

УДК 577.15:616.24

## Липиды и их роль в развитии легочных заболеваний

Л.Г. Симонян

*Кафедра терапии № 3 ЕГМУ им. М.Гераци  
0025, Ереван, ул. Корюна, 2*

*Ключевые слова:* липиды, фосфолипиды, бронхолегочные заболевания, легкие, клеточные мембраны, легочные заболевания

Легкие рассматриваются как чрезвычайно сложный орган с высокой интенсивностью обмена. В них содержится набор ферментов, необходимых для синтеза жирных кислот, триглицеридов, холестерина. В то же время в легких протекают липолитические процессы благодаря наличию высокоактивных фосфолипаз, липопроотеидлипаз, диацилглицеролов и триглицероллипаз. Липиды, главным образом фосфолипиды, синтезированные в ткани легкого и депонируемые из крови, используются для синтеза сурфактанта. Сурфактантом легких принято называть липидо-белково-углеводный комплекс, который в виде биклеточного слоя располагается в альвеолах на границе с воздухом и регулирует поверхностное натяжение при изменении их объема [6].

Сегодня большинство заболеваний рассматривают как состояния, сопряженные с поражением, прежде всего, клеточных мембран, поскольку дестабилизация молекулярной ультраструктуры мембран при патологических процессах приводит к потере их функциональной компетентности, изменению жизнедеятельности клеток в целом и, в конечном счете, к их гибели.

Биологическим мембранам принадлежит ключевая роль в обеспечении и регуляции физиологической активности клетки. Хорошо известно, что липиды клеточных мембран являются не только формой депонирования метаболического топлива и основным компонентом клеточных структур, но и системой биологических эффекторов, регуляторов и медиаторов, участвующих практически во всех физиологических процессах клетки [5].

Результаты изучения поверхностно-активных веществ легких позволили установить, что выстилающий комплекс по своему химическому составу является сложным образованием, содержащим около 20 компонентов, причем наибольшей поверхностной активностью обладают фосфолипиды. Липидная часть сурфактантной системы легкого содержит следующие вещества: фосфатидилхолины, фосфатидилинозиты, фосфатидил-

этанолламины, фосфатидилсерины, сфингомиелины, лизофосфатидилхолины, фосфатидилглицерины, фосфатидные кислоты [22].

Особый интерес представляет обмен сфинголипидов. Это связано с тем, что сфингомиелин и продукты его ферментативного гидролиза играют определяющую роль в сигнальной трансдукции, регулирующей ведущие клеточные процессы – иммунный ответ, пролиферацию, рост, дифференцировку и апоптоз клеток [2].

Многообразие функций сфингомиелина и его производных прямо или косвенно связано с важнейшими клеточными событиями в норме и при патологии.

В регуляции состояния мембран клеток принимают участие процессы перекисного окисления липидов, фосфолипазы, ферменты протеолитической системы. Изучение их активности является важным диагностическим критерием общего состояния организма, характеристикой адаптивных процессов при неблагоприятных воздействиях, компенсаторных возможностей организма [20].

Функциональная активность лимфоцитов зависит от состояния биологических мембран. Выявленные изменения липидного состава мембран лимфоцитов крови являются одним из основных факторов, снижающих функциональную активность лимфоцитов.

Нарушения в обмене сфинголипидов могут приводить к дисбалансу в липидном обмене мембран лимфоцитов. Это является одним из основных факторов, обуславливающих нарушение функциональной активности лимфоцитов, формирование иммунодефицита и, как следствие, присоединение инфекционных заболеваний.

Биологическим мембранам принадлежит ключевая роль в обеспечении и регуляции физиологической активности клетки. В последние два десятилетия в результате многочисленных исследований было установлено, что липиды клеточных мембран являются не только формой депонирования метаболического топлива и основным компонентом клеточных мембран [2, 8], но и системой биологических эффекторов, регуляторов и медиаторов, участвующих практически во всех физиологических процессах клетки [10, 19].

Важное значение липидов в жизнедеятельности организма доказано многочисленными исследованиями. Фосфолипидам принадлежит основная роль в построении универсальной структуры клеточных мембран. Они участвуют в проведении импульса, так как связаны с активным транспортом ионов через клеточные и субклеточные мембраны. Фосфолипиды, составляя 90% от всех липидов митохондрий, являются обязательными компонентами многих ферментов дыхательной цепи переноса электронов.

Установлено, что при удалении из митохондрий фосфолипидов происходит полная потеря их ферментативной активности и они утрачивают способность переносить электроны. Фосфолипиды являются акти-

ваторами ряда ферментов. Фосфолипидные компоненты плазматических мембран преимущественно представлены диацильными формами, т.е. содержат две гидрофобные цепи на одну полярную головку. Моноацильные формы – лизофосфолипиды в норме встречаются лишь в незначительных количествах. Взаимопревращение диацильных липидов в моноацильные является одним из регуляторных механизмов, с помощью которого модифицируются свойства мембран. В результате проводимых исследований все полнее вырисовывается разносторонняя функциональная роль этих важнейших соединений в жизнедеятельности организма [7, 12, 14, 21].

Избыток катехоламинов в крови может приводить к активации перекисного окисления липидов, активации фосфолипаз, детергентному действию высоких концентраций лизофосфолипидов в липидном бислое мембран, к лабильности мембран лизосом и освобождению из них протеолитических ферментов с последующим повреждением клетки. Блокада адренорецепторов, через которые реализуется эффект катехоламинов, может ограничить повреждение клеток, вызванное избытком катехоламинов [17].

Лизофосфолипиды – чрезвычайно цитотоксичные вещества, способные разрывать структуру биологических мембран [9].

В регуляции состояния биологических мембран также принимают участие протеолитические ферменты. Уровень протеолитической активности существенно влияет на состояние клеточного метаболизма. В основе деструктивных процессов, развивающихся после действия патологических факторов, лежит активация аутолиза, обусловленная избыточным содержанием лизосомальных ферментов в цитоплазме клетки.

Предупреждение необратимого разрушения биомембран клеток может успешно реализоваться сочетанным или отдельным использованием факторов – ингибиторов фосфолипаз, липаз, блокаторов кальциевого канала и т. д. [17].

Известно, что синдром отмены сопровождается увеличением содержания катехоламинов в крови [3].

Соединение катехоламинов с адренорецепторами приводит к увеличенному образованию цАМФ и этот "второй передатчик" активирует протеинкиназы – ферменты, фосфорилирующие белки, и прежде всего белки медленного канала транспорта  $\text{Ca}^{2+}$ . Большие дозы катехоламинов, действуя опосредованно через аденилатциклазную систему, вызывают увеличенное входение в клетки  $\text{Ca}^{2+}$ , избыток которого в сочетании с избытком свободных жирных кислот приводит к разобщению окисления с фосфорилированием в митохондриях и снижению содержания АТФ в клетках.

Вместе с этим установлено, что фосфолипиды являются основными структурными компонентами легочного сурфактанта (антиателектатического фактора). Синтез и метаболизм фосфолипидов легочной ткани очень

чувствительны к воздействию токсических и токсико-инфекционных факторов, которые имеют место при заболеваниях легких [1].

Особый интерес представляет изучение метаболизма мембранных фосфолипидов при патологии легких [15, 23, 24]. К настоящему времени опубликовано большое количество работ, посвященных изучению липидов при заболеваниях органов дыхания. Множество работ посвящено изучению патогенеза хронических неспецифических заболеваний легких с точки зрения патологии биомембран [4, 11, 13]. Некоторые исследователи рассматривают нарушение липидного обмена при неспецифических заболеваниях легких в качестве важного показателя при диагностике и прогнозировании исхода заболевания [16].

Установлено, что развитие бронхолегочных воспалительных процессов сопровождается изменениями липидного состава свободных жирных кислот крови.

В настоящее время в основе возникновения любых патологических процессов в клетках, тканях и органах большинство заболеваний рассматривают как состояния, сопряженные с поражением клеточных мембран, поскольку происходит дестабилизация структурно-функциональных свойств биологических мембран под воздействием неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды, что приводит к потере их функциональной компетентности, изменению жизнедеятельности клеток в целом и, в конечном счете, к их гибели [20]. Трансформация физиологических функций биомембран может быть вызвана изменением состава фосфолипидов, как основного компонента липидной фракции, а это, в свою очередь, может происходить как при некоторых заболеваниях, так и при действии всевозможных ксенобиотиков [18].

*Поступила 17.04.13*

## **Լիպիդները եւ դրանց դերը թոքերի հիվանդությունների զարգացման մեջ**

**Լ.Հ. Միմոնյան**

Ներկայումս ցանկացած պաթոլոգիական պրոցեսների զարգացումը բնորոշվում է հյուսվածքներում եւ օրգաններում շատ հիվանդությունների ժամանակ դիտարկվում է որպես վիճակ, որը կապված է առաջին հերթին բնորոշ թաղանթի հետ, քանի որ դիտվում է կենսաբանական թաղանթների կառուցվածքաֆունկցիոնալ հատկությունների դեստաբիլիզացիա արտաքին եւ ներքին միջավայրի բացասական գործոնների ազդեցության ներքո, ինչը բերում է բջջի կենսագործունեության փոփոխմանը, ընդհանուր առմամբ, և ի վերջո՝ նրա մահվանը: Բիոթաղանթների ֆիզիոլոգիական ֆունկցիաների տրանսֆոր-

մացիան կարող է կապված լինել ֆոսֆոլիպիդների հետ՝ որպես լիպիդային ֆրակցիայի հիմնական բաղադրիչի: Այս բոլոր պրոցեսները կարող են դիտվել ինչպես որոշ հիվանդությունների ժամանակ, այնպես էլ տարբեր քսենոբիոտիկների ազդեցության տակ:

## **Lipids and their role in the development of lung disease**

**L.H. Simonian**

At present, the basis of any pathological processes in cells, tissues and organs in most diseases is considered as a state connected first of all with the defeat of cell membranes, as the destabilization of the structural-functional properties of biological membranes under the influence of adverse external and internal environment factors leading to loss of functional competence changes the activity of cells in general, and, finally causes their death. Transformation of the physiological functions of biological membranes can be caused by changing composition of phospholipids, as of the main component of the lipid fraction. This, in turn, can occur in some diseases, and under the action of various xenobiotics.

## **Литература**

1. *Алексеевко А.С.* Вопросы клиники и терапии внутренних болезней. Караганда, 1967.
2. *Анохина И.П., Иванец Н.Н., Дробышева В.Я.* Основные достижения в области наркологии, токсикомании, алкоголизма. Вестник РАМН, 1988, 7, с. 29 - 32.
3. *Арушанян Э.Б., Бейер Э. В.* Психотропные свойства  $\beta$ -адреноблокаторов. Экспериментальная и клиническая фармакология, 1994, т.57, 2, с. 63 - 68.
4. *Базикян Г.К.* Территориальные особенности онкологической заболеваемости населения Армении. Мед. наука Армении НАН РА, 2006, т. XLVI, 2, с.63-70.
5. *Бершова Т.В., Гордеева Г.Ф., Васильева Е.М.* Нарушение мембранных механизмов регуляции кальциевого гомеостаза при аритмиях сердца у детей. Вопросы мед. химии, 1994, 1, с. 39-41.
6. *Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М.* Современная химиотерапия множественной миеломы. Актуальные вопросы гематол. и трансфузиол., 2000, 4, с.30-38.
7. *Бурлакова Е.Б.* Роль липидов в процессах передачи информации в клетке. В кн.: Структура, биосинтез и превращения липидов в организме человека и животных. Тез. докл. Л., 1978.
8. *Бурлакова Е.Б., Архипова Г.В., Голощапов А.Н.* Мембранные липиды как переносчики информации. Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982, с.21-37.
9. *Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М., Загоренко К.М. и др.* Патогенетическое, клиническое и диагностическое значение фосфолипазы A2 в патогенезе панкреатитов (обзор литературы). Клини. лабораторная диагностика, 2000, 5, с. 3 - 8.
10. *Дятловицкая Э.В.* Сфинголипиды и злокачественный рост. Биохимия, 1995, т.60, 6, с. 843-849.
11. *Зарецкая Ю.М., Хамаганова Е.Г., Алещенко С.М., Мурашева Л.А.* Поиск неродственного донора российским регистром доноров костного мозга. Тер. архив, 2002, 7, с. 30-35.

12. Карагезян К.Г., Овсепян Л.М., Адонц К.Г. и др. Изучение фосфолипид-фосфолипидных соотношений и динамика свободнорадикального окисления липидов в биологических системах при аллоксановом диабете. Вопросы мед. химии, 1982, т.28, 5, с. 56-60.
13. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб., 1999.
14. Кребс Е.М. Липиды клеточных мембран. Л., 1981.
15. Курейт А.К., Волков Н.Ф., Карась Я.Ю. Влияние андрогенов и анаболических стероидов на липидный обмен у больных ИБС с исходной липидемией. Тез. стенод. сообщ. V Всесоюз. биохим. съезда, 1986, т.3, с.116.
16. Кубанов А.К. Пуриновый обмен при бронхиальной астме. Пульмонология, 2000, 2, с.13-19.
17. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Тер. архив, 1991, 11, с. 85.
18. Назаров П.В. Качественный и количественный состав фосфолипидов биомембран в условиях токсического действия фенола и корректирование витаминами К и Е. Автореф. дис... канд. мед. наук. Уфа, 1997.
19. Русаков С.А., Филиппова Г.Н., Пушкарёва М.Ю. и др. Влияние фактора некроза опухоли на уровень свободного сфингозина и активность сфингомиелиназы в клетках и ядрах печени мышей. Биохимия, 1993, т.58, 5, с.724-731.
20. Тарховская Т.И., Халимов Э.М., Фертинская Е.С. и др. Влияние спектра липопротеидов плазмы крови на уровень холестерина мембран эритроцитов. Вопросы мед. химии, 1985, 4, с. 83-87.
21. Хачатрян С.А., Карагезян К.Г., Казарян П.А. и др. Динамика количественных изменений фосфолипидов и активности свободнорадикального окисления липидов в мембранах эритроцитов при умирании и оживлении организма. Тр докл. III Всесоюз. съезда патофизиол. М., 1982.
22. Bottcher S., Ritgen M., Pott C. et al. Comparative analysis of minimal residual disease detection using four-colour flowcytometry, consensus IgH-PCR, and quantitative IgH PCR in CLL after allogenic and autologous stem cell transplantation. Leukemia, 2004, Oct., №18(10), p.1637-1645.
23. Burton L.W., Jngolf K.U. Antioxidation of biological membranes. The antioxidants activity of vitamin E and related chainbreaking phenolic antioxidants in vitro. Jacs, 1981, v. 103, N21, p. 6472-6477.
24. Shimizu T., Kondo K., Hayaishi O. Role of prostaglandin endopeptides in the serum tiobarbituric acid reaction. Arch. Biochem. Biophys., 1981, v.206, N2, p.272-277.