

Роль фосфолипидов в патогенезе и терапии бронхиальной астмы

ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, г. Москва

A.V.Lisitsa, S.K.Soodaeva, I.A.Klimanov, A.G.Chuchalin

Role of phospholipids in natural history and therapy of asthma

Введение

Актуальность проблемы: бронхиальная астма (БА) относится, по заключению экспертов ВОЗ, к числу наиболее распространенных болезней человека. Распространенность этого заболевания за последние 30 лет неуклонно растет. БА болеют более 5 % взрослого населения и более 10 % детей [1, 2]. В России, исходя из данных эпидемиологических исследований, можно предположить, что БА болеют около 7 млн человек, а учитывается только 1 млн, т.к. в официальной статистике учитываются в основном тяжелые, инвалидизирующие формы заболевания [3]. В то же время, по данным национального института здоровья США, БА болеют около 10 млн американцев, причем более 80 % имеют легкую степень заболевания [1]. Таким образом, проблема своевременной диагностики, а главное, эффективного лечения БА является чрезвычайно актуальной для России на данном этапе развития системы здравоохранения [3, 4].

Роль фосфолипидов в патогенезе БА

БА — хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в котором играют роль многие клетки и клеточные элементы. Это хроническое воспаление приводит к возникновению гиперреактивности дыхательных путей, что, в свою очередь, вызывает повторяющиеся эпизоды хрипов, одышки, чувства стеснения в грудной клетке и кашля, особенно ночью и / или ранним утром. Эти эпизоды обычно связаны с распространенной, но изменяющейся по своей выраженности бронхиальной обструкцией, которая часто является обратимой, спонтанно либо под влиянием лечения [2].

БА является системным заболеванием, при котором патологический процесс не локализован только в стенке воздухоносных путей, также происходят и значительные изменения метаболизма на уровне организма в целом. Аллергическое воспаление реализуется за счет синтеза цитокинов, многие из которых имеют липидную природу.

В развитии воспаления слизистой оболочки бронха участвуют многие медиаторы, выделяемые клетками бронхиального эпителия, тучными клетка-

ми, эозинофилами, макрофагами, дендритическими клетками и тромбоцитами [5]. Они активируют как иммунологические, так и неиммунологические механизмы развития воспаления. В случае с тучными клетками, кроме IgE-специфических реакций, активируются также иммунные комплексы, комплементарные факторы, лектины, фосфолипаза А, различные пептиды, опиаты и т.д.

В бронхиальной системе имеются две субпопуляции тучных клеток [6, 7]: мукозные тучные клетки и тучные клетки соединительной ткани. Тучные клетки высвобождают кроме гистамина также простагландины и лейкотриены, которые обладают хемотаксическими свойствами, способствуя воспалению. Они играют также иммуномодулирующую роль, которую приписывали раньше только Т-лимфоцитам. Возможно, что переключение В-лимфоцитов на продукцию IgE происходит под воздействием IL-4 и IL-13 из тучных клеток. Поэтому тучные клетки относят не только к эффекторным клеткам IgE-зависимых реакций немедленного типа, но и к важным регуляторным клеткам IgE-зависимых воспалительных реакций [8].

Немаловажную роль в патогенезе БА играют макрофаги, нейтрофилы и клетки бронхиального эпителия. Фактически, IgE может вступать во взаимодействие с каждой из этих клеток, так как они, также как и тучные клетки, располагают соответствующими Fc-рецепторами против IgE [9]. Благодаря протелизу чувствительная часть рецептора может отделяться от клеточной мембраны, циркулировать в крови и играть существенную роль в регуляции IgE-опосредованного иммунного ответа [10]. Фосфолипидом (ФЛ), обладающим выраженным воспалительным влиянием и широким спектром действия, является также и фактор активации тромбоцитов PAF [11] — медиатор, встречающийся во всех клетках воспаления. В особенно больших количествах PAF образуется в альвеолярных макрофагах.

Третьей популяцией триггерных клеток астматического воспаления являются клетки бронхиального эпителия. Они вырабатывают активные липидные медиаторы — простагландины, лейкотриены и цитокины [12]. Большую роль играют также эозинофиль-

ные гранулоциты: они обнаруживаются в крови, мокроте и бронхо-альвеолярном лаваже (БАЛ). Концентрация эозинофильного катионного протеина (ЭКП) в сыворотке коррелирует с числом эозинофилов и является прямым показателем степени тяжести астматического воспаления [13, 14].

Таким образом, многие медиаторы, обуславливающие развитие хронического воспалительного процесса при БА, по своей структуре являются ФЛ или близкими по строению к ним веществами.

Однако этим не ограничивается роль ФЛ в патогенезе БА.

ФЛ представляют собой основной класс мембранных соединений, содержание которых в плазматической мембране и внутренних биомембранах эукариотических клеток составляет от 40 до 90 % общего количества липидов [15].

В состав ФЛ входят насыщенные или ненасыщенные жирные кислоты, сопряженные через глицерин (глицерофосфолипиды) или сфингозин (сфингофосфолипиды) с фосфат-содержащей полярной группой (этаноламин, холин, серин, инозит). Отдельные классы ФЛ отличаются друг от друга по полярным группам, длине цепей жирных кислот и степени их насыщенности [16].

Сочетание полярного и гидрофобного фрагментов в молекуле обуславливает основное свойство ФЛ — амфифильность, т. е. сродство как к водной, так и к жировой среде. Это определяет уникальность их свойств и особенности биологического функционирования [17]:

- ФЛ — важнейшие структурные элементы мембран клеток;
- ФЛ обеспечивают биологическую активность и нормальное функционирование белков и ферментных систем, встроенных в мембрану;
- ФЛ обеспечивают "запрограммированную гибель клеток" — апоптоз;
- обладая одновременно гидрофобными и гидрофильными свойствами, ФЛ являются природными эмульгаторами.

ФЛ участвуют в образовании вторичных мессенджеров для клеточной сигнальной системы и являются предшественниками ключевых сигнальных молекул [18].

На уровне биомембран реализуется регуляторная роль ФЛ и проявляется их патогенетическое значение. При БА мембраны обеспечивают работу рецепторного аппарата гладкомышечных клеток, состояние тучных клеток и характер взаимодействия иммунокомпетентных клеток [19, 20]. Именно повреждение мембран клеток приводит к персистенции воспалительного процесса и прогрессированию заболевания.

В проведенных исследованиях [21] было показано, что у больных БА существенно изменяется состав ФЛ в крови, особенно, это касается фосфатидилхолина (ФХ) — основного структурного элемента мембран клеток. Уровень ФХ значительно снижен

во всех компонентах крови, что говорит о формировании дефицита ФХ на уровне организма в целом, обусловленного повреждением мембран клеток в ходе воспаления при БА.

Роль ФЛ в терапии БА

Структурно-функциональные особенности ФЛ послужили предпосылками для использования последних в качестве лекарственных препаратов. Механизм действия ФЛ связан с включением в биомембраны полиненасыщенного ФХ, способного восстанавливать структуру и функцию поврежденных клеток [22, 23]. Однако для осуществления репарационного действия ФЛ недостаточно проникнуть в очаг воспаления в виде произвольного раствора. Их структура должна быть строго упорядоченной и, по возможности, максимально приближенной к структуре биологических мембран. Подобные структуры получили в литературе название липосом.

Липосомы — это сферические наночастицы размером менее 100 нм, состоящие из замкнутого бислоя ФЛ, отграничивающего водную фазу (рис. 1) [24].

Видно, что внутри липосомы образуется полость, которая может быть наполнена как водой, так и любыми другими гидрофильными субстанциями (например, лекарственными препаратами).

Таким образом, липосомы представляют собой своеобразные "контейнеры" для транспортировки лекарств, в свободном виде плохо проникающих через клеточную мембрану [25]. Стоит еще раз подчеркнуть, что оболочка этого "контейнера" фактически представляет собой часть биологической мембраны и потому обладает высоким сродством с ней. При этом [25]:

- повышается растворимость многих лекарств в липофильной фазе;
- улучшается их проникновение в клетки;
- улучшается фармакокинетика;

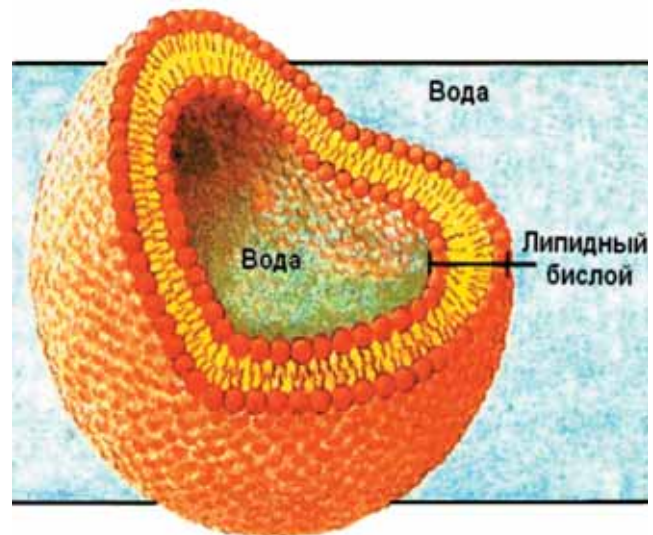


Рис. 1. Схематическое изображение липосомы

- у многих лекарственных средств появляется способность пересекать мембранный и гематоэнцефалический барьер.

Таким образом, становится понятно, что использование липосомальных препаратов в пульмонологической практике является патогенетически обоснованным. Они могут быть использованы для восстановления поврежденных мембран клеток респираторного тракта и, встраиваясь в дефектные мембраны, восполняют их целостность, обеспечивая тем самым морфофункциональную целостность клетки. Проведенные экспериментальные исследования репарационных свойств ФЛ *in vitro* и пилотные клинические испытания показывают состоятельность такого подхода к терапии ряда пульмонологических заболеваний [26].

Остается, однако, чрезвычайно актуальным вопрос тропности липосом к тем или иным органам или тканям. Эта проблема решается путем включения в липидный бислой тех ФЛ, которые преобладают в структуре самой ткани-мишени. Часто липосомы синтезируют из ФЛ, изолированных из этих органов, или фиксируют на их поверхности специфические антитела против соответствующих тканевых антигенов, или применяют так называемые молекулы-посредники, обладающие двумя типами сродства — с одной стороны с клетками макроорганизма, с другой — с липосомой [27, 28]. Как показано в ряде исследований, липиды в определенной степени участвуют в "узнавании" клеток, поскольку каждому типу мембран соответствует определенное, характерное только для него, соотношение полярных липидов [29]. В процессе "узнавания" важную роль играют также гликолипиды (ганглиозиды), участвующие в межклеточных взаимодействиях и являющиеся специфическими рецепторами ряда биологически активных веществ [30].

Изучение распределения липосом, содержащих ФХ, холестерин и гликолипиды, при в/в введении в организм показало, что наилучшим гликолипидом для накопления их в ткани головного мозга и печени является сульфатид, в ткани селезенки — ганглиозиды, в ткани легких — сфингомиелин [28].

В пульмонологии проблема применения эссенциальных фосфолипидов представляет значительный научный интерес в связи с низкой биодоступностью имеющихся базисных лекарственных препаратов при их местном применении (в ингаляционном виде). В 2004—2005 гг. в ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава были проведены исследования по изучению клинической эффективности ингаляционного введения препарата "Фосфоглив" у пациентов с БА в период ремиссии, получающих базисную терапию небольшими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) (200—400 мкг / сут.), и была показана антиоксидантная активность препарата, связанная, по-видимому, с репарационным действием ФЛ на поврежденные биомембраны клеток, что играет существенную роль в лечении окси-

дативного стресса, имеющего немаловажное значение в патогенезе БА на молекулярно-клеточном уровне [26, 31, 32].

Еще одно направление использования ФЛ при БА представлено созданием медленно всасывающихся стероидов, которые, длительно сохраняясь в дыхательных путях, не поступали бы в системный кровоток. Их примером является *rofleronid palmitate* в специальной липидной оболочке, компенсирующей его низкую липофильность. Этот препарат проходит сейчас клинические испытания.

Заключение

Не вызывает сомнения, что ФЛ играют важную роль как в патогенезе, так и в терапии БА. Они являются одними из основных медиаторов и вторичных мессенджеров, поддерживающих хроническое воспаление при БА, и, вместе с тем, представляют собой ту структурную основу, повреждение которой приводит к разрушению морфо-функциональной целостности клеток респираторного тракта. ФЛ, в силу своего строения, являются уникальными молекулами, обеспечивающими структуру и функционирование клеток в норме и при патологии.

При БА в результате воспалительного процесса и развития оксидативного стресса происходит повреждение мембранных ФЛ, что является одним из ведущих патогенетических звеньев этого заболевания.

Воздействие на процесс повреждения мембран клеток позволит контролировать течение заболевания и предотвратить дальнейшее прогрессирование патологического процесса. Базисные противовоспалительные препараты, традиционно используемые в терапии БА, способны эффективно контролировать воспаление, но, к сожалению, не могут восстанавливать уже поврежденные клетки. Это могут сделать лекарственные средства на основе ФЛ, поэтому их добавление к терапии БА является патогенетически обоснованным.

Липосомальная структура фосфолипидных препаратов позволяет "встраивать" внутрь липосом гидрофильные лекарственные субстанции, повышая тем самым их биодоступность и, следовательно, эффективность. Метод адресной доставки, уже широко применяющийся в гепатологии, онкологии и других областях медицины, может быть применен и в пульмонологии, в первую очередь, за счет включения в липидную оболочку таких препаратов как иГКС, антибактериальные и противовирусные средства.

Проведенные доклинические и предварительные клинические испытания показывают, что применение ФЛ в комплексной терапии пациентов с БА существенно повышает ее эффективность. Можно с уверенностью утверждать, что в ближайшие годы в этой области будет сделан значительный шаг вперед, и лекарственные средства на основе ФЛ займут достойное место в ряду препаратов, используемых в терапии больных БА.

Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.) Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия: совместный доклад Национального института Сердца, Легких и Крови и Всемирной организации здравоохранения. Пульмонология 1996; 4: 3–7.
3. Чучалин А.Г. "Белая книга. Пульмонология". М.; 2002.
4. Чучалин А.Г. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма у взрослых. Атопический дерматит. М.: Изд-во "Атмосфера"; 2002.
5. Kraft M., Martin R.J., Wilson S. et al. Lymphocyte and eosinophil influx in alveolar tissue in nocturnal asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 228–234.
6. Behrendt H., Fischer I., Winzer A. et al. Histamine relating activity of airborne particulated matter. Allergoljgy 1991; 13: 441–443.
7. Bradley B.L., Azzawi M., Jacobson M. et al. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. J. Allergy Clin. Immunol. 1991; 88: 661–674.
8. Henderson V.A. Jr., Chi E.Y., Maliszewski C.R. Soluble IL-4 receptor inhibits airway inflammation following allergen challenge in a mouse model of asthma. J. Immunol. 2000; 164: 1086–1095.
9. Koenig W. Ig-E regulation und entzündungszellen. Atemw.-Lungenkr. 1990; 16: 328–335.
10. Gould H. Ig-E receptors Jn: Annual Meeting European Academy of Allergy & Clinical Immunology (EAACI). Glasgow; 1990.
11. Townley R.J., Hopp R.G., Agrawal D.K., Bewtra A.K. Platelet-activating factor and airway reactivity. J. Allergy Clin. Immunol. 1989; 83: 997–1010.
12. Puddicombe S.M., Davies D.E. The role of MAP kinases in intracellular signal transduction in bronchial epithelium. Clin. Exp. Allergy. 2000; 30 (suppl. 1.): 37–41.
13. Chung K.F., Barnes P.J. Cytokines in asthma. Thorax. 1999; 54: 825–57.
14. Holgate S.T., Davies D.E., Lackie P.M. et al. Epithelial-mesenchymal interactions in the pathogenesis of asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2000; 105: 193–204.
15. Murphy E.J., Joseph L., Stephens R., Horrocks L.A. Phospholipid composition of cultured human endothelial cells. Lipids 1992; 27: 150–153.
16. Jackowski S.A. Cell cycle regulation of membrane phospholipid metabolism. J. Biol. Chem. 1996; 271: 20219–2022.
17. Palsdottir H., Hunte C. Lipids in membrane protein structures. Biochim Biophys. Acta 2004; 1666: 2–18.
18. Malagarie-Cazenave S., Andrieu-Abadie N., Segui B. et al. Sphingolipid signaling: molecular basis and role in TNF-induced cell death. Expert. Rev. Mol. Med. 2002; 20: 1–15.
19. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. М.: Медицина; 1999.
20. Липовицкий Б.М. Клиническая липидология. СПб.: Наука; 2000.
21. Лизенко М.В. Петровский В.И., Регеранд Т.И. и др. Нарушение структурных липидов в патогенезе бронхиальной астмы. Пульмонология 2004; 4: 47–52.
22. Болданова Н.Б., Добрынина О.В., Мигушина В.Л., Арчаков А.И. Защитные действия фосфатидилхолиновых липосом при экспериментальном токсическом гепатите. Вопр. Мед. химии 1986; Т. 42 (1): 65–67.
23. Добрынина О.В., Шатнина С.З., Арчаков А.И. Репарация фосфатидилхолином повреждения гелиотрином мембран гепатоцитов. Бюл. Экспер. Биол. 1987; 103 (3): 413–415.
24. Hwang K.J. Liposome pharmacokinetics. In: (Ostro M.J., ed). Liposomes: from biophysics to therapeutics. New York: Marcel Dekker Inc.; 1987. 109–156.
25. Petrak K. Essential properties of drug-targeting delivery systems. Drug Discov. Today 2005; 10 (23–24): 1667–1673.
26. Lisitsa A.V., Soodaeva S.K., Klimanov I.A. The effect of phosphogliv admission on exhaled nitric oxide level in patients with bronchial asthma. Eur. Respir. J. 2005; 26 (suppl. 49): № 1884.
27. Бажутин Н.Б., Золин В.В., Колокольцов А.А., Таргонский С.Н. Перспективы применения липосомальных препаратов в медицинской практике. Terra Medica 2003; 3: 3–6.
28. Кузякова Л.М., Ефременко В.И. (ред.) Медикаментозное преодоление анатомических и клеточных барьеров с помощью липосом. Ставрополь; 2000.
29. Ohvo-Rekila H., Ramsted B., Leppimaki P., Slotte P. Cholesterol interaction with phospholipids in membranes. Progr. Lipid Res. 2002; 41: 66–97.
30. Buckland A.J., Wilton D.C. Anionic phospholipids, interfacial binding and the regulation of cell functions. Biochim. Biophys. Acta 2000; 1483: 199–216.
31. Лисица А.В., Соодаева С.К., Климанов И.А. Липосомальная терапия в пульмонологии: от теории к практике. Атмосфера 2005; 4 (19): 34–36.
32. Соодаева С.К., Лисица А.В., Кубышева и др. Перспективы применения антиоксидантов в клинике внутренних болезней. Атмосфера 2004; 1 (12): 55–56.

Поступила 07.07.06

© Коллектив авторов, 2006

УДК 616.248-07:616-008.939.15-092