

Архидионовая кислота (C20:4)

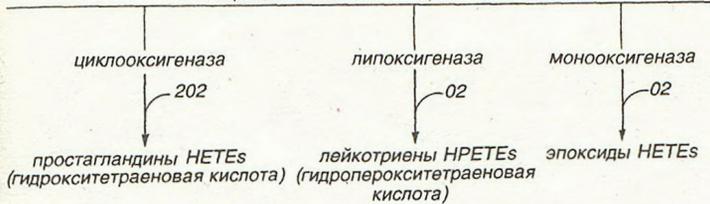


Рис.2.Пути метаболизма АК в клетках

Таблица 2

Локализация рецепторов к лейкотриенам в легких

Эозинофилы	LtC ₄ , LtB ₄
Гл. мускулатура бронхов	LtD ₄ , LtC ₄
Нейтрофилы, альвеолярные макрофаги	LtB ₄
Эпителиальные клетки	?
Альвеоциты 2-го типа	?

чено рядом авторов, практически не изученными на сегодня медиаторами являются липоксины. Несмотря на то, что липоксин A₄ в эксперименте [60] вызывает сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей, значение липоксинов как физиологических регуляторов или медиаторов воспаления еще абсолютно не ясно.

С момента открытия МРС-А [8] многие исследователи пытались выяснить его химическую структуру. Однако только в 80-х годах с развитием высокоэффективных методов жидкостной хроматографии удалось окончательно установить, что пептидолейкотриены (LtC₄, LtD₄, LtE₄) в совокупности и составляют это вещество.

Синтез различных групп эйкозаноидов взаимосвязан и взаимозависим, поэтому описать свойство конкретного метаболита АК чрезвычайно сложно. К тому же период полураспада многих лейкотриенов и простагландинов очень короткий. В настоящее время допускается, что эйкозаноиды играют роль модуляторов мышечного тонуса, мембранной проницаемости и клеточного роста. Некоторые из этих липидных медиаторов имеют хемотаксическую активность, а другие, взаимодействуя с лимфоцитами, модулируют иммунный ответ. Однако перечень метаболитов, синтезирующихся из АК, постоянно увеличивается, поэтому гомеостатическое значение эйкозаноидов для функционирования легких продолжает активно изучаться.

Лейкотриены считаются на сегодняшний день одними из самых сильных бронхоконстрикторов. В эксперименте LtC₄ и LtD₄ в 3000 раз сильнее гистамина сокращали изолированные гладкие мышцы бронхов человека и морской свинки [52]. Ингаляция LtD₄ у астматиков вызывает в 1000 раз более сильный бронхоспазм, чем метахолин [5]. LtE₄ в 10 раз слабее по сравнению с действием LtD₄ и LtC₄, но вызываемый им бронхоспазм сохраняется значительно дольше [58]. Высвобождение LtC₄ и LtB₄ было показано при аллергической реакции *in vitro* в легких [18]. В слезной жидкости и в смывах из носа у больных поллинозом обнаружен LtC₄. Эозинофилы больных БА генерируют в три раза больше LtC₄, чем эозинофилы здоровых лиц [65]. Показано, что вообще метаболизм АК в различных клетках у больных БА протекает с преимущественным образованием липоксигеназных продуктов [44].

Кроме бронхоспазма, лейкотриены вызывают выраженное усиление слизиобразования и нарушение транспорта слизи, отек и клеточную инфильтрацию слизистой и подслизистой бронхов. Резко стимулируют образование слизи 5-НЕТЕ и 15-НЕТЕ [29, 39]. Russi et al. [57], исследовав мукоцилиарную функцию дыхательных путей у овец после аппликации LtD₄, обнаружили признаки паралича ресничек. Ряд других исследователей [41], изучая роль лейкотриенов в продуцировании слизи в трахее у собак нашли, что агенты, ингибирующие синтез лейкотриенов, ингибируют также продукцию слизи в трахее.

Несколько менее изучено действие при БА LtB₄, который в отличие от пептидолейкотриенов практически не вызывает бронхоспазма. LtB₄ обладает сильным хемотаксическим действием на лейкоциты *in vitro* и *in vivo*. Образусь местно в тканях, он способствует аккумуляции в них лейкоцитов [21, 42]. Являясь мощным хемотаксическим и агрегирующим агентом, LtB₄ провоцирует высвобождение лизосомальных ферментов и супероксид-аниона из нейтрофилов человека [53, 64], способствует также хемотаксису и хемотаксису эозинофилов человека. Провоспалительная активность LtB₄ подтверждается и обнаружением его в воспалительных экссудатах, сино-

виальной жидкости больных ревматоидным артритом [31].

LtB₄ может образовываться местно в легких, в том числе из альвеолярных макрофагов, поэтому при антигенной стимуляции в легкие в большом количестве привлекаются эозинофилы.

В эксперименте на животных LtB₄ способствует возникновению эозинофильных инфильтратов [61], а участие эозинофилов в повреждении эпителия дыхательных путей позволяет приписать этим клеткам основную роль при тяжелом течении БА.

Озонное воздействие, вызывающее повышение сопротивления дыхательных путей у собак, оказалось связанным с повышенным содержанием у них в лаважной жидкости уровней LtB₄ и PgD₂. Leikauf et al. [36] продемонстрировали, что озон индуцирует продукцию эйкозаноидов в культуре трахеальных клеток.

Лейкотриены проявляют свое действие на клетки и ткани через специфические рецепторы. Рецепторы для LtC₄ и LtD₄ обнаружены на гладкой мускулатуре бронхов [1, 45]. Рецепторы для LtB₄ выявлены в основном на нейтрофилах и эозинофилах [22, 37]. Кроме того, 5-НЕТЕ может непосредственно взаимодействовать с клеточными мембранами (табл. 2).

Существенно различается скорость метаболизма эйкозаноидов в легких. В ряде работ [24] показано, что бронхоспастический и вазоспастический LtC₄ полностью метаболизируется во время инстиляции в дыхательные пути, тогда как LtB₄ проходит через клеточные мембраны практически не метаболитизированным и быстро удаляется из дыхательных путей. Известно, что легкие, благодаря высокой активности 15-гидроксипростагландингидрогеназы и 13-редуктазы, обладают способностью быстро метаболитизировать простагландины. Через 2 мин после инстиляции радиомеченого материала 67 % 6-кето-PgF₁ и только 10 % PgD₂ может быть выделено неизмененными из легких.

Механизм спазмогенного действия лейкотриенов до конца не расшифрован. Доказана роль ионов Ca в реализации спазмогенного эффекта лейкотриенов [28]. Блокаторы Ca-каналов и ЭДТА снижают реакцию трахен на LtC₄ и LtD₄ в эксперименте [70]. Кроме того, липоксигеназные метаболиты могут вмешиваться и в систему циклических нуклеотидов, в частности 5-НЕТЕ стимулирует гуанилатциклазу [48].

У сенсibilизированного пациента ингаляция аллергена формирует немедленный бронхоспастический ответ, разрешающийся в течение 1—2 часов. У многих больных БА вслед за таким ранним ответом следует отсроченная на 4—8 часов бронхоспастическая реакция, названная поздним (отсроченным) астматическим ответом [25, 49, 50, 69]. Отсроченная реакция длится дольше, связана с воспалением дыхательных путей и более рефрактерна к лечению. Бета-2-стимуляторы и теофиллин не предотвращают отсроченную астматическую реакцию [50, 69]. Лишь глюкокортикостероидные гормоны способны ингибировать поздний астматический ответ. Экспериментальные данные на животных [10, 46] и исследование больных [15, 43] показали, что имеется прямая связь между поздней реакцией и продукцией медиаторов в дыхательных путях. Это подтверждает предположение о том, что воспаление дыхательных путей с участием липоксигеназных медиаторов играет центральную роль в патогенезе поздней фазы аллергического ответа.



Рис. 3. Фармакологическая стратегия ингибирования метаболизма АК (M.J.Holtzman, 1991).

Эйкозаноиды и легочная гипертензия

Очень значима роль эйкозаноидов в контроле регионарного легочного кровотока, а следовательно, и вентиляционно-перфузионных взаимоотношений. Простагландины и другие эйкозаноиды занимают центральное место в исследовании перинатальной легочной циркуляции. Эндогенные простагландины способствуют поддержанию низкого тонуса легочных сосудов в неонатальном периоде [11]. Leffler et al. обнаружили, что продукция вазодилатирующего PGI_2 стимулируется началом вентиляции при рождении [35]. Блокатор циклооксигеназного пути метаболизма АК индометацин резко повышает давление в легочной артерии у новорожденных животных [38]. Однако длительное назначение индометацина не оказывает влияния на базальный тонус сосудов легких [38] и не изменяет легочный ответ на вазоактивные агенты и альвеолярную гипоксию [11], доказывая т. о. что неонатальное легкое адаптируется к хроническому ингибированию простагландинсинтетазы. Механизм этой метаболической адаптации в настоящее время не выяснен. Такое же действие проявляют блокаторы циклооксигеназного пути у взрослых экспериментальных животных: быстрое введение препарата существенно повышает сосудистое легочное сопротивление, но постепенное введение в течение семи дней не изменяет легочный кровоток [68].

Некоторые эйкозаноиды, а также сама АК оказывают двойное воздействие на легочную циркуляцию. АК, PGE_2 вызывают вазодилатацию в том случае, когда сосудистый тонус, вследствие индуцированной гипоксией вазоконстрикции повышен. Против, легочная вазоконстрикция в ответ на эти соединения может наблюдаться, когда легочный сосудистый тонус понижен и в случае применения высоких концентраций этих веществ. Эти исследования с ингибированием различных путей синтеза показали модулирующую роль эйкозаноидов в регуляции легочного кровотока. Во время гипоксической вазоконстрикции в легких синтезируются избыточные количества простагландинов и лейкотриенов. При пневмонии или травме легких могут продуцироваться большие количества вазодилатирующих простагландинов, что ингибирует региональную гипоксическую вазоконстрикцию.

Исследования последних лет показывают, что эйкозаноиды могут играть важную роль при хронической легочной гипертензии [14, 54]. Экспериментальные данные на животных подтверждают активацию метаболизма АК при моделировании легочной гипертензии. Хроническая легочная гипертензия и монокротамин-индуцированная легочная гипертензия уменьшаются при длительном воздействии диэтилкарбамазина — предполагаемого блокатора липоксигеназного пути метаболизма АК [64]. K. R. Stenmark et al. в лаважной жидкости у новорожденных детей с гипоксемией и легочной гипертензией, находящихся на вентиляции с повышенным процентом O_2 , обнаружили высокие уровни LtC_4 [63]. Недавно ряд исследователей [7] нашли относительное снижение продукции вазодилатирующих простагландинов в легочной артерии телят с тяжелой легочной гипертензией по сравнению с таковыми у нормотензивных животных. Эти новые данные могут подтвердить концепцию приобретенного дефекта клеточных мембран сосудов, приводящего в результате этого к дефекту синтеза вазодилататоров. Если сопоставить эти наблюдения с данными, полученными S. D. Ross et al. [56], можно предположить, что ингибция ЦО во время

развития хронической легочной гипертензии неэффективна вследствие вышеуказанного процесса (высокое давление, приводящее к мембранным изменениям) [67]. Если эйкозаноиды играют важную роль в развитии хронической легочной гипертензии, то можно ожидать эффективности диетических мероприятий, направленных на снижение эндогенного уровня АК. Такой подход был применен группой исследователей [67] у крыс путем назначения в диете рыбьего жира, что привело к снижению хронической легочной гипертензии, индуцированной гипоксией.

Пути фармакологической регуляции синтеза эйкозаноидов

Значительный интерес фармакологов к препаратам, способным вмешаться в различные стадии метаболизма АК. В последние годы синтезированы и активно изучаются соединения, ингибирующие продукцию липоксигеназного или циклооксигеназного пути метаболизма АК. На рис. 3 схематично представлена фармакологическая стратегия ингибирования каскада АК.

Эффективным и успешно применяемым средством влияния на метаболизм АК являются глюкокортикоидные гормоны, ингибирующие фосфолипазную активность и последующее высвобождение АК. Они стимулируют синтез белка липокортин [26], считающегося специфическим ингибитором фосфолипазы A_2 . Однако в настоящее время против такого механизма действия имеется ряд возражений. В частности, вызывает сомнение специфичность липокортин в связывании фосфолипазы A_2 . В ряде исследований установлено, что глюкокортикоидные гормоны, не влияя существенно на фосфолипазную активность, в значительной степени изменяют активность ЛО и ЦО [27].

Сходство исходных ферментативных реакций ЦО и ЛО дает возможность получить существенные результаты, используя так называемые двойные ингибиторы. Пероральные блокаторы 5-ЛО в настоящее время находятся на различных стадиях клинических испытаний (например, препараты LY-170, LY-680, A-64077, Ro-24-593 и др.). С этими препаратами связаны определенные надежды на профилактику поздних бронхоспастических реакций, обусловленных лейкотриенами. Другие соединения, непосредственно не действуя на ЛО, способны тем не менее блокировать переход фермента из цитозоля на мембрану и обратно (препарат МК-886). Специфические блокаторы рецепторов LtD и LtE второго поколения (МК-571, SKF-104, 353 и др.) рассчитаны ингибировать антиген- и Lt -индуцированный бронхоспазм. Лабораторные испытания проходят и антагонисты рецепторов к LtB_4 , препятствующие притоку и активации эозинофилов в слизистой дыхательных путей и таким образом предотвращающие отсроченную бронхоспастическую реакцию на антиген через 6—8 часов [55].

Другой реальной возможностью влияния на синтез эйкозаноидов является применение «фальшивых» субстратов для фосфолипаз, способных заменить АК в фосфолипидах клеточных мембран. Состав полярной части фосфолипидов клеточных мембран не зависит от диеты и мало подвержен изменениям, в то время как состав жирных кислот варьирует как по длине цепи, так и по количеству двойных связей и во многом определяется преимущественной диетой индивида. Полиненасыщенные жирные кислоты, содержащиеся в рыбьем жире — эйкозапентаеновая кислота $C_{20:5}$ (ЭПК) и докозагексаеновая кислота $C_{22:6}$ (ДГК) — являются природными антагонистами арахидоната по отношению к ЦО и ЛО. Они относятся к $p-3$ жирным кислотам (1-я двойная связь в молекуле у 3-го атома углерода), в отличие от АК, относящейся к $p-6$ жирным кислотам (1-я двойная связь у 6-го атома углерода).

Глубоководные рыбы, особенно холодных морей, в большом избытке содержат полиненасыщенные жирные кислоты класса $p-3$. Объясняется это адаптационной необходимостью сохранения постоянства вязко-эластических свойств липидов клеточных мембран при обитании в холодной воде и повышенном давлении на глубине [4]. При соблюдении обычной «западной» диеты, богатой мясными продуктами, содержание ЭПК в мембранах клеток минимально (в среднем 0—1 % от общего количества жирных кислот). У жителей континентальной части европейских стран соотношение АК ($p-6$) и ЭПК ($p-3$)

составляет 11,7 [3]. Эпидемиологические исследования, проведенные в Гренландии [32] и несколько позднее [3] среди аборигенных жителей севера России, в районе которых преобладает преимущественно рыба и мясо морских ластоногих, содержащих избыток ЭПК и ДГК, выявили соотношение АК и ЭПК в клетках 1,5. Обращает внимание в эпидемиологических обследованиях крайне низкая заболеваемость в этих регионах инфарктом миокарда, также как БА и псориазом [32].

Включение рыбьего жира в рацион приводит к накоплению ЭПК в клеточных мембранах и конкурентном замещении ею АК. Включаясь вместо АК в фосфолипиды, ЭПК высвобождается при активации фосфолипаз из клеточных мембран (ДГК внутриклеточно трансформируется в ЭПК). Высвобождающаяся ЭПК является альтернативным субстратом для ЦО, образуя метаболиты с одной лишней двойной связью (P_gH₃, TxA₃, P_gI₃). 5-ЛО метаболизирует ЭПК до так называемых пентасерийных лейкотриенов — LtA₅, LtB₅, LtC₅, LtD₅, LtE₅.

Метаболиты АК и ЭПК схожи функционально, однако степень активности их различна. Так, TxA₃ потенциально менее активен по влиянию на агрегационную способность тромбоцитов, чем TxA₂, а P_gI₃ превосходит по активности аналогичный продукт метаболизма АК [34, 47]. Наибольшее различие в степени активности отмечено по LtB₅, который составляет всего 1—10 % активности LtB₄, являющегося одним из основных хемосаттрактантов для лейкоцитов, в том числе и в дыхательных путях [23, 66]. Активность LtC₅, LtD₅, LtE₅ сопоставима по действию на дыхательные пути морской свинки [13]. Поскольку хемотаксическое действие лейкотриенов серии В распространяется и на эозинофилы, низкая активность LtB₅ в сравнении с LtB₄ способствует меньшему привлечению этих клеток в дыхательные пути.

Описанные особенности метаболизма ЭПК при замещении ею в клеточных мембранах АК позволяют рассчитывать на определенный клинический эффект диетических добавок рыбьего жира, богатого этой кислотой. Действительно, ряд исследователей [16, 20, 31] отметили положительное влияние ЭПК при лечении таких серьезных заболеваний, сопровождающихся нарушениями в системе иммунитета, как ревматоидный артрит, рассеянный склероз. Трехмесячный прием ЭПК (препарат МАХ-ЕРА) у 8 из 17 больных системой красной волчанкой вызвал существенное улучшение в клинической картине и лабораторных показателях [71]. Предпринимаются в настоящее время небезуспешные попытки повлиять с помощью рыбьего жира и на пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы [6]. 10-недельная добавка в диету пациентов со среднетяжелым течением БА рыбьего жира в форме препарата МАХ-ЕРА, содержащего 30 % смеси ЭПК и ДГК, позволила у 12 из 17 пациентов значительно уменьшить клинические проявления позднего астматического ответа после провокации аллергеном. В группе больных, получавших в качестве контроля оливковое масло, такого эффекта не наблюдалось. 10-кратное увеличение клеточных мембран нейтрофилов ЭПК после двухмесячного приема МАХ-ЕРА снизило хемотаксическую активность нейтрофилов на 50 %, а продукция ими LtB₄ уменьшилась на 47 %. В то же время немедленная бронхоспастическая реакция в ответ на провокацию аллергеном у исследуемых пациентов практически не менялась. Полученные результаты позволили авторам высказаться о противовоспалительном действии рыбьего жира при среднетяжелом течении БА. Обнадесившие результаты данной работы стимулировали ряд исследователей к изучению влияния ЭПК на течение аспириновой формы БА. Однако Picado et al. [51] при аспиринозависимой астме получили отрицательный результат. У пациентов с данной патологией после двухмесячного приема ЭПК в виде препарата МАХ-ЕРА ухудшились клинические проявления заболевания и увеличивалась потребность в фармакологических препаратах (бета-агонистах, производных теофиллина) [51]. Поэтому однозначной оценки действия рыбьего жира при различных формах БА еще не сложилось. В настоящее время в ряде стран продолжают работу по изучению влияния диетических добавок рыбьего жира на течение БА. Более углубленное исследование и тщательный подбор больных, возможно, позволят получить окончательный ответ о целесообразности применения препарата ЭПК при БА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Беклемишев Н. Д. Лейкотриены // Иммунология.— 1986.— № 5.— С. 11—17.

2. Герасимова Е. Н., Озерова И. Н., Шальнова С. А. и др. Жирные кислоты п-3 ряда в эритроцитах чукчей при гипертрофии миокарда // Тер. арх.— 1988.— № 6.— С. 98—103.
3. Калинин О. М., Перова Н. В., Зыкова В. П. и др. Влияние диеты, обогащенной п-3 полиненасыщенными жирными кислотами, на функциональную активность тромбоцитов и липидоапопротеиновый спектр крови при впервые возникшей стенокардии // Тер. арх.— 1990.— № 9.— С. 77—82.
4. Kpenc E. M. Липиды клеточных мембран.— Л.: Наука, 1981.
5. Adelrith E., Morris M. M., Harrgreave F. E. et al. // N. Engl. J. Med.— 1986.— Vol. 315.— P. 480—484.
6. Arm J. P., Horton C. E., Spur B. W. et al. The effects of dietary supplementation with fish oil lipids on the airways response to inhaled allergen in bronchial asthma // Am. Rev. Respir. Dis.— 1989.— Vol. 139.— P. 1395—1400.
7. Badech D. B., Orton E. C., Mecham R. P. et al. Severe pulmonary hypertension induced by chronic hypoxia is associated with decreased vascular prostaglandin production // Ibid.— 1988.— Vol. 137.— P. 104A.
8. Brocklehurst W. E. Many facts, but insufficient knowledge: the story of asthma // J. Pharm. Pharmacol.— 1976.— Vol. 28.— P. 361—362.
9. Butler G. B., Adler K. B., Evans J. N. et al. Modulation of rabbit airway smooth muscle responsiveness by respiratory epithelium // Am rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol. 135.— P. 1099—1104.
10. Chung K. F., Becker A. B., Lazarus S. C. et al. Antigen-induced airway hyperresponsiveness and pulmonary inflammation in allergic dogs // J. Appl. Physiol.— 1985.— Vol. 58.— P. 1347—1353.
11. Coceani F., Olley P. M. Eicosanoids in the fetal and transitional pulmonary circulation // Chest.— 1988.— Vol. 93.— P. 112S—117S.
12. Cott G. R., Westcott J. Y., Voelkel N. F. Synthesis of eicosanoids by rat alveolar type II cells in culture (abstract) // Am. Rev. Respir. Dis.— 1987.— Vol. 135.— P. A61.
13. Dahlem S. E., Hedquist P., Hammarstrom S. Contractile activities of several cysteine-containing leukotrienes in the quinea-pig lung strip // Eur. J. Pharmacol.— 1982.— Vol. 86.— P. 207—215.
14. Das U. N. Possible role of prostaglandins of pulmonary hypertension // Prostaglandins.— 1980.— Vol. 4.— P. 163—170.
15. De Monchy J. G. R., Kauffman H. F., Venge P. et al. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reaction // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol. 131.— P. 373—376.
16. Dyerberg J., Bang H. O., Stoffersen E. et al. Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis? // Lancet.— 1978.— Vol. 2.— P. 117—119.
17. Eggleston P. A., Kaggey-Sobotka A., Proud D. et al. Dissociation of the release of histamine and arachidonic acid metabolites from osmotically activated basophils and human lung mast cells // Am. Rev. Respir. Dis.— 1990.— Vol. 141.— P. 960—964.
18. Ford-Hutchinson A. W. Leukotriene involvement in pathologic process // J. Allergy Clin. Immunol.— 1984.— Vol. 74, N 2.— P. 437—440.
19. Freeland H. S., Schleimer R. P., Schulman E. S. et al. Generation of LtB₄ by human lung fragments and purified human mast cells // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol. 138.— P. 389—394.
20. French J. M. "МАХ-ЕРА" in multiple sclerosis // Br. J. Clin. Pract.— 1984.— Vol. 38, Suppl. 31.— P. 117—121.

21. Goetzl E. J., Rickett W. C. The human PMN leukocyte chemotactic activity of complex hydroxy-eicosatetraenoic acids (HETE'S) // *J. Immunol.*— 1980.— Vol. 125, N 4.— P. 1789—1791.
22. Goldman D. W., Goetzl E. J. Specific binding of leukotriene B4 to receptors on human PMN leukocytes // *J. Immunol.*— 1982.— Vol. 129, N 4.— P. 1600—1604.
23. Goldman D. W., Ricett W. C., Goetzl E. J. Human neutrophil chemotactic and degranulating activities of leukotriene B5 derived from EPA // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1983.— Vol. 113.— P. 282—288.
24. Harper T. W., Westcott J. Y., Voelkel N. J., Murphy R. C. Metabolism of LtB4 and LtC4 in the isolated perfused rat lung // *J. Biol. Chem.*— 1984.— Vol. 259.— P. 14437—14440.
25. Herxheimer H. The late bronchial reaction in induced asthma // *Int. Arch. Allergy.*— 1952.— Vol. 3.— P. 323—328.
26. Hirata F., Schiffmann E., Venkatasubramanian K. et al. A phospholipase A2 inhibitory protein in rabbit neutrophils induced by glucocorticoids // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1980.— Vol. 77.— P. 2533—2536.
27. Holtzman M. J. Arachidonic acid metabolism // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1991.— Vol. 143.— P. 188—203.
28. Jones T. R., Denis D., Comptois P. // *Prostaglandins.*— 1984.— Vol. 27.— P. 939—959.
29. Kaliner M., Maron Z. Possible mechanisms underlying mucus secretion in aspirin-sensitive asthma // *J. Asthma.*— 1983.— Vol. 20, Suppl. 1.— P. 9—13.
30. Klickstein L. B., Shapleigh C., Goetzl E. J. Lipoxygenation of arachidonic acid as a source of PMN leukocyte chemotactic factors in synovial fluid and tissue in rheumatoid arthritis and spondylarthritis // *J. Clin. Invest.*— 1980.— Vol. 66.— P. 1166—1170.
31. Kremer J. M., Jubiz W., Mickalek A. et al. Fish oil fatty acid supplementation in active rheumatoid arthritis // *Ann. Intern. Med.*— 1987.— Vol. 106.— P. 497—503.
32. Kroman N., Green A. // *Acta Med. Scand.*— 1980.— Vol. 201.— P. 401—406.
33. Lay C. K. W., Polosa R., Holgate S. T. Effect of 15-HETE acid on allergen-induced asthmatic responses // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1990.— Vol. 141.— P. 1423—1426.
34. Leitch A. G., Lee T. H., Ringel E. W. et al. Immunological induced generation of tetraene and pentaene leukotrienes in the peritoneal cavities of menhaden-fed rats // *J. Immunol.*— 1984.— Vol. 132.— P. 2559—2565.
35. Leffler C. W., Hessler J. R., Green R. S. The onset of breathing at birth stimulates pulmonary vascular prostacyclin synthesis // *Pediatr. Res.*— 1984.— Vol. 18.— P. 938—942.
36. Leikauf G. D., Driscoll K. E., Wey H. E. Ozone-induced augmentation of eicosanoid metabolism in epithelial cells from bovine trachea // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol. 137.— P. 435—442.
37. Lewis R. A., Austen K. F. Molecular determinants for functional responses to the sulfidopeptide leukotrienes: metabolism and receptor subclasses // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1984.— Vol. 74.— P. 369—373.
38. Lock J. E., Olley P. M., Soldin S. Indomethacin-induced pulmonary vasoconstriction in the conscious newborn lamb // *Am. J. Physiol.*— 1980.— Vol. 238.— P. H639—H651.
39. Lundgren J. D., Shelamer J. H., Kaliner M. A. // *Ann. Allergy.*— 1985.— Vol. 55.— P. 5—13.
40. MasGlashan D., Schleimer R. P., Peters S. P. Generation of leukotrienes by purified human lung mast cells // *J. Clin. Invest.*— 1982.— Vol. 70.— P. 747—751.
41. Marom Z., Shelamer J. H., Bach M. K. et al. Slowreacting substances, LtC4 and D4 increase the release of mucus from human airway in vitro // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1982.— Vol. 126.— P. 449—451.
42. Martin T. R., Rangi G., Merrit T. L., Henderson W. D. Relative contribution of LtB4 to the neutrophil chemotactic activity produced by the resident human alveolar macrophages // *J. Clin. Invest.*— 1987.— Vol. 80.— P. 1114—1129.
43. Metzger W. J., Richerson H. B., Worden K. et al. Bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic patients following allergen bronchoprovocation // *Chest.*— 1986.— Vol. 89.— P. 477—483.
44. Mita H., Yui Y., Taniguchi N. et al. Increased activity of 5-lipoxygenase in PMN leukocytes from asthmatic patients // *Life Sci.*— 1985.— Vol. 37.— P. 907—914.
45. Morris H. R. Concepts regarding formation and pharmacologic inhibition of arachidonic acid metabolites in asthma // *J. Asthma.*— 1983.— Vol. 20, Suppl. 1.— P. 15—21.
46. Murphy K. R., Wilson M. C., Irvin C. G. et al. The requirement for PMN leukocytes in the late asthmatic response and heightened airways reactivity in animal model // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1986.— Vol. 134.— P. 62—68.
47. Needleman P., Raz A., Minkes M. S. et al. Triene prostaglandins: prostaglandin and thromboxan biosynthesis and unique biological properties // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1979.— Vol. 76.— P. 944—948.
48. Parker C. W. Lipoxygenases and leukotrienes // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1984.— Vol. 75, N 3.— Pt 2.— P. 343—348.
49. Pepys J. Immunopathology of allergic lung disease // *Clin. Allergy.*— 1973.— Vol. 3.— P. 1—22.
50. Pepys J., Hutchcroft B. J. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1975.— Vol. 112.— P. 829—859.
51. Picado C., Castillo J., Schinca N. et al. Effect of a fish oil enriched diet on aspirin intolerant asthmatic patients: a pilot study // *Thorax.*— 1988.— Vol. 43.— P. 93—97.
52. Piper P. J. Pharmacology of leukotrienes // *Br. Med. Bull.*— 1983.— Vol. 39, N 3.— P. 255—259.
53. Rackham A., Ford-Hutchinson A. W. Inflammation and pain sensitivity: effects of LtD4 and PGE in the rat paw // *Prostaglandins.*— 1983.— Vol. 25, N 2.— P. 193—203.
54. Reeves J. T., Stenmark K. R., Voelkel N. F. Possible role of leukotrienes in pathogenesis of pulmonary hypertensive disorders // *The Pulmonary circulation and acute lung injury* / Ed. S. I. Said.— Mount Kisco: Futura Publ., 1985.— P. 337—356.
55. Richards I. M., Griffin R. L., Oostveen J. A. et al. Effect of LtB4 antagonist U-75302 on antigen-induced bronchopulmonary eosinophilia in sensitized guinea-pigs // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1989.— Vol. 140.— P. 1712—1716.
56. Ross S. D., Weiz E. K., Reeves J. T. Meclofenamat does not reduce chronic hypoxic pulmonary vasoconstriction // *Experientia.*— 1975.— Vol. 32.— P. 195.
57. Russi E. W., Abraham W. M., Chapman G. A. et al. Effect of LtD4 on mucociliary and respiratory function in allergic and nonallergic sheep // *J. Appl. Physiol.*— 1985.— Vol. 59.— P. 1416—1422.
58. Samhoun M. N., Piper P. J. Actions and interactions of lipoxygenase and cyclooxygenase products in respiratory and vascular tissue // *Prostagland. Leukotr. Med.*— 1984.— Vol. 13, N 1.— P. 79—87.
59. Schleimer R. P., McGlashan D. W., Peters S. P. et al. Characterization of inflammatory mediator release from purified human lung mast cells // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1986.— Vol. 133.— P. 614—617.
60. Serhan C. N., Hamberg M., Manuelsson B. Lipoxins: A novel series of compounds formed from arachidonic acid in human leukocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*— 1984.— Vol. 81.— P. 5335—5339.
61. Spada C. S., Woodward D. F., Hawley S. B. et al. // *Prostaglandins.*— 1986.— Vol. 31.— P. 795—808.
62. Sperling R. I., Austen K. F. Regulation of the 5-LO pathway in leukocytes // *Br. J. Rheumatol.*— 1988.— Vol. 27.— P. 469—476.
63. Stenmark K. R., James S. L., Voelkel N. F. Recovery of LtC4 and D4 from the airways of newborn infants with hypoxemia and pulmonary hypertension // *N. Engl. J. Med.*— 1983.— Vol. 309.— P. 77—80.
64. Stenmark K. R., Morganroth M. L., Remigio L. K. et al. Alveolar inflammation and arachidonate metabolism in monocrotalin-induced pulmonary hypertension // *Am. J. Physiol.*— 1985.— Vol. 17.— P. H859—H866.

65. Taniguchi N., Mita H., Saito H. et al. // Allergy.— 1985.— Vol. 40.— P. 571—573.
66. Terano T., Salmon J. A., Moncada S. Biosynthesis and biological activity of LtB5. // Prostaglandins.— 1984.— Vol. 27.— P. 217—232.
67. Voelkel N. F., Stenmark K. R., Westcott J. Y. Lung eicosanoid metabolism // Clin. Chest Med.— 1989.— Vol. 10, N 1.— P. 95—105.
68. Walker B. R., Voelkel N. F., McMurtry I. F., Adams E. M. Evidence for diminished sensitivity of the hamster pulmonary Vasculature to hypoxia // J. Appl. Physiol.— 1982.— Vol. 52.— P. 1572—1574.
69. Warner J. O. Significance of late reactions after bronchial challenge with house dust mite // Arch. Dis. Child.— 1976.— Vol. 51.— P. 905—911.
70. Weichman B. M. // Prostaglandins.— 1985.— Vol. 29.— P. 547—560.
71. Wesberg G., Tarkowski A. Effect of MAX-EPA in patients with SLE // Scand. J. Rheumatol.— 1990.— Vol. 19.— P. 137—143.

Поступила 16.12.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1992
УДК 616.24-085.272.4+615.272.4.035

А. В. Кубышкин, И. В. Богадельников, С. В. Русаков

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ В ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ

Крымский медицинский институт, Симферополь

Значение оксидантного повреждения в патогенезе многих заболеваний легких у человека привлекает внимание многочисленных исследователей. Легкие существуют в кислородонасыщенном окружении, поэтому жесткий контроль окислительно-восстановительного равновесия имеет решающее значение для поддержания жизнедеятельности и нормальной функции пневмоцитов. Смещение этого равновесия в направлении преобладания пероксидации, как при усилении оксидантного стресса, так и при снижении антиоксидантных ресурсов, может начать серию патофизиологических процессов, приводящих к гибели клеток и развитию легочной дисфункции. Основанием для оксидантной гипотезы послужили исследования по моделированию воспалительных и фибротических легочных расстройств с несомненным участием оксидантных механизмов и клинические исследования при различных состояниях, ассоциированных с оксидантным стрессом. Доказано участие оксидантных механизмов в повреждении легких при респираторном дистресс-синдроме взрослых [32], гипероксическом [40, 41] и ишемическом повреждении легких [57], при воздействии на легкие табачного дыма [31], ксенобиотиков [72], при воспалительных процессах [82] и ряде других состояний.

Источники оксидантов в легких. Можно выделить три основных источника оксидантов в легких: 1) экзогенные оксиданты поступают из окружающей среды в процессе дыхания (кислород, озон [62], окислы азота и серы [67], свободные радикалы табачного дыма [31]); 2) эндогенные токсические метаболиты кислорода, постоянно образующиеся в небольших количествах при нормальной функции клеток и резко активизирующиеся при патологических состояниях, 3) оксиданты, представленные токсическими метаболитами кислорода (супероксидрадикал O_2^- , перекись водорода H_2O_2 , гидроксил радикал), и галогенпроизводными оксидантами (система гипохлорид-гипохлорная кислота, йод), образующиеся в процессе фагоцитоза фагоцитирующими клетками легких (нейтрофилы, моноциты, альвеолярные макрофаги) [12] при различных воспалительных заболеваниях, а также при контакте с загрязнителями атмосферного воздуха — органической и неорганической пылью, микроорганизмами.

Вклад каждого из этих источников может варьировать в зависимости от причины оксидантного стресса, причем каждый из них может быть определяющим. Например, поступление экзогенных оксидантов определяет легочное повреждение при гипероксии, дыхании промышленно-загрязненным воздухом, курении; фагоцитарные оксиданты определяют повреждение при хронических воспалительных процессах в легких [12, 53], пневмокониозах [61]; эндогенные оксиданты мобилизуются при любом нарушении кислородного режима [4].

Механизмы повреждения легких при воздействии оксидантов изложены в нашем [11] и ряде других обзоров [4, 6, 77, 82].

Основываясь на накопленных знаниях относительно природы и регуляции свободнорадикальных процессов можно предположить, что смещение редокс-баланса в сторону преобладания антиоксидантной активности может быть потенциально терапевтически полезным. Исходя из этого предположения в настоящее время исследуются различные фармакологические вмешательства, направленные на уменьшение образования токсических метаболитов кислорода и скорейшее обезвреживание уже образовавшихся свободных радикалов (СР). С этой целью применяются антиоксиданты (АО) — вещества различной химической структуры, способные ингибировать свободнорадикальные процессы (in vitro и in vivo). Механизмы действия АО многообразны и направлены на различные звенья свободнорадикального процесса [4, 17].

1. Прямые АО-эффекты связаны с непосредственным воздействием на свободнорадикальные процессы и реализуются тремя путями:

1) непосредственное взаимодействие со СР по схеме: $ROO\cdot (R') + IH = ROOH (RH) + I\cdot$ характерно для так называемых «тушителей» свободных радикалов. К их числу относятся супероксиддисмутаза (СОД), токоферолы, убихиноны, бета-каротин, природные флавоноиды, ионол и другие синтетические фенольные АО, аллопуринол и оксипуринол, мочевины, глутатион, цистеин, цистамин, церулоплазмин, глюкоза, альбумин, трахеобронхиальная слизь и т. д.

2) взаимодействие с гидроперекисями и разрушение их. Таким действием обладают каталаза, глутатионпероксидаза, другие пероксидазы, а также широкий круг нуклеофильных соединений: диалкилсульфиды, цистеин, аскорбат, тиомочевина, тиосульфат, метионин, липоевая кислота.

3) ингибиторы катализаторов свободнорадикального окисления (СРО): хелаторы металлов переменной валентности (трансферрин, ферритин, церулоплазмин, ЭДТА, тиолы, дефероксамин), ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол, оксипуринол, тангстен), ингибиторы циклооксигеназы и липоксигеназы (нестероидные противовоспалительные средства).

2. Непрямые АО-эффекты не связаны непосредственно с ингибированием СРО, но обеспечивают его за счет: 1) обеспечения синтеза отдельных элементов АО-системы: редокс-цикла глутатиона (соединения селена, цистеин и цистеиндоставляющие системы, метиловые эфиры глутатиона, диметилмалеат, абселен), NADPH (никотиновая кислота и никотинамид) и т. д.; 2) реактивации элементов АО-системы донорами протонов водорода и SH-групп: аскорбатом, уратом, цитратом, унитиолом и др. тиолами; 3) обеспечения структурного АО-эффекта: мембраностабилизаторы (токоферолы, эстрогены и