Е.М. Лобанова, А.Д. Таганович

Роль природных простагландинов и их синтетических аналогов в развитии и предотвращении аллергического воспалительного процесса в легких

Кафедра биохимии БГМУ

Обобщены имеющиеся в литературе данные о роли простагландинов группы Е в развитии и предотвращении аллергического воспалительного процесса. Обсуждена способность простагландина Е2 проявлять как про- так и противовоспалительные эффекты. В настоящее время внимание исследователей привлечено не только к выяснению механизмов действия простагландина Е2, но и к вопросу о целесообразности его использования в качестве лекарственного соединения для лечения заболеваний легких аллергического генеза, в частности, бронхиальной астмы. Недостатки природного простагландина, одним из которых является чрезвычайно короткий период полужизни, пытаются преодолеть созданием его более устойчивых синтетических аналогов, которые оказывали бы подобное действие на клетки легких.
Ключевые слова: бронхиальная астма, клетки легких, простагландины, цитокины, гистамин.

The literature about the participation of prostaglandins in the development and the prevention of the allergic response were summarized. The possibility of the inflammatory and anti-inflammatory actions of PGE2 was discussed. The aim of scientists nowadays is not only to find out the mechanism of its action, but also to study the pertinence of using it for a treatment of the allergic lung diseases, for example bronchial asthma. One of the drawbacks of the natural PGE2 is very short biological half-life time. To overcome the shortage many efforts are put through to creating more stable synthetic analogs of PGE2 with equal effect of lung cells.
Key words: bronchial asthma, lung cells, prostaglandins, cytokines, histamine.

Хорошо известно, что в развитии аллергического воспаления бронхов при бронхиальной астме (БА) принимает участие IgE, тучные клетки, эозинофилы, альвеолярные макрофаги (АМ) и лимфоциты [24]. Клетки, участвующие в воспалении и находящиеся в дыхательных путях, вырабатывают различные медиаторы, которые оказывают непосредственное воздействие на гладкие мышцы бронхов, сосуды, взаимодействуют с другими клетками, активируя их. Среди медиаторов можно выделить гистамин, цистеиновые лейкотриены (ЛТС4), провоспалительные цитокины – ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухолей ? (ФНО?), которые опосредуют многие метаболические сдвиги, характерные для ответа организма на инфекцию: лихорадку, нейтрофилез, гипоферремию, синтез острофазных белков и глюкокортикоидов, усиление процессов свертывания крови, повышение проницаемости сосудов, снижение массы тела [3].

Тучные клетки (ТК) являются критическими эффекторными клетками реакций гиперчувствительности и аллергии. Концентрация ТК в биоптатах слизистой оболочки дыхательных путей у некурящих людей составляет от 74,8 до 84,2 на 1 мм2 , в эпителии не более 0,22 на 1 мм2. При БА она увеличивается до 135,6 на 1

мм2 (в эпителии 1,22 на 1 мм2) [24]. К функциям ТК относится синтез, накопление и экзоцитоз биологически активных веществ (медиаторов), которые оказывают регуляторное воздействие на местный гомеостаз. В частности, они влияют на микроциркуляторное русло, тонус артериол и проницаемость капилляров [5]. Этими медиаторами являются, прежде всего, гистамин, триптаза и химаза, концентрация которых в плазме крови прямопропорциональна тяжести воспаления.

Считается, что сигналом к началу аллергической реакции служит взаимодействие аллергена с IgE, который своим Fc фрагментом прикреплен к специальным рецепторам на плазматической мембране ТК. Триптаза и химаза в условиях патологии потенцируют действие гистамина и, кроме того, расщепляют коллаген базальных мембран, способствуя миграции ТК и эозинофилов на поверхность эпителия. Протеазы увеличивают гиперсекрецию бокаловидных клеток, проницаемость микроциркуляторного русла и участвуют в хронизации воспалительного процесса [11].

ТК также секретируют эозинофильный хемотактический фактор (с его помощью в очаг воспаления мигрируют эозинофилы), нейтрофильный хемотактический фактор (усиливает миграцию сегментоядерных лейкоцитов), аденозин (модулирует секрецию медиаторов, высвобождающихся из базо- и нейтрофилов, усиливает бронхоконстрикцию). Привлеченные к месту развивающейся воспалительной реакции эозинофилы и другие клетки с помощью продуктов собственной секреции повреждают эпителий бронхов и оставляют незащищенными субэпителиальные нервные окончания, чувствительные к раздражителям дыхательных путей. Медиаторы, высвобождающиеся из вторичных эффекторных клеток, в частности эозинофилов, обуславливают хроническое течение астмы и способствуют бронхиальной гиперреактивности [1].

Среди многочисленных клеточных медиаторов, вовлеченных в патогенез хронического воспалительного процесса аллергического генеза, ключевая роль может принадлежать производным арахидоновой кислоты. Арахидоновая кислота высвобождается в клетках из фосфолипидов под действием фосфолипазы А2. В последующем, в зависимости от типа внутриклеточного фермента (циклооксигеназы или липоксигеназы) из нее образуются простагландины (ПГ), тромбоксаны или лейкотриены (ЛТ).

В последние годы изучению участия метаболитов арахидоновой кислоты в развитии аллергической реакции посвящено множество исследований, однако механизм вовлечения эйкозаноидов в ответную воспалительную реакцию организма на аллерген, лежащую в основе бронхиальной астмы (БА), не до конца раскрыт. ЛТС4, ЛТD4, ЛТЕ4 (так называемая медленно реагирующая субстанция анафилаксии) вызывают гиперреактивность бронхов, усиливают отек их слизистой, увеличивают сосудистую проницаемость, повышают секрецию слизи бронхиальными железами с нарушением клиренса бронхиального содержимого [2]. ПГ и простациклины оказывают различное влияние на каскад воспалительных реакций. Так, ПГD2 и ПГF2?, уровень которых увеличен в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (БАЛЖ) больных астмой, способствововали сокращению гладкомышечных клеток, выделенных из стенки

Репозиторий БГМУ

дыхательных путей человека, in vitro. In vivo эти соединения стимулировали развитие бронхоспазма [29]. В то же время, ПГI2 приводил к расслаблению изолированных бронхов человека, но in vivo этот эффект проявлялся незначительно [29].

Особое внимание исследователей привлечено к ПГ группы Е (ПГЕ) вследствие их бронхопротекторного, про-, противовоспалительного и антиастматического действия. Так, они опосредуют функциональную активность ТК. Показано, что в зависимости от популяции тучных клеток и времени воздействия простаноида, ПГЕ2 либо блокирует выброс гистамина и других провоспалительных медиаторов из иммунологически активных клеток [13,21], либо потенцирует его [16]. Особенно значительным увеличение секреции гистамина было при сочетанном действии ПГЕ2 с антителами к IgE [13] или с иономицином [19].

Стимулирующее влияние ПГЕ2 на секрецию ТК гистамина представляет чрезвычайный интерес в связи с тем, что выделившийся вследствие этого гистамин, в свою очередь, усиливает сокращение гладкомышечных клеток, вазодилатацию и секрецию слизи, выделение из надпочечников адреналина, усугубляющего спазм бронхов, активирует фибробласты. Действуя через Н2-рецепторы на альвеолярные макрофаги, гистамин, в зависимости от дозы и времени действия, вызывает значительное увеличение экспрессии адгезионных молекул (LFA1, ICAM1) и низкоаффинного рецептора для IgE (CD23b) на их поверхности. Кроме того, он вызывает выброс фибронектина, и усиливает выброс АМ веществ, вызывающих приток в очаг воспаления моноцитов и нейтрофилов [16], что усиливает воспалительную реакцию [3,34]. ПГЕ2 может и непосредственно влиять на АМ, модулируя выброс провоспалительных цитокинов и снижая фагоцитарную активность [8]. Авторы данных работ продемонстрировали, что ПГЕ оказывают свой провоспалительный эффект путем действия через ЕР1/ЕР3- рецепторы , то есть цАМФ-независимым путем.

Простагландины группы Е оказывают влияние на секрецию и других про- и противовоспалительных медиаторов клетками, принимающими участие в развитии воспалительного процесса. При инкубации ТК с ПГЕ1 либо ПГЕ2 усиливалась продукция этими клетками ИЛ-6, но снижалась - ФНО?, который оказывает провоспалительное действие [7]. В индукции выброса ИЛ-6 действие ПГЕ2 было синергично в присутствии ЛПС (липополисахарид) и аддитивно - в присутствии IgE [16]. Позже появились сведения о том, что ПГЕ2 может индуцировать выброс не только ИЛ-6 различными популяциями тучных клеток, но также гранулоцитмакрофаг-колониистимулирующего фактора (ГМ-КСФ) в присутствии анти-IgE. А ГМ-КФС, в свою очередь, вызывает выброс АМ таких провоспалительных цитокинов как ФНО?, ИЛ-1 [19].

Другими исследователями были получены прямо противоположные результаты. Обнаружено, что преинкубация ТК с ПГЕ2, 16,16-диметилПГЕ2 в пико- и наномолярной концентрации достоверно угнетала стимулируемый кальциевым ионофором выброс фактора активации тромбоцитов и ФНО?. В концентрации 5-50 нмоль/л ПГЕ2 значительно ингибировал выброс гистамина из ТК, стимулированных ионофором, но не модулировал его выброс из клеток, стимулированных антигеном.

При инкубации тучных клеток, стимулированных липополисахаридом, с ПГЕ2 снижался выброс ФНО?, но не изменяется выброс ИЛ-1 [12,14]. Введение животным с экспериментальной гипертензией ПГЕ1 в дозе 0,2 мг/кг/в день в течение 4 недель понижало уровень генерации ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО? данными клетками, а также снижало показатели гипертензии [25].

Есть указания на то, что бронхорасширяющее и противовоспалительное действие ПГ группы Е оказывают, соединяясь с рецепторами ЕР2 и ЕР4 подтипов на поверхности клеточных мембран ТК [18,26,30]. Активация этих рецепторов сопряжена с увеличением уровня внутриклеточного цАМФ. Это согласуется с результатами тех исследований, в которых показано, что цАМФ значительно угнетает стимулированный анти-IgE выброс гистамина, ПГD2, лейкотриенов, а также продукцию ГМ-КСФ и некоторых других медиаторов ТК легких [15,22,27,33].

Характерно, что в клетках эпителия альвеол, а также ТК легких доминирующим является ЕР4 рецептор. Доминирование ЕР4 рецептора над рецепторами других типов на поверхности клеток легких позволяет допустить, что вероятность противовоспалительного действия ПГ группы Е на клетки органов дыхательной системы значительно выше их провоспалительного эффекта.

При исследовании механизма противовоспалительного действия ПГЕ2 на экспериментальной модели аллергической астмы экзогенно синтезированный ПГЕ2 был введен животным до проведения тестов, провоцирующих аллергию. В результате ингибировалось сужение воздухопроводящих путей, как на ранней, так и на поздней стадии развития реакции [18]. Авторы предположили, что ПГЕ2 ингибирует немедленную аллергическую реакцию путем угнетения выброса ПГD2 и ЛТС4 ТК.

Однако за синтез ЛТС4 и ЛТВ4 ответственны не только тучные клетки, но и эозинофилы, альвеолярные макрофаги и нейтрофилы. Все они также имеют на своей поверхности рецепторы к простагландинам [8]. Это позволяет предположить, что ПГЕ2 способен угнетать выработку лейкотриенов не только ТК. Подтверждением являются результаты исследования, в ходе которого было продемонстрировано, что ПГЕ2 ингибирует дегрануляцию ТК, продукцию ЛТВ4 альвеолярными макрофагами, активацию эозинофилов и сократительную способность гладкомышечных клеток [17,21,31]. Как полагают, ингибирование немедленной аллергической реакции экзогенным ПГЕ связано со значительным уменьшением выброса ПГD2 и ПГF2?, а также с заметным снижением выброса гистамина и триптазы ТК.

ПГ группы Е ингибируют также и замедленную воспалительную реакцию организма на аллерген, что отличает их от короткодействующих ?-адренергических соединений, которые препятствуют развитию только немедленной аллергической реакции. Предполагается, что ПГЕ опосредуют клеточные механизмы, которые замедляют приток эозинофилов к очагу воспаления и, возможно, непосредственно снижают активность этих клеток.

Приведенные результаты приковывают внимание исследователей ввиду возможного использования ПГ группы Е в качестве лекарственных препаратов для лечения заболеваний дыхательной системы, в основе которых лежит развитие воспалительных реакций аллергического генеза. Известно, что уровень

ПГЕ в плазме крови при БА значительно ниже контроля, независимо от формы и тяжести заболевания [10,32], что наводит на мысль о целесообразности экзогенного введения этого гормона. Однако терапевтическому их использованию в качестве антиастматического агента должны предшествовать дальнейшие исследования. В частности, острой проблемой является чрезвычайно короткий период полужизни ПГЕ2. Уже предпринимаются попытки создания более устойчивых синтетических аналогов ПГЕ2, которые бы обладали не менее выраженным противовоспалительным действием.

При синтезе ряда аналогов ПГЕ2 и проведении биохимических исследований было обнаружено, что большинство 13-азопростаноидов проявляют выраженную цитопротекторную активность в отношении ТК. Выявлено, что при преобразовании циклопентаноидов, ингибирующих процесс дегрануляции ТК, в соединения с циклогексановым кольцом или бициклической структурой наблюдается исчезновение данного эффекта [6]. Модификация структуры простаноидов по признаку сохранения только простагландиновой ?-цепи позволяет получить соединения, которые оказывают выраженный ингибиторный эффект на высвобождение гистамина. В то же время производное, содержащее гетероароматическую систему в омега-цепи, стимулирует выброс гистамина. Наиболее выражен был стимулирующий эффект у простаноидов, содержащих тиооктильный фрагмент в омега-цепи [4].

Таким образом, в механизме развития аллергического воспаления бронхов при БА значительная роль может принадлежать ПГ группы Е, в частности, ПГЕ2. Доминирует мнение, что ПГ группы Е, а также синтетические аналоги, созданные на их основе, но менее подверженные деградации в организме, реализуют свою иммунномодуляторную способность путем активации ЕР4 подтипа рецепторов и повышения концентрации цАМФ в клетке, что запускает каскад реакций, направленных на угнетение синтеза клетками находящимися в очаге воспаления, гистамина и других воспалительных медиаторов. Полученные сведения открывают перспективу использования данных простаноидов в качестве противовоспалительных лекарственных средств, угнетающих развитие аллергических реакций немедленного и замедленного типов.

Литература

1.Зуга М.В., Невзорова В.А. Тучные клетки и их значение в физиологии и патологии легких// Терапевтический архив.- 1999.- Т.71, №3.-С.76-80.

2.Княжеская Н.П., Чучалин А.Г. Современные аспекты аспириновой бронхиальной астмы // Пульмонология.-1999.-№2.-С.91-94.

3.Луговская С.А. Структура и функции моноцитов и макрофагов// Клиническая лабораторная диагностика.- 1997.- №9.- С.10-16.

4.Мизуло Н.А Влияние простаноидов, содержащих остаток эфира или серу в омега-цепи, на мембрану перитонеальных тучных клеток // Материалы конференции «Фармакологические свойства новых химических соединений и некоторых лекарственных препаратов».-1994.-С.113-114 .

5.Протопопова М.Ю. Бронхиальная астма // Клиническая морфология в Приморье.- 1995.-С.199-232.

Репозиторий БГМУ

6.Романова В.Н. Простагландины и их аналоги как регуляторы секреции медиаторов гиперчувствительности тучных клеток // Тезисы докладов 3 съезда «Актуальные проблемы иммунологии и аллергологии».-1995.- С.125 .
7.Федоров Н.А. Характеристика воспалительного процесса в бронхиальном дереве у детей при тяжелых формах бронхиальной астмы в фазу ремиссии // Пульмонология.-1999.- №1.-С.63-67.
8.Beusenberg FD, Van Amsterdam JG. Stimulation of cyclic AMP production in human alveolar macrophages induced by inflammatory mediators and beta sympathicomimetics// Eur J Pharmacol.- 1992.- Vol .228, №1.-P. 57-62.
9.Canning BJ, Hmieleski RR. Ozone reduces murine alveolar and peritoneal macrophage phagocytosis: the role of prostanoids // Am J Physiol.- 1991.- Vol. 261, №4.-P.277-82.
10.Chambers LS, Black JL, Ge Q. PAF-2 activation, PGE2 and COX-2 in human asthmatic and non asthmatic airway smooth muscle cells // Am J. Physiol Lung Cell Mol Physiol.- 2003.- Vol. 285,№3.-P.619-27.
11.Davies RJ, Wang JH. Allergen-irritant interaction and the role of corticosteroids // Chest.-1997. - Vol.111,№2.- P.2-10.
12.Fieren MW, van den Bemd CJ. Prostaglandin E2 inhibits the release of tumor necrosis factor-alpha, rather than interleukin-1 beta, from human macrophages // Immunol Lett.- 1992.-Vol. 31, №1.-P.85-90.
13.Gomi Kaede, Fu-Gang Zhu. Prostaglandin E2 selectively enhances the IgE-mediated production of IL-6 and granulocyty-macrophage colony-stimulating factor by mast cells through an EP1/EP3- dependent mechanism // J. Immunol.-2000.-Vol.165.-P.6545-6552.
14.Hogaboam C.M., Bissonnette E.Y. Prostaglandins inhibit inflammatory mediator release from rat mast cells // Gastroenterology.- 1993.-Vol.104.-P.122.
15.Kaliner M, Austen KF. Cyclic AMP, ATP and reversed anaphylactic histamine release from rat mast cells // J. Immunol.- 1974.- Vol.112.-P.664.
16.Leal-Berumen I, P.O,Byrne. Prostanoid enhancement of interleukin-6 production by rat peritoneal mast cells // J. Immunol.- 1995.- Vol.154, №9.-P.4759-67.
17.Matsuoka T et al. Prostaglandin D2 as a mediator of allergic asthma// Science.-2000.-Vol. 287.-P.2013-2017.
18.Martin James G, Masaru Suzuki. The immunomodulatory actions of prostaglandin E2 on allergic airway responses in the rats// J. Immunol.-2002.- Vol.164.- P.3963-3969.
19.Nishigaki N, M.Nigishi. Identification of prostaglandin E receptor «EP2» cloned from mastocytoma cells EP4 subtype // Biochem Pharmacol.- 1993.-Vol. 43.-P.863.
20.Nomura H, Sato EJ. Histamine stimulates alveolar macrophages to release neutrophil and monocyte chemotactic activity //Lab Clin Med.-2001.- Vol.138, № 4.-P.226-35.
21.Pavord I, Tattersfield A. Bronchoprotective role for endogenous prostaglandin E2 // Lancet.- 1995.- Vol. 345.-P. 436-38.
22.Peachell P.T., Jr.D.W. MacClashan. Regulation of human basophil and lung mast cell function by cyclic adenosine monophosphate // J. Immunol.- 1988.-Vol.140.-P.571.

Репозиторий БГМУ

23.Pesci A, Foresi A. Histochemical characteristics and degranulation of mast cells in epithelium and lamina propria of bronchial biopsies from asthmatic and normal subjects // Amer Rev Respir Dis.-1993.- Vol.147, №3. -P.684-89.
24.Robinson D.S., Q.Hamid. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma // N. Engl. J. Med.- 1992.-P.298-326.
25.Sakuma F, Migata M. Suppressive effect of prostaglandin E1 on pulmonary hypertension induced by monocrotaline in rats // Lung.- 1999.-Vol.177, №2.-P.77-88.
26.Sheller JR, Mitchell D. EP2 receptor mediates bronchodilation by PGE2 in mice // J. Appl. Physiol.- 2002.-Vol. 88.-P.2214.
27.Shichijo M, Inagaki N, Kimata M. Role of cyclic 3?5? adenosine monophosphate in the regulation of chemical mediator release and cytokine production from cultured human mast cells // J Allergy Clin Immunol.- 1999.- Vol.103.-P.114-122.
28.Smith W.L., Dewitt D.L. Prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and-2 // Adv. Immunol.- 1996.-Vol 62.-P.16-215.
29.Stokes Peebles Jn R,Riszard Dworski. Cyclooxygenase inhibition increases interleukin 5 and 13 production and airway hyperresponsiveness in allergic mice //Am J. Respir. Crit. Care Med.-2000.-Vol.162, № 2. –P.676-681.
30.Sugmoto Y, Narumija S. Distribution and function of prostanoid receptors: studies from knockout mice // Prog. Lipid. Res.- 2000.- Vol. 39.-P. 289-314.
31.Tina V Hartert, Ryszard T Dworski. Prostaglandin E2 decreases allergen-stimulated release of prostaglandin D2 in airways of subjects with asthma // Am J. Respir.Crit. Care Med.-2000.- Vol.162, №2.-P.637-640.
32.Wang JY, Hsieh KH. The effect of immunotherapy on the in vitro productions of histamine, prostaglandin E2 and leukotriene C4 in asthmatic children // Asian Pac O Allergy Immunol.- 1989.- Vol7, №2.-P.119-24.
33.Weston MC, Peachell PT. Regulation of human mast cells and basophil function by cAMP// Gen. Pharmacol.-1998.-Vol. 31.-P.715.
34.Vingola AM, Chaner R. Phemotypic and functional modulation of normal human alveolar macrophages by histamine // J. Respir Cell Mol Biol.- 1991.- Vol 11, №1. –P.156-63.

Репозиторий БГМУ