

Н. В. Добреля, О. С. Хромов, Т. А. Бухтіарова

Ліпін за гіпоксичних станів: від експерименту до клініки (огляд літератури)

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології
Національної академії медичних наук України», м. Київ

Ключові слова: ліпосомальні препарати, Ліпін, гіпоксія

Гіпоксія – патологічний стан, що характеризується зниженням вмісту кисню в організмі або його окремих органах і тканинах та може виникати як за недостатності кисню в повітрі, що вдихається, так і за різноманітних захворювань, що супроводжуються порушеннями функціонування органів і систем, що беруть участь у надходженні кисню в кров, його транспорті до цільових тканин і, власне, використанні з забезпеченням енергією тканини. Тяжка гіпоксія обмежує ефективність лікування, може призвести до смерті пацієнта й потребує термінових втручань, у тому числі з використанням специфічних засобів фармакологічної корекції – антигіпоксантів.

Загалом вимоги до препаратів, які розглядають як антигіпоксанти, включають здатність: 1) покращувати надходження кисню до тканин шляхом оптимізації взаємодії систем дихання та кровообігу, збільшення дифузії кисню крізь біологічні бар'єри; 2) стабілізувати структури мембран як самих клітин, так і клітинних органел через інгібування оксидатії ліпідів; 3) зберігати ультраструктури та функції мітохондрій; 4) запобігати розвитку метаболічного ацидозу; 5) підтримувати баланс між наявними енергетичними ресурсами та діяльністю організму [1].

Створений у ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» під керівництвом академіка НАМНУ О. В. Стефанова препарат «Ліпін» (виробник ПАТ «Фармстандарт-Біолік», комерційно доступний в Україні), основним компонентом якого є фосфоліпиди, відповідає всім перерахованим вище

вимогам. Препарат безпечний у застосуванні та може використовуватися як у вигляді ін'єкцій, так і інгаляцій.

Мета дослідження – узагальнення та систематизація експериментальних і клінічних даних щодо властивостей та застосування Ліпіну (фосфатидилхолінових ліпосом) у разі станів, що супроводжуються гіпоксією, у тому числі в аспекті обґрунтування доцільності використання Ліпіну в комплексній терапії хворих на COVID-19 з важким перебігом захворювання та дихальною недостатністю.

Покращання надходження кисню до тканин за рахунок оптимізації взаємодії систем дихання та кровообігу, збільшення дифузії кисню крізь біологічні бар'єри

Фосфатидилхолінові ліпосоми як за внутрішньовенного, та і інтратрахеального шляху введення значною мірою акумулюються саме в легенях, особливо у випадках, коли в органі протікають запальні процеси [2]. У дослідженнях *in vitro* показано, що фосфатидилхолінові ліпосоми активно поглинаються тканинами зрізів легень, включаючись у різноманітні органели, переважно – у пластинчасті тіла [3]. У 1980 році це було підтверджено й у дослідженнях *in vivo* за внутрішньовенного введення: фосфатидилхолінові ліпосоми активно накопичуються тканинами легень, надходячи в усі досліджені субклітинні структури (найбільше – у пластинчасті тіла, а також – у мітохондрії та мікросоми) [4]. Особливої уваги заслуговує взаємодія Ліпіну з сурфактантом легень, адже саме фосфатидилхолін є основною складовою цих поверхнево-активних речовин [5]. В експерименті на щурах показано, що 30-хв інгаляційне введення Ліпіну про-

тягом 24 год після дії діоксиду сірки дозволяє зберегти поверхнево-активні властивості сурфактанту як за одноразового, так і за курсового введення. Відмічено зменшення мінімального та максимального поверхневого натягу змивів поверхнево-активних речовин легень і нормалізацію індексу стабільності [6].

Легеневий сурфактант не тільки забезпечує газообмін, але й значною мірою відповідає за життєздатність і діяльність імунних клітин. Ще в 1970-х роках зустрічаються дані щодо кореляції складу сурфактанту за співвідношенням лецитин/сфінгомієлін [7] або концентрацією пальмітинової кислоти в лецитинах [8] та ризиком розвитку синдрому респіраторного дистресу в дітей. Прояви такої патології пов'язують, у першу чергу, з нерозвиненістю сурфактантної системи легень через низький гестаційний термін або відсутність чи недостатню кількість сурфактанту. Оскільки основою Ліпіну є ліпосомальна форма фосфатидилхоліну, багато авторів вважають його препаратом, що діє саме на сурфактант легень [9–13].

Внутрішньовенне курсове введення Ліпіну має виражений стимулюючий вплив на сурфактантну систему плода, а також сприяє нормалізації біофізичного профілю плода завдяки покращанню серцевої діяльності, активації дихальних і генералізованих рухів, вираженій антиоксидантній дії, завдяки якій показники перекисного окиснення ліпідів – антиоксидантної системи захисту практично нормалізуються, значно підвищує зрілість легень (коефіцієнт регресії ультразвукових показників зрілості легень значно зростає), що веде до зниження перинатальної патології, сприятливо діє на плин родового акту порівняно з пренатальною профілактикою респіраторного дистрес-синдрому дексаметазоном або мукосолваном [14].

Інгаляційне введення Ліпіну додатково до звичайної терапевтичної програми для хворих з діагнозом негоспітальної пневмонії та інфекційного загострення хронічного обструктивного захворювання легень дозволило скоро-

тити час відновлення легеневої тканини, зменшити вираженість запалення, що підтверджувалось нормалізацією в цих хворих вмісту в плазмі крові та бронхоальвеолярній лаважній рідині сурфактантного протеїну D (SP-D) [13], який відіграє важливу роль у регуляції функцій альвеолярних макрофагів, збільшуючи здатність цих клітин до захвату та презентації антигенів, активації хемотаксису та фагоцитозу [15] і запропонований як маркер пошкодження структури аерогематичного бар'єра та поширеності запальних процесів у легенях.

Уведення Ліпіну за умов гіпоксії нормалізує дифузію кисню крізь біологічні бар'єри, що підтверджується багатьма дослідженнями. За умов експериментальної гострої гіпоксії, викликані дією газової суміші, що містить 6 % кисню протягом 90 хв, поліпшення даного показника в щурів призводило до збільшення pO_2 у крові та тканинах, споживання кисню за хвилину і за весь дихальний цикл. Після курсу лікування Ліпіном підвищення поглинання O_2 за один респіраторний цикл давало можливість зменшити його частоту при постійному хвилинному об'ємі вентиляції [16].

В іншому дослідженні було показано, що введення ліпосом з яєчного фосфатидилхоліну щурам, які дихали гіпоксичною сумішшю, не тільки позитивно впливало на параметри дихання – відновлювався дихальний об'єм, збільшувалося хвилине споживання кисню, але й значно підвищувалась напруга кисню в крові та тканинах мозку, печінки, м'язів [17].

За умов гіпоксичної гіпоксії застосування фосфатидилхолінових ліпосом призводить до значного зниження гіпервентиляції легень, хвилинного об'єму дихання, гідратації аерогематичного бар'єра, проявів деструкції та набряку органу, підвищення дифузійної здатності легень для кисню [18, 19]. Ця конверсія патерну дихання збільшує активність дихання та зменшує витрати енергії, необхідні для дихальних рухів. З іншого боку, збільшення споживання кисню обмежує розвиток гіпоксії тканин.

Стабілізація структури мембран як самих клітин, так і клітинних органел через інгібування окисації ліпідів

За умов гіпоксії порушуються бар'єрна функція мембрани клітини, спроможність створювати та підтримувати іонні градієнти й електричні потенціали, а також здатність її рецепторів активуватись, запускаючи відповідний сигнальний шлях. Це зумовлено пошкодженням ліпідного шару, мембранозв'язаних мультиферментних комплексів, компонентів цитоскелету, рецепторів до різноманітних подразників. Активація перекисного окиснення ліпідів відбувається як за рахунок пригнічення антиоксидантної системи, так і завдяки інтенсивній метаболізації фосfolіпідів та інгібуванню їхнього синтезу.

В експерименті на щурах на моделі гострої гіпоксичної гіпоксії показано, що внутрішньовенне введення Ліпіну перед гіпоксичним впливом значно знижує вміст дієнових кон'югатів та маленового діальдегіду й підвищує активність супероксиддисмутази й каталази в тканинах легень, серця та печінки. Загальна пероксидазна активність у тканинах цих тварин не змінювалась порівняно з контролем [20]. Ці висновки були підтверджені в іншій серії досліджень: гіпоксична гіпоксія призводить до накопичення в тканинах вмісту продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою, і зміни вмісту яких можна використовувати як один з показників активації процесів ПОЛ, але їхній вміст значно знижується після введення фосфатидилхолінових ліпосом [17]. За клінічних умов застосування ліпосомальної композиції при гострому абсцесі легень встановлена суттєва нормалізація як маркерів перекисного окиснення ліпідів (дієнові кон'югати, маленовий діальдегід), так і активності антиоксидантної системи (супероксиддисмутаза) [21].

Збереження ультраструктури та функцій мітохондрій

За умов гіпоксії мають місце зміни як кількості мітохондрій, так і їхньої структури, а саме: набухання органели, пошкодження зовнішньої та внутрішньої мембран мітохондрій, зміни щіль-

ності матриксу та дезінтеграція крист [22]. Ступінь пошкодження органел залежить від тривалості та вираженості гіпоксії, здатності організму опиратись або пристосовуватись до неї та може бути модифікована фармакологічними засобами. Внутрішньовенне введення Ліпіну за 30 хв до гіпоксичного впливу дозволяло як знизити підвищену за цих умов кількість мітохондрій, так і суттєво знизити кількість структурно змінених органел у тканинах легень [23]. У цьому разі споживання кисню тканиною легень за умов гіпоксії після дії Ліпіну було достовірно нижчим, ніж за гіпоксії без фармакологічної корекції.

Запобігання розвитку метаболічного ацидозу

Зниження маркерів ацидозу під дією Ліпіну описане на багатьох моделях патологічних процесів. Так, за вивчення впливу внутрішньовенного введення Ліпіну на кислотну-лужний стан і концентрацію молочної кислоти за умов гіпоксичної гіпоксії виявлено, що рН крові, вміст молочної кислоти, буферна ємність крові, актуальний бікарбонат та pCO_2 , хоча й не досягали рівня інтактних щурів, але достовірно відрізнялись від показників тварин, яким не проводили фармакологічну корекцію [24]. Такі результати були отримані як за профілактичного, так і лікувального режиму введення Ліпіну.

За термічного ураження з характерною активацією анаеробного гліколізу, що призводить до лактоацидозу, внутрішньоочеревинне введення Ліпіну супроводжується підтриманням вмісту пірувату та зменшенням лактату, тобто зниженням співвідношення лактат/піруват майже вдвічі, ніж у групі без фармакологічної корекції [25].

Підтримання балансу між наявними енергетичними ресурсами та діяльністю організму

Здатність Ліпіну узгоджувати тканинне дихання та продукцію й споживання енергії за умов гіпоксії відображено у великій кількості досліджень [23, 26, 27]. Загалом введення Ліпіну за умов гіпоксичної гіпоксії позитивно впливає на напругу кисню, вміст АТФ,

креатинфосфату, АМФ у різних органах і тканинах [24]. При дослідженні впливу фосфатидилхолінових ліпосом на вміст основних макроергічних сполук і енергетичний заряд клітин у серці щурів під час імобілізаційного стресу виявлено, що Ліпін запобігає падінню вмісту АТФ і сумарного енергетичного заряду під час стресу, підтримує нормальний рівень креатинфосфату [28].

Вищенаведені властивості Ліпіну зумовлюють його ефективність як антигіпоксанта та підтверджені позитивними результатами його клінічного застосування за умов станів, основним пошкоджуючим фактором яких є гіпоксія (пневмонії різного генезу, асфіксія новонароджених, плацентарна дисфункція, хронічні обструктивні захворювання легень та ін.), а також обґрунтовують доцільність застосування Ліпіну в комплексній терапії важких ускладнень пневмонії, викликаной SARS-CoV-2. Нижче розглянемо відповідні приклади.

Пневмонії різного генезу. Ефективність включення Ліпіну до комплексної терапії або профілактики пневмоній підтверджується багатьма експериментальними та клінічними дослідженнями [29–35].

Додавання Ліпіну до традиційної терапії за експериментальної гострої пневмонії дозволило значно покращити морфологічний стан аерогематичного бар'єра за рахунок нормалізації товщини ендотеліального та епітеліального шарів, зменшити кількість ділянок тканин легень з колагеновими волокнами, а отже проявів пневмосклерозу [29]. Автори розглядають зміни в мітохондріальному апараті як виявлення активованого компенсаторного механізму, оскільки тут спостерігається збільшення долі юних органел і мітохондрій з просвітленим матриксом. Комбінування антибактеріальної терапії з Лазолваном і небулайзерною терапією Ліпіном дозволяє запобігти пневмоніям після операційних втручань, забезпечуючи зміщення тяжкості дихальних порушень від помірних до легких і значне покращання показників периферичної обструкції в дрібних

бронхах. У разі легкого та середнього ступенів розладів дихання показники життєвої ємності легень, резервного об'єму вдиху, резервного об'єму видиху, миттєвої об'ємної швидкості, форсованої життєвої ємності легень, середньої об'ємної швидкості видиху достовірно відрізняються від групи, що отримувала тільки традиційну антибіотикотерапію [34].

Лікування хворих дітей до 3 років у критичних станах, зумовлених тяжкою позалікарняною пневмонією, внутрішньовенним болусним введенням Ліпіну паралельно з традиційною терапією сприяє нормалізації стану мембран за рахунок покращання показників перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, ліпідного обміну, усуненню проявів гіпоксії та призводить до скорочення строку перебування у відділенні інтенсивної терапії [35]. У разі внутрішньовенного застосування Ліпіну на додаток до базової терапії виявлено вищу ефективність комплексного лікування хворих на негоспітальну пневмонію зі зтяжним перебігом: пришвидшення одужання та зменшення симптоматики захворювання, проявів інтоксикації, рентгенологічні зміни легеневої тканини, перибронхіальної інфільтрації та посилення легеневого малюнка, збільшення санації мокротиння [36]. Також має місце репарація поверхнево-активної фракції сурфактанта легень, відновлення вмісту лізоциму та секреторного імуноглобуліну А в бронхіальному секреті хворих, нормалізація гемокоагуляції та фібринолізу, а також імуномодулюючий ефект.

Натепер питання результативної терапії пневмоній набуло особливого значення в зв'язку з поширеністю SARS-CoV-2, збудника COVID-19, оскільки саме пневмонія є одним з клінічних проявів захворювання, характерним для більшості пацієнтів з важким перебігом COVID-19 [37, 38]. У разі розвитку цієї пневмонії відбуваються численні пошкодження альвеоцитів, розвивається інтерстиціальний і альвелярний набряк та, надалі, геморагічний некроз, оскільки вірус викликає збільшення проникності клітинних

мембран і посилений транспорт рідини в інтерстиціальну тканину легень і про-світ альвеол. У цьому разі руйнується сурфактант, що викликає спадання альвеол, зниження здатності легень до розтягнення, а в результаті різкого порушення газообміну розвивається гострий респіраторний дистрес-синдром [39, 40]. Факторами ризику розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому вважаються показники гемостазу: нейтрофілія, підвищений рівень D-димера та лактатдегідрогенази в крові [41], підвищення аланінаміно-трансферази та зміни вмісту гемоглобіну [42]. Також розглядається гіпотеза, що SARS-CoV-2 може викликати зниження рівня гемоглобіну, здатного переносити кисень за рахунок активності деяких білків: білки orf1ab, ORF10 і ORF3a можуть вивільняти залізо з утворенням порфірину, а поверхневий глікопротеїн і білок ORF8 – зв'язуватись з порфірином [43]. Це припущення ґрунтується виключно на схожості білкових послідовностей і моделюванні за допомогою молекулярного докінгу, тобто на методах *in silico*. Зниження рівня гемоглобіну в пацієнтів, хворих на COVID-19, дійсно описане в кількох роботах [37, 38]. Але за будь-якого з ймовірних механізмів розвитку захворювання необхідно враховувати, що гіпоксемія та тканинна гіпоксія спостерігаються в більшості виявлених випадків.

Деякі дослідники пов'язують погіршення стану пацієнтів з COVID-19 з розвитком системної запальної реакції в організмі, за якої рівень цитокінів у периферичній крові перевищує їхню нормальну концентрацію в десятки, сотні та більше разів – так званим «цитокіновим штормом» [44, 45]. Тож викликають зацікавленість результати досліджень впливу Ліпіну на ліпополісахарид-індуковану лімфоїдну регуляцію синтезу цитокінів клітинами епітелію бронхів, адже за умов гіпоксії клітини підвищують продукцію цитокінів [46].

Відомо, що в пацієнтів, які хворіли на туберкульоз і мають хронічні обструктивні захворювання легень та анемію, спостерігається підвищення рівня прозапальних цитокінів TGF- β 1 і IL-1 β у

культуральному середовищі епітелію бронхів залежно від ступеня тяжкості захворювання. Синтез цих цитокінів здебільшого суттєво зростає за введення в середовище автологічних мононуклеарів і попередньої інкубації мононуклеарів з ліпополісахаридом. У разі введення ліпосом у культуральне середовище рівні обох прозапальних цитокінів, навіть після стимуляції, стають суттєво нижчими. Підвищений рівень прозапальних цитокінів свідчить про можливе збільшення проявів фіброзу легень і системної реакції запалення [47]. Здатність Ліпіну зменшувати ліпополісахарид-індуковану продукцію прозапальних цитокінів може бути ще одним з механізмів нормалізації стану легень за хронічних захворювань, що базуються на запаленні та гіпоксії. Виявлена здатність фосфатидилхолінових ліпосом за умов інгаляційного введення знижувати продукцію прозапальних цитокінів TGF- β 1, IL-4 і IL-1 β , цим знижуючи апоптоз клітин епітелію бронхів та зменшуючи прояви хронічного алергічного запалення за бронхіальної астми в дітей [48].

На моделі гострого абсцесу легень показано, що терапевтична дія Ліпіну на альвеолоцити 2 типу сприяє збереженню цілісності сурфактанту й субклітинних структур і зменшенню гіпертрофії клітин, а в комбінації з антибіотиком призводить до санації бронхіол та альвеол, швидкого пригнічення запального процесу, зменшення постзапального пневмосклерозу, що дає значні переваги комбінованій терапії порівняно зі застосуванням традиційної антибіотикотерапії [49]. Разом з тим, Ліпін сам по собі виявляє антимікробні властивості. За вивчення дії Ліпіну на мікрофлору, виділену з мокротиння дітей, хворих на бронхіальну астму в період загострення, показано, що препарат чинить пряму антимікробну дію на виділені умовно-патогенні та патогенні мікроорганізми, практично не впливаючи на індигенну мікрофлору слизової бронхіального дерева [50]. Автори публікації припустили, що механізм антимікробної дії Ліпіну ґрунтується на зміні метаболізму мікробних клітин завдяки дії ліпосом на клітинні рецептори та цитотоксичного впливу продуктів окиснення ліпідів

ліпосом. Відомо, що нейтральні за зарядом ліпосоми з фосфатидилхоліну здатні посилювати кисневий вибух макрофагів легень і моноцитів крові [51], позаклітинний захват патогенів шляхом активування нейтрофільних позаклітинних пасток [52]. Такі пастки формуються нейтрофільними гранулоцитами в крові, у різних секретах і слизових оболонках за різних інфекційних або аутоімунних захворювань [53].

Асфіксія новонароджених. Ліпін у поєднанні зі стандартним лікуванням дозволяє нормалізувати стан організму за багатьма показниками, що продемонстровано як в експерименті (у потомства щурів, які піддавались помірній гіпоксії під час вагітності, під дією Ліпіну був відсутній периваскулярний набряк і збережена архітектура стовбура головного мозку, знижувався рівень експресії антиапоптичного гена Bcl-2 у нейроцитах, збільшувалося утворення мієліну та відновлювався пошкоджений ендотелій капілярів, стабілізувалися мітохондріальні та цитоплазматичні мембрани), так і в клінічній практиці (у новонароджених з помірною асфіксією застосування Ліпіну дозволяло нормалізувати вміст лактатдегідрогенази в периферичній крові та нітратів і нітритів у сечі новонароджених немовлят, що свідчить, на думку авторів, як про збереження цитоенергетичного обміну в клітинах, так і про ендотеліопротекторні властивості препарату, знизити вміст нейроспецифічної енолази в венозній крові, запобігти розвитку запальних реакцій, на користь чого говорить низький рівень інтерлейкіну IL-1 β) [54].

Плацентарна дисфункція. У разі моделювання плацентарної недостатності в щурів внутрішньовенне введення Ліпіну усуває різницю з зародками щурів контрольної групи за кількістю розкритих альвеол, структурою альвеолоцитів, товщиною міжальвеолярних перетинок, зонами закриття просвіту бронхів [55].

Хронічні обструктивні захворювання легень. Про ефекти Ліпіну за умов цього патологічного стану вже неодноразово згадувалося вище. Крім того доведено, що за внутрішньовенного

введення Ліпіну хворим на хронічні обструктивні захворювання легень III ступеня тяжкості, що перенесли туберкульоз легень, зростає величина основного спірометричного показника ступеня тяжкості цього захворювання – об'єм форсованого видиху. Для такого ефекту в хворих з I–II ступенем тяжкості цього захворювання досить застосування Ліпіну у вигляді інгаляцій [12].

Гнійно-деструктивні захворювання легень. Клінічні дослідження доводять високу ефективність включення Ліпіну до традиційної терапії для лікування гнійно-деструктивних захворювань легень, зокрема, гострого абсцесу легень. Застосування Ліпіну дозволяє вдвічі скоротити час нормалізації показників функції зовнішнього дихання, температури тіла, показників клінічного аналізу крові, період перебування в інтенсивній терапії та загальну кількість ліжко-днів [21].

Гострий інфаркт міокарда. В інструкції до застосування лікарського засобу Ліпін-Біолік препарат рекомендують застосовувати за гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії [56]. Внутрішньовенне введення Ліпіну в ранньому періоді інфаркту міокарда значно знижує ризик розвитку небезпечних порушень ритму шлуночка, підвищує ефективність і безпеку лікування за рахунок пригнічення процесів перекисного окиснення ліпідів, збільшення активності антиоксидантних систем організму, спостерігається мембранопротекторна дія. У разі застосування Ліпіну для попередження реперфузійних пошкоджень міокарда виявлено, що в пацієнтів не було відзначено порушень ритму серця, проявів серцевої недостатності, випадків розвитку аневризми. Також відзначено, що під впливом Ліпіну підвищується ефективність і безпека тромболітичної терапії в хворих похилого віку [2, 57].

Опікова хвороба. За опікової хвороби застосування Ліпіну підвищує вміст ферментів антиоксидантної системи та знижує кількість продуктів вільнорадикальних процесів, стабілізує співвідношення ліпідів у тканинах легень, підвищуючи вміст фосфоліпідів, тригліцеридів і зменшуючи кількість

вільних жирних кислот й холестеролу [58], та нормалізує активність NOS і вміст нітритів [59].

Скелетна політравма. Встановлено, що за внутрішньоочеревинного введення ліпосом щурам із множинною скелетною травмою та застосуванням інтрамедулярного остеосинтезу морфологічні пошкодження легень спостерігаються набагато рідше: гіпергідратація альвеолоцитів I, II типів, інтерстиційної тканини, ендотелію гемокапілярів значно менша, ніж у тварин із політравмою та остеосинтезом. Застосування Ліпіну також дозволяє запобігти погіршенню реологічних властивостей крові – утворенню еритроцитарних складків, адгезії та агрегації лейкоцитів і тромбоцитів, зменшити показники ендоінтоксикації, системної запальної відповіді та ліпопероксидації [60].

Синдром тривалого роздавлювання (crush-syndrome). Поряд з ацидозом і токсемією, гіпоксія є одним з основних пошкоджуючих факторів при цьому синдромі. Інфузія фосфатидилхолінових ліпосом за умов crush-syndrome викликає нормалізацію процесів перекисного окиснення ліпідів, сприяє посиленню антиоксидантного захисту та стабілізації клітинних мембран, покращує стан мікроциркуляторного русла, значно збільшує кількість тварин, що вижили [61].

Гостра ниркова недостатність. У дослідженнях субмікроскопічної структури легень щурів з гострою нирковою недостатністю було показано, що одноразове внутрішньоочеревинне введення Ліпіну в дозі 50 мг/кг через 30 хв після моделювання патології дозволяє протягом доби зменшити внутрішньоклітинний набряк і нормалізувати стан органел, у тому числі й мітохондрій альвеол першого та другого типу, сприяє

збереженню структурної організації ендотеліоцитів капілярів і значно знижує гіпергідратацію компонентів респіраторного відділу легень [62].

Висновок

Таким чином, доцільність застосування Ліпіну як за умов гіпоксії, так і за станів, коли вона є одним з пошкоджуючих факторів, зумовлена здатністю Ліпіну зберігати та відновлювати легеневий сурфактант, запобігати пошкодженню структури аерогематичного бар'єра та поширеності запальних процесів у легенях, підвищувати дифузію кисню в кров і тканини, запобігати розвитку ацидозу та нормалізувати процеси тканинного дихання. Застосування Ліпіну сприяє стабілізації мембран клітин і внутрішньоклітинних органел, що має суттєве значення для збереження структури та функцій мітохондрій. Також Ліпін запобігає падінню вмісту АТФ і сумарного енергетичного заряду клітини, що сприяє підтриманню балансу між наявними енергетичними ресурсами та діяльністю організму. Ефективність Ліпіну як антигіпоксичного препарату підтверджується результатами його застосування в складі комплексної терапії за умов станів, основним пошкоджуючим фактором яких є гіпоксія, а саме: пневмонії різного генезу, асфіксія новонароджених, плацентарна дисфункція, гостра ниркова недостатність, опікова хвороба, скелетна політравма, синдром тривалого роздавлювання, хронічні обструктивні захворювання легень та ін. Притаманні Ліпіну властивості також обґрунтовують доцільність введення Ліпіну (внутрішньовенно та/або інтратрахеально) до складу комплексної терапії COVID-19 середнього та важкого ступенів тяжкості, включаючи гострий респіраторний синдром.

1. Доклінічні дослідження лікарських засобів; ред. О. В. Стефанов. Київ : Авіцена, 2001. 527 с.
2. Краснопольский Ю. М., Дудниченко А. С., Швец В. И. Фармацевтическая биотехнология: Бионанотехнология в фармации и медицине. Харьков : НТУ «ХПИ», 2011. 228 с.
3. Tsao F. H. Use of liposomes in probing the uptake of liposomal phosphatidylcholine by rabbit lung *in vitro*. *Biochim Biophys Acta*. 1979. V. 575. P. 234–243. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(79\)90025-0](https://doi.org/10.1016/0005-2760(79)90025-0).
4. Zachman R. D., Tsao F. H. Pulmonary uptake of liposomal phosphatidylcholine. *Pediatr Res*. 1980. V. 14. P. 24–27. <https://doi.org/10.1203/00006450-198001000-00007>.
5. Thannhauser S. J., Benotti J., Boncoddio N. F. Isolation and properties of hydrolecithin (dipalmityl lecithin) from lung; its occurrence in the sphingomyelin fraction of animal tissues. *J Biol Chem*. 1946. V. 166, № 2. P. 669–675.

6. Шестаков В. І., Максимов Ю. М. Зміни поверхнево-активних речовин легенів шурів при дії диоксиду сірки і лікуванні ліпином. *Современные проблемы токсикологии*. 1999. № 4. С. 29–32.
7. Armstrong D., Van Wormer D. E., Gideon W. P. Predicting respiratory distress by thin-layer chromatography of the newborn gastric aspirate. *Obstet Gynecol*. 1976. V. 48, № 1. P. 35–39.
8. Surfactant lecithin fatty acid composition and its relationship to the infantile respiratory distress syndrome. J. A. Balint, E. C. Kyriakides, G. D. Gunawardhane, H. Risenberg. *Pediatr Res*. 1978. V. 12, № 6. P. 715–719.
9. Кравченко Т. Ю. Антигипоксическая терапия детей, больных острой осложненной пневмонией: дис. канд. мед. наук: 14.01.10. Одесский гос. медицинский ун-т. Одесса, 1996. 143 л.
10. Ефективність ліпіну та амброксолу в терапії неспецифічних захворювань легень у дітей, інфікованих мікобактеріями туберкульозу. В. П. Костроміна, О. В. Деркач, О. Є. Сіваченко та ін. *Український пульмонологічний журнал*. 2000. № 1. С. 31–33.
11. Заяць Л. М. Морфофункціональні зміни в легенях при дії екзо- та ендогенних факторів: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня д-ра мед. наук: 14.03.09; Нац. мед. ун-т ім. О. О. Богомольця. Київ, 2006. 32 с.
12. Лимарев В. А. Клиническая эффективность использования фосфатидилхолиновых липосом (липина) в лечении ХОЗЛ с анемическим синдромом у лиц, перенесших туберкулез легких. *Кримський терапевтичний журнал*. 2011. № 1. С. 79–82.
13. Перцева Т. О., Кіреєва Т. В., Штепа О. О. Можливості корекції сурфактантної системи легень у хворих на інфекції нижніх дихальних шляхів. Методи контролю ефективності. *Вісник наукових досліджень*. 2015. № 3. С. 34–38.
14. Сторчак Г. В. Липосомальна пренатальна профілактика респіраторного дистрес-синдрому новонароджених: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: 14.01.01; Харк. держ. мед. ун-т. Харків, 2000. 20 с.
15. Pulmonary Surfactant: Biology and Therapy. The Respiratory Tract in Pediatric Critical Illness and Injury. D. F. Willson, P. R. Chess, Z. Wang, R. H. Notter; ed. D. S. Wheeler, H. R. Wong, T. P. Shanley. United Kingdom, London : Springer Science & Business Media, 2008. P. 109–122. https://doi.org/10.1007/978-1-84800-925-7_10.
16. Синдром стрессорного легкого и коррекция его фосфолипидами. А. В. Стефанов, В. Н. Пожаров, Т. Д. Миняйченко, М. М. Середенко. *Доклады АН СССР*. 1990. Т. 310, № 3. С. 481–488.
17. Хромов О. С., Соловйов А. І. Експериментальне обґрунтування застосування фосфатидилхолінових ліпосом в медицині. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2008. № 4 (5). С. 88–98.
18. Стефанов А. В., Середенко М. М., Брыгинский С. А. Аэрогематический барьер легких при острой гипоксической гипоксии печени под влиянием липосом. *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1988. № 2. С. 63–67.
19. Розова Е. В. Положительное влияние фосфолипидов в липосомальной форме на функцию дыхания и кровообращения через нормализацию ультраструктуры биологических барьеров в тканях легких и сердца. *Research Journal of International Studies*. 2013. № 10. С. 71–75.
20. Кукоба Т. В. Вплив блокувальних метаболізму арахідонової кислоти, ліпіну та гіпоксичних тренувань на перекисне окислення ліпідів та антиоксидантну систему організму при гіпоксії: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. біол. наук: 03.00.13. НАН України, Ін-т фізіології ім. О. О. Богомольця. Київ, 1998. 16 с.
21. Застосування ліпосомальних лікарських композицій у лікуванні гнійно-деструктивних захворювань легень. В. В. Бойко, Д. В. Мінухін, Л. Г. Тарасенко та ін. *Харківська хірургічна школа*. 2015. № 1. С. 55–58.
22. Jeziony P., Plecitiá-Hlavatá L. Mitochondrial reticulum network dynamics in relation to oxidative stress, redox regulation, and hypoxia. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2009. V. 41. P. 1790–1804. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.02.014>.
23. Взаємозв'язок тканинного дихання та деяких стереометричних характеристик мітохондрій у тканині легень при різних модифікаціях гіпоксичної гіпоксії. М. О. Черкесова, К. В. Розова, А. І. Назаренко та ін. *Фізіологічний журнал*. 2005. Т. 51, № 6. С. 25–29.
24. Касьянова О. В. Вплив ліпосом на показники перекисного окислення ліпідів і енергетичний метаболізм при стресі: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. біол. наук: 03.00.04. Український НДІ фармакології та токсикології. Київ, 1993. 20 с.
25. Спосіб корекції метаболічного ацидозу у нирках та легенях при термічній травмі : патент 120039 Україна: МПК(2017.01) А61В 5/145 (2006.01), А61К 31/00, А61Р 39/06 (2006.01), А61Р 3/00. № UA 120039 U; заявл. 20.03.2017; опубл. 25.10.2017, Бюл. № 20. 2 с.
26. Стефанов А. И., Базилуок О. В., Соловьев А. И., Лишко В. К. Фосфолипидные везикулы (липосомы) обладают способностью поддерживать сократительную активность гладких мышц сосудов в условиях гипоксии. *Биологические мембраны*. 1992. Т. 9, № 5. С. 509–517.
27. Середенко М. М., Назаренко А. І., Кукоба Т. В. Вплив ліпосом на стан тканинного дихання у тварин при гострій гіпоксичній гіпоксії. *Физиол. журнал*. 1993. Т. 39, № 4. С. 100–103.

28. Хромов О. С., Богатирьова О. В. Вплив фосфатидилхолінових ліпосом на розвиток порушень серцевого ритму. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2009. № 6. С. 20–27.
29. Применение липосом для коррекции респираторной гипоксии при экспериментальной пневмонии. О. И. Стефанов, С. А. Брыгинский, В. К. Лишко и др. *Бюлл. эксл. биол. и мед.* 1988. Т. 106, № 10. С. 121–123.
30. Баштан В. П. Комплексне лікування та профілактика запально-гнійних ускладнень при захворюваннях та пошкодженнях органів грудної і черевної порожнин (Клініко-експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наукового ступеня докт. мед. наук : 14.01.03. Київ, 1997. 18 с.
31. Застосування Ліпіну при гострих захворюваннях нижніх дихальних шляхів у дітей. О. В. Зубаренко, Л. Г. Кравченко, Н. Г. Лотин та ін. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2004. № 3. С. 68–69.
32. Розова К.В., Величко М. І., Дубова М. Г. Морфологічні основи розвитку пневмосклерозу при експериментальній пневмонії та деякі нові можливості його лікування. *Український пульмонологічний журнал*. 2005. №3. С.72–75.
33. Серний О. В. Клініко-патогенетичне обґрунтування методів лікування позалікарняних пневмоній з ускладненнями у дітей раннього віку : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: 14.01.10. Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. Київ, 2006. 20 с.
34. Мунтян О. С. Профілактика та лікування післяопераційних пневмоній медикаментозною стимуляцією сурфактантної системи легень. *Український журнал хірургії*. 2011. № 3. С. 228.
35. Лисенко Л. С. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування тяжких пневмоній у дітей, з урахуванням ліпідного обміну та антиоксидантної системи: дис. канд. мед. наук: 14.01.30. Харківська медична академія післядипломної освіти. Харків, 2006. 182 с.
36. Островський М. М. Клініко-патогенетична характеристика та шляхи оптимізації лікування хворих на негоспітальну пневмонію із затяжним перебігом: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня докт. мед. наук: 14.01.01. Інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського АМН України. Київ, 2005. 38 с.
37. Law S., Leung A. W., Xu C. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) and Coronavirus disease-2019 (COVID-19): From Causes to Preventions in Hong Kong. *Int J Infect Dis*. 2020. P: S1201-9712(20)30192-2. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.059>.
38. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. N. Chen, M. Zhou, X. Dong et al. *The Lancet*. 2020. № 395. P. 507–513. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
39. Clinical Pathology of Critical Patient with Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19). W. Luo, H. Yu, J. Gou et al. *Preprints*. 2020. 2020020407.
40. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. S. Tian, Y. Xiong, H. Liu et al. *Mod Pathol*. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0536-x>.
41. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. C. Wu, X. Chen, Y. Cai et al. *JAMA Intern Med*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
42. Towards an Artificial Intelligence Framework for Data-Driven Prediction of Coronavirus Clinical Severity. X. Jiang, M. Coffee, A. Bari et al. *CMC-Computers, Materials & Continua*. 2020. V. 63, № 1. P. 537–551. <https://doi.org/10.32604/cmc.2020.010691>.
43. Wenzhong L., Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv. Preprint*. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
44. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020. № 10. P: S0163-4453(20)30165-1. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>.
45. Pedersen S. F., Ho Y. C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*. 2020.P: 137647. <https://doi.org/10.1172/JCI137647>.
46. Hypoxia augments cytokine (transforming growth factor-beta (TGF-beta) and IL-1)-induced vascular endothelial growth factor secretion by human synovial fibroblasts. B. Berse, J. A. Hunt, R. J. Diegel et al. *Clinical and experimental immunology*. 1999. V. 115, № 1. P. 176–182. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00775.x>.
47. Лимарев В. А., Гришин М. Н. Влияние фосфатидилхолиновых липосом (Липина) на липополисахарид-индуцированную лимфоидную (лейкоцитарную) регуляцию синтеза цитокинов клетками эпителия бронхов у больных с сочетанным течением ХОЗЛ и анемического синдрома у лиц, перенесших туберкулез легких. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011. Т. 14, № 1 (53). С. 92–96.
48. Чернуский В. Г. Иммуномодулирующие свойства лецитиновых липосом при лечении различных степеней тяжести течения бронхиальной астмы у детей. *Проблемы непрерывного медицинского образования и науки*. 2014. № 1. С. 54–58.

49. Бойко В. В., Минухин Д. В., Наумова О. В. Патоморфологическое экспериментальное обоснование применения препарата «Липин» для лечения острых абсцессов легких. *Экспериментальная і клінічна медицина*. 2008. № 2. С. 77–80.
50. Антимикробные свойства «Липина» при ингаляционном использовании у детей, больных бронхиальной астмой. В. Г. Чернуский, Н. Н. Попов, О. Л. Говаленкова и др. *Аннали Мечниковського Інституту*. 2016. № 2. С. 69–74.
51. Влияние липосом различного липидного состава на развитие кислородного взрыва в моноцитах крови и альвеолярных макрофагах человека. А. А. Селищева, О. М. Атруз, Г. М. Сорокумова и др. *Биологические мембраны*. 2000. Т. 17, № 5. С. 510–518.
52. Действие липосом разного липидного состава на кислородный взрыв нейтрофилов человека. Н. Ю. Лотош, А. Д. Москаленко, И. К. Малашенкова и др. *Вестник биотехнологии и физико-химической биологии имени Ю. А. Овчинникова*. 2017. Т. 13, № 1. С. 13–17.
53. Malcolm K. C. Measuring Neutrophil Bactericidal Activity. *Methods Mol Biol*. 2018. 1809. P. 139-144. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8570-8_12.
54. Гіпоксія плода та асфіксія новонародженого. Т. К. Знаменська, В. І. Похилько, В. В. Подольський та ін. Київ, 2010. 463 с.
55. Кудіна О. В. Експериментальне дослідження впливу препарату Ліпін на стан легенів плодів щурів на моделі плацентарної дисфункції. *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології*. 2013. № 6. С. 194–199.
56. ЛІПІН-БІОЛІК® (LIPIN-BIOLEK) Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. Затверджено МОЗ України від 20. 08.2015 № 537. Р. п. № UA/3528/01/01. URL: <https://compendium.com.ua/dec/268108/>.
57. Безкаравайный Б. А., Когутницкая М. И. Препараты природного фосфатидилхолина: перспективы и применение в педиатрии. *Здоровье ребенка*. 2007. Т. 6. № 9. С. 26–31.
58. Сухомлин Т. А. Процеси перекисного окиснення ліпідів у легенях щурів за умов опікової хвороби та їх корекція препаратом «Ліпін». *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2013. Т. 13, № 4 (44). С. 187–190.
59. Сухомлин Т. А. Експериментальна корекція змін NO-ергічної системи в легенях щурів при опіковій хворобі. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2014. Т. 14, № 2 (46). С. 155–157.
60. Zaiats L. M., Kuz U. V., Zukow W. Correction of the ultrastructural changes of the respiratory department of the lungs by phosphatidylcholine liposomes due to multiple skeletal trauma with osteosynthesis in the experimental study. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018. V. 8, № 8. P. 293–301.
61. Оксидативний стресс при синдроме длительного раздавливания и его патогенетическая коррекция нанопрепаратом липосом. В. Н. Ельский, С. В. Зяблицев, С. В. Колесникова и др. *Таврический медицинско-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 3. С. 110–114.
62. Кліщ І. П. Корекція субмікроскопічних змін компонентів респіраторного відділу легень фосфатидилхоліновими ліпосомами при експериментальній гострій нирковій недостатності. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2019. Т. 4, № 1. С. 46–51.

Н. В. Добреля, О. С. Хромов, Т. А. Бухтіарова

Ліпін за гіпоксичних станів: від експерименту до клініки (огляд літератури)

Мета дослідження – узагальнення та систематизація експериментальних і клінічних даних щодо властивостей і застосування Ліпіну (фосфатидилхолінових ліпосом) у разі станів, що супроводжуються гіпоксією, у тому числі в аспекті обґрунтування доцільності використання Ліпіну в комплексній терапії хворих на COVID-19 із важким перебігом захворювання та дихальною недостатністю.

Застосування Ліпіну як за умов гіпоксії, так і за станів, коли вона є одним з пошкоджуючих факторів, зумовлюється здатністю Ліпіну зберігати та відновлювати легеневиї сурфактант, запобігати пошкодженню структури аерогематичного бар'єра та обмежувати процеси запалення в легенях, підвищувати дифузію кисню в кров і тканини, попереджувати розвиток ацидозу та нормалізувати процеси тканинного дихання. Ліпін сприяє стабілізації мембран клітин і внутрішньоклітинних органел, що має суттєве значення для збереження структури та функцій мітохондрій. Крім того, Ліпін запобігає зниженню вмісту АТФ і сумарного енергетичного заряду клітини, що сприяє підтриманню балансу між наявними енергетичними ресурсами та діяльністю організму.

Ефективність Ліпіну як антигіпоксичного засобу підтверджується за умов станів, коли основним пошкоджуючим фактором є гіпоксія, наприклад, за асфіксії новонароджених, плацентарної дисфункції, гострої ниркової недостатності, опікової хвороби, пневмонії різного генезу, скелетної політрауми, синдрому тривалого роздавлювання, хронічних обструктивних захворювань легень тощо.

Ключові слова: ліпосомальні препарати, Ліпін, гіпоксія

Н. В. Добреля, А. С. Хромов, Т. А. Бухтиарова

Липин при гипоксических состояниях: от эксперимента до клиники (обзор литературы)

Цель исследования – обобщение и систематизация экспериментальных и клинических данных относительно свойств и применения Липина (фосфатидилхолиновых липосом) при состояниях, сопровождающихся гипоксией, в том числе в аспекте обоснования целесообразности использования Липина в комплексной терапии больных COVID-19 с тяжелым течением заболевания и дыхательной недостаточностью.

Применение Липина как в условиях гипоксии, так и при состояниях, когда она является одним из повреждающих факторов, обуславливается способностью Липина сохранять и восстанавливать сурфактант, предотвращать повреждение структуры аэрогематического барьера и ограничивать процессы воспаления в легких, повышать диффузию кислорода в кровь и ткани, предупреждать развитие ацидоза и нормализовать процессы тканевого дыхания. Липин способствует стабилизации мембран клеток и внутриклеточных органелл, что имеет существенное значение для сохранения структуры и функций митохондрий. Кроме того, Липин предотвращает снижение содержания АТФ и суммарного энергетического заряда клетки, способствует поддержанию баланса между имеющимися энергетическими ресурсами и энергетическими запросами организма.

Эффективность Липина как антигипоксического средства подтверждается при заболеваниях, в механизмах развития которых основным повреждающим фактором является гипоксия, например, при асфиксии новорожденных, плацентарной дисфункции, острой почечной недостаточности, ожоговой болезни, пневмонии различного генеза, скелетной политравме, синдроме длительного раздвигания, хронических обструктивных заболеваниях легких и др.

Ключевые слова: липосомальные препараты, Липин, гипоксия

N. V. Dobrelia, O. S. Khromov, T. A. Bukhtiarova

Lipin in hypoxic conditions: from experiment to clinic (review)

The aim of the review was generalization and systematization of experimental and clinical data regarding the pharmacological properties and scope of Lipin (phosphatidylcholine liposomes) in conditions accompanied by hypoxia., including substantiating the feasibility of its use in the Covid-19 treatment in severe cases and respiratory failure.

Lipin using in both hypoxia and conditions where it is one of the damaging factors, is accounted for Lipin ability to retain and restore the pulmonary surfactant, to prevent damage of the aerohematal barrier structure and dissemination of inflammatory processes in lungs, to increase oxygen diffusion into blood and tissues, to prevent acidosis development of to normalize the processes of tissue respiration. Lipin helps to stabilize membranes of cells and intracellular organelles, and it is critical for preserving the structure and function of mitochondria. In addition, Lipin prevents the reduction of ATP levels and the total energy charge of the cell, thereby helping to maintain a balance between the available energy resources and the body activity.

The effectiveness of Lipin as an antihypoxic agent is confirmed in conditions with hypoxia to be the main damaging factor, such as neonatal asphyxia, placental dysfunction, acute renal failure, burn disease, pneumonia of different genesis, skeletal polytrauma, prolonged crushing syndrome, chronic obstructive pulmonary disease and so on.

Key words: liposomal drugs, Lipin, hypoxia

Надійшла: 7 травня 2020 р.

Прийнята до друку: 9 липня 2020 р.

Контактна особа: Добреля Наталія Володимирівна, старший науковий співробітник, ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМНУ», буд. 14, вул. Антона Цедіка, м. Київ, 03057. Тел.: + 38 0 44 456 02 88. Електронна пошта: ndobrelia@gmail.com