

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ЛЕГЕНЕВИХ УРАЖЕНЬ

М. І. Марущак, І. Я. Криницька, Г. Г. Габор, О. З. Яремчук
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Вступ. На сучасному етапі розвитку медико-біологічної науки увага більшості дослідників прикута до ключових механізмів багатьох захворювань людини, які тісно пов'язані з порушенням клітинної смерті. Однією з провідних причин дисрегуляції танатогенної програми клітин є активація біологічних ефектів фактора некрозу пухлин альфа.

Мета. Узагальнити існуючі наукові дані щодо внеску метаболітів кисню і монооксиду нітрогену в механізми легеневого ураження.

Методи. Аналіз літературних даних щодо механізму легеневого ураження.

Результати й висновки. У зв'язку з вищесказаним, актуальною є проблема розуміння сигналів та механізмів, відповідальних за регулювання процесів вільнорадикального окиснення і системи антиоксидантного захисту, роль про- та протизапальних молекул, вплив активних метаболітів на процеси репарації і виживання клітин респіраторного тракту при гострих ураженнях легень. Розуміння суті даних процесів дозволить поглибити існуючі й отримати нові знання про легеневої патології.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: легеневе ураження, патогенез.

Вступ

На сучасному етапі розвитку медико-біологічної науки увага більшості дослідників прикута до ключових механізмів багатьох захворювань людини, які тісно пов'язані з порушенням клітинної смерті. Однією з провідних причин дисрегуляції танатогенної програми клітин є активація біологічних ефектів фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) [1].

Метою даної роботи було узагальнити існуючі наукові дані щодо внеску метаболітів кисню і монооксиду нітрогену в механізми легеневого ураження.

Проведений аналіз наукових джерел показав, що ФНП- α , або кахектин, – плейотропний прозапальний цитокін з молекулярною масою 17 400 кДа, переважно макрофагального походження, який у сироватці крові людей практично не визначається. ФНП- α може діяти як незалежно, так і разом із широким спектром інших факторів, порушувати фенотип і метаболізм клітин у кожній тканині організму. На даний час ФНП- α визнають центральним медіатором серед ши-

рокого спектра фізіологічних та імунологічних функцій. Ця молекула проявляє різні біологічні ефекти, в тому числі індукує цитотоксичні ефекти на ендотеліальні клітини, підсилює до них адгезію нейтрофілів шляхом підвищення вироблення хемокінів та адгезивних молекул, збільшує судинну проникність через активацію нейтрофілів, а також стимулює продукування інших прозапальних цитокінів (інтерлейкінів 1, 6, 8) [2, 3].

Респіраторний відділ легень є важливим компонентом системного гомеостазу, який при багатьох патологічних станах, незважаючи на ряд деструктивних і дистрофічних змін у своєму складі, проявляє широкі компенсаторні властивості. Провідне значення в розвитку ускладнень і летальних наслідків належить тяжким прогресуючим респіраторним порушенням, що є одним із компонентів синдрому поліорганної недостатності [4].

Основні чинники легеневого ураження поділяють на прямі та непрямі. До легеневих факторів належать ті, які безпосередньо уражають легеневий епітелій (віруси, бактерії, гриби, токсичний газ, аспірація шлункового вмісту) [5]. Позалежені чинники є більш поширеними і зустрічаються при багатьох захворюваннях (цироз печінки, травма, сепсис, панкреатит) внаслідок циркуляції в крові

Corresponding author: Marya Marushchak, Department of Functional Diagnostics and Clinical Pathophysiology, I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, 1 Maidan Voli, Ternopil, Ukraine, 46001
Tel.: +380979901202
E-mail: marushchak@tdmu.edu.ua

системних запальних факторів, які мають пошкоджувальну дію на легені. Так, локальна дія хімічно активного травмувального чинника на легеневу паренхіму зумовлює вибуховий викид біологічно активних речовин, зокрема ФНП- α та інших цитокінів. За умов портальної гіпертензії порушується бар'єрна функція печінки, що зумовлює накопичення в крові ендотоксинів. Ендотоксемія стимулює продукування макрофагами печінки і легень вазоактивних субстанцій (оксиду азоту, ендотеліну-1) та цитокіну макрофагального походження – ФНП- α [6–8]. Отже, в основі респіраторного порушення лежить безпосереднє або опосередковане пошкодження епітеліального й ендотеліального бар'єрів, що зумовлює надмірне виділення медіаторів запалення в кровотік, і, як наслідок, ініціюється, активується і поширюється системна запальна відповідь.

Сироваткові цитокіни, зокрема ФНП- α , у свою чергу, є важливими гуморальними регуляторами апоптозу і можуть контролювати дані процеси на генетично детермінованому рівні, а порушення їх апоптотичної активності може призводити до прогресування патологічних станів [9]. Фундаментальні та клінічні дослідження вказують на унікальну здатність ФНП- α ініціювати і апоптотичну загибель клітин, і некроз клітин паренхіматозних органів за умов гіперпродукування ФНП- α [10].

Метаболізм клітини в більшості випадків залежить від характеру інформації, яку несуть первинні месенджери – цитокіни. ФНП- α , як і IL-1 β , активує НАДФН-оксидази нейтрофільних гранулоцитів, які окиснюють НАДФН до НАДФ⁺ за рахунок відновлення O₂ до супероксидного аніон-радикала. Ферментативна генерація супероксидного аніон-радикала в організмі людини здійснюється також ксантинооксидазою, цитохромом P450, альдегідоксидазою, ліпоксигеназою, циклооксигеназою нейтрофілів і моноцитів [10, 11]. У результаті виникає так званий кисневий спалах, зумовлений активними формами кисню, серед яких мієлопероксидаза каталізує реакцію утворення гіпохлориту з аніона хлору і пероксиду водню, а також відбувається утворення гідроксильного радикала з пероксиду водню і гіпохлориту за наявності іонів заліза (рис. 1) [12, 13]. Дисмутація супероксид-аніон-радикалів під дією супероксиддисмутази у біологічних тканинах спричиняє утворення пероксиду водню, який здатний легко проникати через мембрани клітин [14, 15].

Активні форми кисню продукуються також при активації такого ферменту, як NO-синтаза (NOS). Оксид азоту (NO) відіграє важливу роль у регуляції функцій легень і в патофізіології захворювань системи дихання [16–19]. У легенях NO виробляється під впливом конститутивної NOS (cNOS) в ендотеліальних клітинах легеневої артерії та вени. У ряді клітин, наявних у легенях і здатних виробляти NO, включаючи макрофаги, нейтрофіли, гладкі клітини, ендотеліальні, гладком'язові, епітеліальні клітини та, можливо, клітини інших типів, представлена експресія індукцйбельної NOS (iNOS). Дослідження, проведені пізніше, показали, що в дихальних шляхах cNOS характеризується високою гомологічністю до iNOS та міститься в епітеліальних клітинах [17].

Утворення ендогенного NO можна розглядати як механізм, який підтримує сталість стану гладких міоцитів у легеневій циркуляції, і, відповідно, недостатність синтезу або ж вивільнення NO зумовлює надмірну їх проліферацію. Проведені наукові дослідження вказують на те, що в нормальному легеновому руслі NO не лише сприяє адекватній вазодилатації, але й перешкоджає вазоконстрикторній дії гіпоксії та ендотеліну [17, 19]. Втрата ендотелієзалежної релаксації судинами під час гіпоксії спричиняє підвищення їх тону, утворення тромбів, порушення мікроциркуляції, що призводить до проліферації гладких міоцитів [7, 8].

Літературні дані останніх років свідчать про те, що при запальних захворюваннях органів дихання зростає утворення NO в епітелії дихальних шляхів людини [16]. Синтез NO підвищується за рахунок активації iNOS під впливом макрофагальних цитокінів, що включають й інші клітинні структури в активне утворення медіаторів запалення, а також ендотоксемії. Запальні медіатори, що виділяються мастоцитами, і гіперпродукування NO сприяють збільшенню проникності судинної стінки з формуванням інтерстиційного та альвеолярного набряку [17].

Метаболізм NO відбувається таким чином (рис. 1). Основний шлях – реакція з гемопротейнами: клітинні ефекти NO здійснюються при зв'язуванні з гемовмісним ферментом гуанілатциклазою, NO реагує з гемоглобіном еритроцитів з утворенням метгемоглобіну. Внаслідок цього NO перетворюється в іон нітриту (NO₂⁻), а за наявності гемового заліза NO₂⁻ переходить у стабільний іон нітрату (NO₃⁻). Також NO при взаємодії з

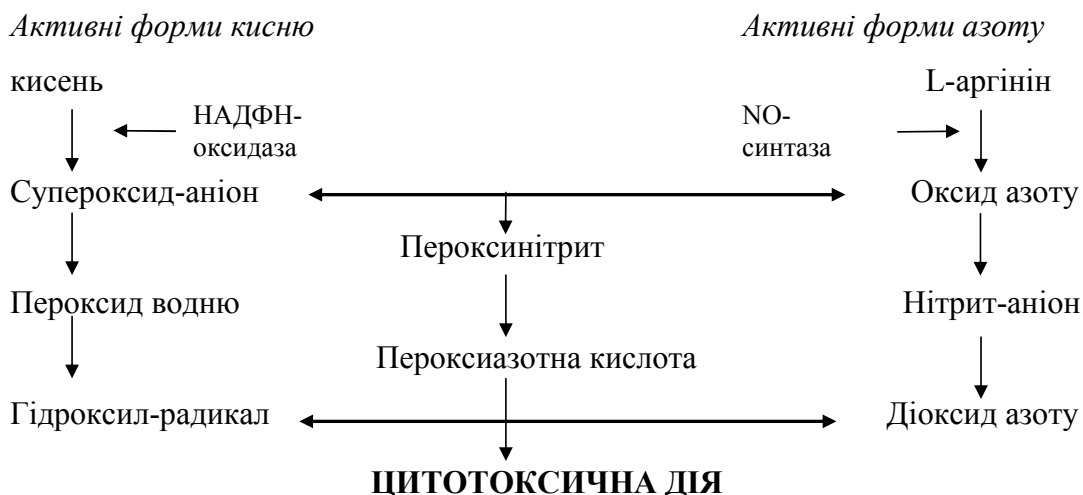


Рис. 1. Шляхи цитотоксичної дії активних форм кисню та азоту.

супероксид-аніоном утворює пероксинітрит і гідроксил-радикал. Утворені сполуки належать до активних форм кисню і мають деструктивну дію відносно білків та ліпідів. Метаболізм NO теж відбувається шляхом утворення нітрозотіолів та динітрозольних комплексів негемового заліза, що є депом NO [18, 19].

Інактивація вільних радикалів здійснюється антиоксидантною системою, яка включає в себе активні антиокиснювачі та антиоксидантні ферменти, що розривають ланцюги молекул під час реакції вільнорадикального окиснення [16]. У надепітеліальній рідині респіраторного тракту є неферментні антиоксиданти: церулоплазмін, трансферин, вітаміни, амінокислоти, іони металів. До основних ферментів антиоксидантної системи, що містяться в надепітеліальній рідині дихальних шляхів, належить супероксид-дисмутаза, яка дисмутує супероксидний радикал, глутатіонпероксидазу, що інактивує пероксид ліпідів, каталазу, яка руйнує пероксид водню. Зміни структури і функції субстратів, на які діють активні форми кисню та азоту, залежать загалом від співвідношення активності вільних радикалів та антиоксидантів. Потрібно зауважити, що при гострих легеневих ураженнях антиоксидантні системи швидко виснажуються, а надмірне продукування активних метаболітів кисню може мати руйнівний вплив на епітеліоцити й інші клітини легеневої тканини, що є одним

з основних факторів тяжкості захворювань органів дихання [6, 11, 21].

Активні форми кисню та азоту впливають на про- й антиапоптичні механізми клітин респіраторного тракту безпосередньо або через внутрішньоклітинні редоксзалежні сигнальні системи [20, 22]. Так, альвеолоцити I і II типів є чутливими до проапоптичної дії активних метаболітів кисню, які здатні активувати каспазу-3, посилювати експресію проапоптичного протеїну Bax [23, 24]. Монооксид азоту також є регулятором апоптозу, зокрема низька концентрація NO пригнічує, а висока – індукує програмовану клітинну смерть. Пошкодження ДНК активними радикалами азоту зумовлює накопичення p53, що вважають індикатором NO-опосередкованого апоптозу [25, 26].

Висновок

У зв'язку з вищесказаним, актуальною є проблема розуміння сигналів та механізмів, відповідальних за регулювання процесів вільнорадикального окиснення і системи антиоксидантного захисту, роль про- та протизапальних молекул, вплив активних метаболітів на процеси репарації і виживання клітин респіраторного тракту при гострих ураженнях легень. Розуміння суті даних процесів дозволить поглибити існуючі й отримати нові знання, а також намітити подальші напрямки корекції патологічних змін при легеневій патології.

Література

1. Parsons PE, Matthay MA, Ware LB, Eisner MD. National Heart, Lung, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Elevated plasma levels of soluble TNF receptors are associated with morbidity and mortality in patients with acute lung injury. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2005; 288: 426-431.
2. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell* 2001; 104: 487-501.
3. Lundblad LK, Thompson-Figueroa J, Leclair T. TNF-alpha over-expression in lung disease: a single cause behind a complex phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171:1363-1371.
4. Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit. Care Med.* 2001; 29: S99-S106.
5. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1334-1349.
6. Varghese J, Ilias-basha H, Dhanasekaran R et al. Hepatopulmonary syndrome – past to present. *Ann Hepatol.* 2007; 6: 135-142.
7. Huffmyer JL, Nemerlut EC. Respiratory dysfunction and pulmonary disease in cirrhosis and other hepatic disorders. *Respir. Care.* 2007; 52: 1030-1036.
8. Zhang HY, Han DW, Wang XC et al. Experimental study on the role of endotoxin in the development of hepatopulmonary syndrome. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 567-572.
9. Maianski NA, Maianski AN, Kuijpers TW, Roos D. Apoptosis of neutrophils. *Acta Haematol.* 2004; 111: 56-66.
10. De Dooy JJ, Mahieu LM, Van Bever HP. The role of inflammation in the development of chronic lung disease in neonates. *Eur. J. Pediatr.* 2001; 160: 457-463.
11. Lee WL, Downey GP. Neutrophil activation and acute lung injury. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2001; 7: 1-7.
12. Asai T, Ohno Y, Minatoguchi S. The specific free radical scavenger edaravone suppresses bleomycin-induced acute pulmonary injury in rabbits. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2007; 34: 22-26.
13. Tamagawa K, Taooka Y, Maeda A. Inhibitory effects of a lecithinized superoxide dismutase on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1279-1284.
14. Glosli H, Tronstad KJ, Wergedal H. Human TNF-alpha in transgenic mice induces differential changes in redox status and glutathione-regulating enzymes. *FASEB J.* 2002; 16: 1450-1452.
15. Ishii Y, Partridge CA, Del Vecchio PJ, Malik AB. Tumor necrosis factor-alpha-mediated decrease in glutathione increases the sensitivity of pulmonary vascular endothelial cells to H₂O₂. *J. Clin. Invest.* 1992; 89: 794-802.
16. Shiloh MU, MacMicking JD, Nicholson S. Phenotype of mice and macrophages deficient in both phagocyte oxidase and inducible nitric oxide synthase. *Immunity.* 1999; 10: 29-38.
17. Sittipunt C, Steinberg KP, Ruzinski JT. Nitric oxide and nitrotyrosine in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 503-510.
18. Tracey WR, Xue C, Klinghofer V. Immunohistochemical detection of inducible NO synthase in human lung. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 1994; 266: 722-727.
19. de Andrade JA, Crow JP, Viera L. Protein nitration, metabolites of reactive nitrogen species, and inflammation in lung allograftism. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 2035-2042.
20. Hiwari BS, Belenghi B, Levine A. Oxidative stress increased respiration and generation of reactive oxygen species, resulting in ATP depletion, opening of mitochondrial permeability transition, and programmed cell death. *Plant Physiol.* 2002; 128: 1271-1281.
21. Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1376-1383.
22. Melley DD, Evans TW, Quinlan GJ. Redox regulation of neutrophil apoptosis and the systemic inflammatory response syndrome. *Clin. Sci.* 2005; 108: 413-424.
23. Mikhailov V, Mikhailova M, Degenhardt K. Association of Bax and Bak homo-oligomers in mitochondria. Bax requirement for Bak reorganization and cytochrome c release. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 5367-5376.
24. Choi IW, Sun-Kim, Kim YS. TNF-alpha induces the late-phase airway hyperresponsiveness and airway inflammation through cytosolic phospholipase A (2) activation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 537-543.
25. Степовая ЕА, Жаворонок ТВ, Стариков ЮВ. Регуляторная роль оксида азота в апоптозе нейтрофилов. *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2008; 146: 646-650.
26. Choi BM, Pae HO, Jang SI, Chung HT. Nitric oxide as a pro-apoptotic as well as anti-apoptotic modulator. *J. Biochem. Mol. Biol.* 2002; 35: 116-126.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF LUNG INJURY

M. I. Marushchak, I. Ya. Krynytska, G. G. Gabor, O. Z. Yaremchuk
I. HORBACHEVSKY TERNOPII STATE MEDICAL UNIVERSITY

Background. *In contemporary life science research development most attention is paid to mechanisms of many human diseases that are associated with the violation in cell death. One of the main causes of cell thanatologic disregulation program is the changes in their production and activation of the biological effects of tumor alpha necrosis factor.*

Objective *is to summarize current scientific data about role of activated oxygen and nitric metabolites in the system of lung pathogenetic injuries.*

Methods: *analysis of the research data on mechanisms of lung injury.*

Results and conclusions. *The topical issue of lung pathogenetic injury is to understand the signs and mechanisms responsible for regulation of free radical oxidation and antioxidant defense system, the role of pro- and anti-inflammatory molecules, the influence of active metabolites on the process of restoration and survival of the respiratory tract cells in cases of acute lung injury. The studies of this processes will help to obtain more knowledge on lung pathology.*

KEY WORDS: **lung injury, pathogenesis.**

Received: 2016-03-10