

РОЛЬ ПОХІДНИХ АРАХІДОНОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ

В.І. Сливка¹, Ю.В. Сливка²

¹ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

²КМУ "Чернівецьке обласне бюро судово-медичної експертизи", м. Чернівці

Ключові слова:
захворювання легень, ейкозаноїди, простагландини, простациклін, тромбоксан, лейкотрієни, ліпоксини.
Клінічна та експериментальна патологія Т.16, №3 (61). С.82-85.
DOI:10.24061/1727-4338.XVI.3.61.2017.41
E-mail: pulmonology@bsmu.edu.ua

Резюме. Робота присвячена актуальній проблемі біохімії і пульмонології - вивчення впливу ейкозаноїдів на дихальну систему, їх потенційну роль у розвитку захворювань дихальної системи і використання для лікувальних цілей.

Мета роботи - провести аналіз сучасної літератури вітчизняних та зарубіжних авторів і представити основні ефекти ейкозаноїдів у легенях.

Висновки. Залишаються невідомими місцеві зміни окислювального метаболізму арахідонової кислоти при туберкульозі легень, зокрема особливості легеневого ейкозаноїдного спектру при різних типах дихальної недостатності. Також не визначено вплив на внутрішньо-легеневу генерацію простагландинів і лейкотрієнів лікарських препаратів, що застосовуються в лікуванні хворих на туберкульоз легень.

Ключевые слова:
легочные заболевания,эйкозаноиды, простагландини, простациклин, тромбоксан, лейкотриены, липоксини.
Клиническая и экспериментальная патология Т.16, №3 (61). С.82-85.

ЗНАЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АРАХИДОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

В.И. Сливка, Ю.В. Сливка

Цель работы - провести анализ современной литературы отечественных и зарубежных авторов и представить основные эффектыэйкозаноидов в легких.

Выводы. Остаются неизвестными местные изменения окислительного метаболизма арахидоновой кислоты при туберкулезе легких, в частности особенности легочного ейкозаноидного спектра при различных типах дыхательной недостаточности. Также определенным остается влияние на внутри-легочную генерацию простагландинов и лейкотриенов лекарственных препаратов, применяемых в лечении больных туберкулезом легких.

Key words:
pulmonary diseases, eicosanoids, prostaglandins, prostacyclin, thromboxane, leukotrienes, lipoxins.

Clinical and experimental pathology. Vol.16, №3 (61). P.82-85.

THE ROLE OF ARACHIDONIC ACID METABOLITES IN RESPIRATORY SYSTEM DISEASES

V.I. Slyvka, Y.V. Slyvka

Objective. The aim of the work is to analyze contemporary literature of domestic and foreign authors and to present the main effects of eicosanoids in the lungs.

Conclusions. Local changes in the oxidative metabolism of arachidonic acid in pulmonary tuberculosis remain unknown, in particular, the specific features of the pulmonary eicosanoid spectrum in various types of respiratory failure. Also, the influence on intra-pulmonary generation of prostaglandins and leukotrienes of drugs used in the treatment of patients with pulmonary tuberculosis remains definite.

Вступ

Робота присвячена актуальній проблемі біохімії і пульмонології - вивчення впливу ейкозаноїдів на дихальну систему, їх потенційну роль у розвитку захворювань дихальної системи і використання для лікувальних цілей.

Біологічно активні медіатори, похідні арахідонової кислоти, включають простагландини, тромбоксан, простациклін, лейкотрієни, ліпоксини. Ейкозаноїди регу-

люють тонус гладких м'язів, клітинний цикл, секреторну функцію в легенях. Також вони модулюють запальну та імунну відповіді. Цей огляд висвітлює їх потенційну роль у розвитку захворювань дихальної системи і використання для лікувальних цілей.

Мета роботи

Провести аналіз сучасної літератури вітчизняних та зарубіжних авторів і представити основні ефекти ейко-

заноїдів у легенях.

Основна частина

Окислювальний метаболізм арахідонової кислоти (АК), похідні якого - ейкозаноїди - розповсюджені по всьому організму, зокрема, в легенях, де вони виконують функції біологічно активних гуморальних речовин та нейромедіаторів [3,7]. Простагландини є головним медіатором запалення - протизапальні та знеболюючі засоби (ацетилсаліцилова кислота, індометацин) діють саме як інгібітори циклооксигенази, гальмуючи синтез простагландинів і через пригнічення простагландинсинтетази. Стан лихоманки також зумовлений дією простагландинів. Простаноїди індують синтез клітинного, в тому числі і тромбоцитарного, циклічного аденозинмонофосфату, тому можуть стимулювати або розслабляти гладку мускулатуру та впливати на агрегацію тромбоцитів [3,5].

Синтезовані простаноїди знайшли застосування при бронхіальній астмі, виразковій хворобі та судинних захворюваннях. Так, епопростенол (простациклін або флолан) є потужним інгібітором агрегації тромбоцитів і цитопротектором та володіє судиннорозширюючим ефектом [7,11]. За дії на ендотелій судин агоністів, що індують синтез простацикліну та його секрецію, з фосфоліпідів мембран клітин під впливом фосфоліпаз вивільняється АК. Надалі, за дії на АК ферменту циклооксигенази, утворюються ендоперекиси простагландинів G2 та H2. На третьому етапі під впливом ферменту простациклінсинтетази утворюється простациклін. Останній синтезується також з ендоперекисів простагландинів G2 та H2, які синтезуються в тромбоцитах за їх активації. Частина ендоперексидів під впливом тромбоксансинтетази перетворюється в тромбоксан A2, а частина - секретується, захоплюється ендотелієм та під впливом простациклінсинтетази з них утворюється простациклін [8,16].

Реакція вивільнення простацикліну з ендотелію, що виникає під впливом різних індукторів, є важливою для підтримки гемостатичного гомеостазу, оскільки вона забезпечує механізми дезагрегації тромбоцитів у місці пошкодження судин [2]. На відміну від цього, -тромбоглобулін, що вивільняється з активованих тромбоцитів, гальмує синтез простацикліну, що сприяє адгезії тромбоцитів та утворенню тромбоцитарних агрегатів або тромбів у локусі ушкодження стінки судини [1]. Простациклін пригнічує агрегацію тромбоцитів, забезпечує вільний рух крові по судинам. У разі ураження ендотелію судинної стінки синтез простацикліну зменшується, що сприяє тромбоутворенню [8]. Варто зазначити, що простациклін вільно проходить через мале коло кровообігу, не підлягаючи метаболізму в легенях, тоді як простагландини групи E зазнають потужного легеневого метаболічного впливу [4].

Встановлено, що деякі з ефектів простагландинів реалізуються за допомогою циклічних нуклеотидів. У досліджах на ізольованих судинах ППГ2 викликає констрикцію та збільшення кількості цГМФ, тоді як ППЕ2 сприяє вазодилатації та збільшенню кількості цАМФ. Зниження співвідношення цГМФ/цАМФ супровод-

жується значною схильністю до вазоконстрикції і збільшення артеріального тиску [1,15].

У легенях основна кількість лейкотрієнів продукується альвеолярними макрофагами, але синтез лейкотрієнів de novo відбувається також з фосфоліпідів клітинних мембран. У цьому відношенні вони відрізняються від серотоніну та гістаміну, які знаходяться в готовому стані у гранулах базофілів та лейкоцитів. Лейкотрієни вкрай нестабільні і мають короткий період існування в крові внаслідок швидкого перетворення в неактивні метаболіти і поглинання клітинами крові та печінки [9].

Послідовність реакцій утворення лейкотрієнів наступна: дія стимулятора утворення, дезорієнтація і транслокація мембранних фосфоліпідів, транспорт кальцію всередину клітин, активація фосфоліпази A2, гідроліз мембранних фосфоліпідів і вивільнення арахідонату, ліпоксигеназний шлях метаболізму АК та утворення лейкотрієнів [7,12].

Зауважимо, що активатором генерації великої кількості лейкотрієнів є взаємодія IgE із специфічним антигеном, алергеном, а також утворення інших імунних комплексів. При реакції антиген-IgE процес вивільнення арахідонової кислоти за участі фосфоліпази A2 відбувається дуже швидко - у перші 30 сек. Роль стимулятора синтезу лейкотрієнів може виконувати і фактор активації тромбоцитів [9]. Лейкотрієн C4 швидко перетворюється в легенях у сульфоксиди - лейкотрієни D4 і E4, проте лейкотрієн B4, який є потужним хемоатрактантом, у легенях не метаболізується [6,10].

Синтез лейкотрієнів у легенях при запальних захворюваннях може активуватися продуктами обміну мікроорганізмів. Реакція антиген-антитіло в тучних клітинах та лейкоцитах є пусковим моментом для утворення арахідонової кислоти та її метаболітів із фосфоліпідів і тригліцеридів під впливом ліпоксигеназ і циклогеназ, що окислюють високомолекулярні не-насичені жирні кислоти. Результатом окислення АК є утворення вторинних медіаторів анафілаксії: простагландинів, тромбоксанів і лейкотрієнів [9,17].

Бронхоспазм та інші прояви анафілаксії в алергічних хворих зумовлені кооперацією простагландинів F2 та D2 з анафілотоксином C5a. Бронхоконстрикція є основним ефектом при прискоренні метаболізму АК у бік збільшення синтезу простагландинів F2 та D2. Зазначимо, що саме за IgE-опосередкованої стимуляції легеневої тканини людини вивільняється значна кількість ППГD2 [11]. Простагландини E1 та E2 володіють ефектом бронходилатації внаслідок прямого впливу на гладку мускулатуру трахеї і бронхів людини. Встановлена бронхоспазмолітична дія простагландину I2, який попереджає гістаміновий бронхоспазм у тварин та зменшує чутливість бронхів до констрикторного впливу лейкотрієнів C4 і D4 [19]. Тромбоксан A2 перетворюється у тромбоксан B2 - більш стійке сполучення, яке так само викликає агрегацію тромбоцитів, спазм гладкої мускулатури судин і бронхів та підсилює інтенсивність запалення [8,21].

Усі пептидолейкотрієни викликають скорочення гладких м'язів бронхів. Бронхоконстрикторна дія лей-

котрієнів характеризується бронхоспазмом, який зростає повільно, але є довготривалим. Крім того, лейкотрієни C4 і D4 викликають виражену секрецію харкотиння та збільшують проникливість судинної стінки [20]. Встановлено, що лейкотрієн-індукований спазм бронхів опосередкований змінами співвідношення цАМФ і цГМФ, що призводить до підвищення вмісту Ca²⁺ в гладкому м'язі з наступною бронхоконстрикцією [14]. Лейкотрієну В4 притаманна прозапальна дія - він підсилює адгезію лейкоцитів до ендотеліальних клітин, стимулює вивільнення лізосомальних ферментів із поліморфноядерних лейкоцитів, що відіграє суттєву роль у механізмах набряку бронхів [1].

Суттєвий внесок у розвиток уявлень про роль ейкозаноїдів при туберкульозі легень належить Петренко В.І. [3-5].

Отже, сукупність відомих ефектів ейкозаноїдів на бронхи і легеневу тканину передбачають їх участь у механізмах розвитку різних типів дихальної недостатності. Зокрема, за даними деяких авторів у лікуванні туберкульозу легень особливого значення набувають флавоноїди (рутин, кверцетин), які блокують 5-ліпоксигеназу та запобігають утворенню лейкотрієнів із арахідонової кислоти в поліморфноядерних лейкоцитах та альвеолярних макрофагах [2,4].

Водночас залишаються невідомими місцеві зміни окислювального метаболізму арахідонової кислоти при туберкульозі легень, зокрема особливості легеневого ейкозаноїдного спектру при різних типах дихальної недостатності. Також не визначеним залишається вплив на внутрішньолегеневу генерацію простаноїдів і лейкотрієнів лікарських препаратів, що застосовуються в лікуванні хворих на туберкульоз легень.

Висновки

Залишаються невідомими місцеві зміни окислювального метаболізму арахідонової кислоти при туберкульозі легень, зокрема особливості легеневого ейкозаноїдного спектру при різних типах дихальної недостатності. Також не визначеним залишається вплив на внутрішньолегеневу генерацію простаноїдів і лейкотрієнів лікарських препаратів, що застосовуються в лікуванні хворих на туберкульоз легень.

Список літератури.

1. Вельтищева ЕЮ. Простагландины как медиаторы иммунитета. Значение простагландинов в репродукции человека. Акушерство и гинекология. 1998;3:3-5.
2. Каминская ГО, Блонская ГЮ, Гедымин ЛЕ. Содержание простагландинов в легочной ткани у зараженных туберкулезом морских свинок при лечении химиопрепаратами и индометацином. Проблемы туберкулеза. 1990;10:6-10.
3. Петренко ВИ. Клинико-патогенетическая роль системы ейкозаноидов при туберкулезе легких. Лікарська справа. Врачебное дело. 1993;7:78-81.
4. Петренко ВИ. Состояние простаглицлин-тромбоксановой системы и бронхиальной проходимости у больных туберкулезом легких. Лікарська справа. Врачебное дело. 1996;3-4:69-71.
5. Ayabe S, Kida T, Hori M, Ozaki H, Murata T. Prostaglandin D2 Inhibits Collagen Secretion From Lung Fibroblasts by Activating the DP Receptor. *J Pharmacol Sci.* 2013 Mar 29;121:312-7.
6. Bonanno A, Albano GD, Siena L, Montalbano AM, Riccobono L, Anzalone G, et al. Prostaglandin E2 possesses different potencies in inducing Vascular Endothelial Growth Factor and Interleukin-8 production in COPD human lung fibroblasts. *ISSN 1727-4338* <https://www.bsmu.edu.ua>

Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2016 Mar;106:11-8. doi: 10.1016/j.plefa.2016.01.005.

7. Bozyk PD, Moore BB. Prostaglandin E2 and the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Sep;45(3):445-52. doi: 10.1165/rcmb.2011-0025RT.

8. Capra V, Rovati GE, Mangano P, Buccellati C, Murphy RC, Sala A. Transcellular biosynthesis of eicosanoid lipid mediators. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Apr;1851(4):377-82. doi: 10.1016/j.bbali.2014.09.002.

9. Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N. Lipoxins: nature's way to resolve inflammation. *J Inflamm Res.* 2015 Sep 30;8:181-92. doi: 10.2147/JIR.S90380.

10. Claar D, Hartert TV, Peebles RS Jr. The Role of Prostaglandins in Allergic Lung Inflammation and Asthma. *Expert Rev. Respir Med.* 2015 Feb;9(1):55-72. doi: 10.1586/17476348.2015.992783.

11. Levy BD, Serhan CN. Resolution of acute inflammation in the lung. *Annu Rev. Physiol.* 2014;76:467-92. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170408.

12. Broaddus VC, Mason RJ, editors. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.

13. Ramon S, Bancos S, Serhan CN, Phipps RP. Lipoxin A4 modulates adaptive immunity by decreasing memory B-cell responses via an ALX/ FPR2-dependent mechanism. *Eur J Immunol.* 2014 Feb;44(2):357-69. doi: 10.1002/eji.201343316.

14. Sakai M, Kakutani S, Horikawa C, Tokuda H, Kawashima H, Shibata H, et al. Arachidonic acid and cancer risk: a systematic review of observational studies. *BMC Cancer.* 2012 Dec 19;12:606. doi: 10.1186/1471-2407-12-606.

15. Sala A, Folco G, Murphy RC. Transcellular biosynthesis of eicosanoids. *Pharmacol Rep.* 2010 May-Jun;62(3):503-10.

16. Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014 Jun 5;510(7503):92-101. doi: 10.1038/nature13479.

17. Lin SX, Yu J. Effects of arachidonic acid metabolites on airway sensors. *Sheng Li Xue Bao.* 2007 Apr 25;59(2):141-9.

18. Singh RK, Gupta S, Dastidar S, Ray A. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: molecular and functional characteristics. *Pharmacology.* 2010 Jun 2;85(6):336-49. doi: 10.1159/000312669.

19. Spector AA, Kim HY. Cytochrome P450 epoxygenase pathway of polyunsaturated fatty acid metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Apr;1851(4):356-65. doi: 10.1016/j.bbali.2014.07.020.

20. Wilmott RH, Larsen PR. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. 15 p.

References

1. Vel'tishcheva EYu. Prostaglandiny kak mediatory immuniteta. Znachenie prostaglandinov v reprodukcii cheloveka [Prostaglandins as mediators of immunity. The importance of prostaglandins in human reproduction]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 1998;3:3-5. (in Russian).
 2. Kaminskaya GO, Blonskaya GYu, Gedymin LE. Soderzhanie prostaglandinov v legochnoy tkani u zarazennykh tuberkulezom morskikh svinok pri lechenii khimioterapatsami i indometatsinom [The content of prostaglandins in lung tissue in guinea pigs infected with tuberculosis in the treatment of chemotherapy and indomethacin]. *Problemy tuberkuleza.* 1990;10:6-10. (in Russian).
 3. Petrenko VI. Kliniko-patogeneticheskaya rol' sistemy eykanozoidov pri tuberkuleze legkikh [Clinico-pathogenetic role of the eicosanoid system for pulmonary tuberculosis]. *Likars'ka sprava. Vrachebnoe delo.* 1993;7:78-81. (in Russian).
 4. Petrenko VI. Sostoyanie prostatsiklin-tromboksanovoy sistemy i bronkhial'noy prokhdimosti u bol'nykh tuberkulezom legkikh [The condition of prostacyclin-thromboxane system and bronchial patency in patients with pulmonary tuberculosis]. *Likars'ka sprava. Vrachebnoe delo.* 1996;3-4:69-71. (in Russian).
 5. Ayabe S, Kida T, Hori M, Ozaki H, Murata T. Prostaglandin D2 Inhibits Collagen Secretion From Lung Fibroblasts by Activating the DP Receptor. *J Pharmacol Sci.* 2013 Mar 29;121:312-7.
 6. Bonanno A, Albano GD, Siena L, Montalbano AM, Riccobono L, Anzalone G, et al. Prostaglandin E2 possesses different potencies in inducing Vascular Endothelial Growth Factor and Interleukin-8 production in COPD human lung fibroblasts. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2016 Mar;106:11-8. doi: 10.1016/j.plefa.2016.01.005.
- Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №3 (61)

1016/j.plefa.2016.01.005.

7.Bozyk PD, Moore BB. Prostaglandin E2 and the pathogenesis of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2011 Sep;45(3):445-52. doi: 10.1165/rcmb.2011-0025RT.

8.Capra V, Rovati GE, Mangano P, Buccellati C, Murphy RC, Sala A. Transcellular biosynthesis of eicosanoid lipid mediators. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Apr;1851(4):377-82. doi: 10.1016/j.bbaliip.2014.09.002.

9.Chandrasekharan JA, Sharma-Walia N. Lipoxins: nature's way to resolve inflammation. *J Inflamm Res.* 2015 Sep 30;8:181-92. doi: 10.2147/JIR.S90380.

10.Claar D, Hartert TV, Peebles RS Jr. The Role of Prostaglandins in Allergic Lung Inflammation and Asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2015 Feb;9(1):55-72. doi: 10.1586/17476348.2015.992783.

11.Levy BD, Serhan CN. Resolution of acute inflammation in the lung. *Annu Rev Physiol.* 2014;76:467-92. doi: 10.1146/annurev-physiol-021113-170408.

12.Broadbent VC, Mason RJ, editors. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 2016.

13.Ramon S, Bancos S, Serhan CN, Phipps RP. Lipoxin A4 modulates adaptive immunity by decreasing memory B-cell biology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. 15 p.

responses via an ALX/ FPR2-dependent mechanism. *Eur J Immunol.* 2014 Feb;44(2):357-69. doi: 10.1002/eji.201343316.

14.Sakai M, Kakutani S, Horikawa C, Tokuda H, Kawashima H, Shibata H, et al. Arachidonic acid and cancer risk: a systematic review of observational studies. *BMC Cancer.* 2012 Dec 19; 12:606. doi: 10.1186/1471-2407-12-606.

15.Sala A, Folco G, Murphy RC. Transcellular biosynthesis of eicosanoids. *Pharmacol Rep.* 2010 May-Jun;62(3):503-10.

16.Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature.* 2014 Jun 5;510(7503):92-101. doi: 10.1038/nature13479.

17.Lin SX, Yu J. Effects of arachidonic acid metabolites on airway sensors. *Sheng Li Xue Bao.* 2007 Apr 25;59(2):141-9.

18. Singh RK, Gupta S, Dastidar S, Ray A. Cysteinyl leukotrienes and their receptors: molecular and functional characteristics. *Pharmacology.* 2010 Jun 2;85(6):336-49. doi: 10.1159/000312669.

19.Spector AA, Kim HY. Cytochrome P450 epoxygenase pathway of polyunsaturated fatty acid metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Apr;1851(4):356-65. doi: 10.1016/j.bbaliip. 2014.07.020.

20.Wilmott RH, Larsen PR. Williams textbook of endocrinology.

Відомості про авторів:

Сливка В.І., к. мед. н., доцент кафедри фізіотерапії та пульмонології, Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці.

Сливка Ю.В., судово-медичний експерт КМУ "Чернівецького обласного бюро судово-медичної експертизи.

Сведения об авторах:

Сливка В.И., к. мед. н., доцент кафедры физиотерапии и пульмонологии ВНУУ БГМУ.

Сливка Ю.В., судебно-медицинский эксперт КМУ "Черновицкое областное бюро судебно-медицинской экспертизы".

Information about authors:

Slyvka V.I., associate Professor of the Department of Phthiology and Pulmonology, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi.

Slyvka Yu.V., forensic medical expert of the CMU "Chernivtsi Regional Bureau of Forensic Medical Examination".

Стаття надійшла до редакції 02.08.2017

Рецензент – проф. В.Ф.Мислицький

© В.І. Сливка, Ю.В. Сливка, 2017