнообразных повреждающих факторов. Сделано акцент на изменении транспортных свойств клеточных мембран для

ионов в условиях активации перекисного окисления липидов при сердечно-сосудистой патологии, в частности, нарушениях сердечного ритма.

**Ключевые слова:** мембранные липиды, мембранный ионный транспорт, проницаемость клеточных мембран, перекисное окисление липидов, аритмии сердца.

**Bandurka N.M.**

#### THE ROLE OF MEMBRANE LIPIDS IN THE MECHANISMS OF ION TRANSPORTATION - PHYSIOLOGICAL AND PATHOLOGICAL ASPECTS

**Summary.** This review summarizes the published data on the role of lipids in membrane ion transportation processes. Information is provided on the structural and functional properties of cell membranes, mainly their lipid component affecting the membrane permeability for ions. These processes are considered by normal and under the influence of various damaging factors. The accent is made on the change in the transport properties of cell membranes for ions under conditions of activation of lipid peroxidation in cardiovascular disease, including heart rhythm disturbances.

**Key words:** membrane lipids, membrane ion transport, cell membrane permeability, lipid peroxidation, heart arrhythmia.

Стаття надійшла до друку 24.02.2014 р.

Бандурка Наталя Миколаївна - к.мед.н, доцент кафедри нормальної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова

© Козловський Ю.К.

УДК: 616-089.5:616.25

**Козловський Ю.К.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

#### ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ВНУТРІШНЬОПЛЕВРАЛЬНОЇ АНАЛГЕЗІЇ

**Резюме.** Недостатнє знеболення після оперативних втручань на органах грудної порожнини може призвести до ряду негативних фізіологічних наслідків. Було досліджено ефективність та безпечність застосування внутрішньоплевральної аналгезії після торакотомії. Пропонований метод простий, має не багато протипоказів, не викликає негативного впливу. Застосовуючи інтраопераційну катетеризацію плеврального простору, розрахунок дози бупівакаїну в залежності від маси тіла та перекирвання дренажу з плевральної порожнини, дозволило забезпечити ефективне і тривале знеболення після торакотомії.

**Ключові слова:** внутрішньоплевральна блокада, торакотомія, знеболення.

#### Вступ

Неефективне знеболення після оперативних втручань на органах грудної порожнини може призвести до ряду негативних фізіологічних наслідків, а саме: артеріальної гіпоксемії, гіповентиляції, ателектазу, пневмонії; білкового катаболізму, гіперглікемії, затримки Na і води; аритмії, ішемії міокарду / інфаркт, застійна серцева недостатність; зниження імунної функції, гіперкоагуляції (тромбоемболії), затримки сечі.

На практиці використовують різноманітні методи післяопераційного знеболення торакальних операцій: нестероїдні протизапальні препарати (кеторолак, дексалгін); введення ненаркотичних (налбуфін) і наркотичних анагетиків (фентаніл, морфін) внутрішньом'язево, довенно, епідурально, рідко інтратекально; застосування міжреберної блокади місцевим анестетиком (лідокаїн, бупівакаїн); висока епідуральна аналгезія (бупівакаїн, ропівакаїн) на рівні Т3-Т4.

Кожен з перерахованих методів аналгезії мають як позитивні якості так і свої недоліки. Досить часто в абдомінальній хірургії використовується епідуральна анестезія (ЕА) як компонент анестезії під час операції, вона ж є популярним методом післяопераційного знеболювання. Однак, відносна складність методики високої епідуральної аналгезії, ймовірність високого блоку з наступними порушеннями дихання та гемодинаміки, не-

безпека інфекційних ускладнень, внаслідок тривалого перебування катетера в епідуральному просторі, звужують коло показань для даного способу анестезії та аналгезії в торакальній хірургії. Оперовані пацієнти не завжди надходять до відділень інтенсивної терапії, в яких можна забезпечити використання продовженої ЕА для післяопераційного знеболення.

У 1981 році Kelly і Garry запропонували методику внутрішньоплевральної блокади (ВПБ), позбавленої недоліків, характерних для ЕА. Симпатичний блок при ВПБ поширюється на кілька сегментів, як в краніальному, так і в каудальному напрямку, однак основною перевагою методики є відсутність розвитку гіпотензії, що обумовлено одностороннім характером блоку. Тому, внутрішньоплевральна блокада може бути використана у пацієнтів з помірною гіповолемією. Вона знижує інтенсивність післяопераційного больового синдрому, сприяє поліпшенню показників зовнішнього дихання, ранньої активізації пацієнтів. Всі ці фактори дозволяють зменшити ризик виникнення післяопераційних, в першу чергу легеневих, ускладнень [Филичкин, 2006].

Простота методики, відсутність характерних для центральної блокади ускладнень, можливість тривалого використання внутрішньоплеврального катетера роблять дану методику вельми привабливою. Однак, до тепе-