

носителем прочно связан с мембраной, его удастся выделить лишь в частично очищенном виде [2].

Трансформация ангиотензина I в ангиотензин II состоит в отщеплении С-концевого дипептида, гистидил-лейцина, а инактивация брадикинина заключается в отщеплении от него дипептида фенилаланин-аргинина [36]. В дальнейшем брадикинин и ангиотензин II подвергаются внутрисосудистому гидролизу, в связи с чем продукты реакции не сохраняются в легком.

Производные арахидоновой кислоты. В настоящее время стали известны многочисленные производные этой кислоты, обладающие разносторонним физиологическим действием. К этой группе веществ относятся лейкотриены А, В, С, Д, простагландины, тромбоксаны, простаглицлин, медленно реагирующая субстанция анафилаксии [15, 16, 20]. Число этих соединений, претерпевающих известные превращения в легком, настолько велико, что предлагается говорить о физиологически активных липидах.

Простагландины. Легкое активно участвует в синтезе, инактивации и высвобождении этих высокоактивных веществ; наиболее характерно для них влияние на сократительную активность гладкой мускулатуры. Вместе с тем физиологическая активность простагландинов различных типов неодинакова. Простагландины E_1 и E_2 оказывают выраженное бронхолитическое и гипотензивное действие, в то время как простаглицлин $F_{2\alpha}$ вызывает спазм бронхов и гипертензию [7, 15, 23, 37, 41]. Инактивация простагландинов происходит под влиянием 15-ОН-простаглицлиндегидрогеназы [9], субстратом для которой служат простагландины E_1 , E_2 , F_2 . Именно они инактивируются, проходя через легочную циркуляцию, в то время как простагландины других типов не претерпевают существенных изменений [30, 33]. Простаглицлин А может окисляться НАД-зависимой 15-ОН-простаглицлиндегидрогеназой, находящейся в микросомальной фракции легкого [8], однако для него отсутствуют транспортные системы в клеточных мембранах [25].

Транспорт простагландинов Е и F имеет тенденцию к насыщению, зависит от температуры, ингибируется провенецидом, бромкрезоловым зеленым. Вслед за проникновением простагландинов в клетку происходит их окисление, и продукты метаболизма, 15-кетопростаглицлин, 15-кето-13-14-дигидропростаглицлин, выделяются в циркуляцию. Процесс окисления тормозят этакриновая кислота, полифлоретин-фосфат, индометацин [9].

Легкое не только инактивирует, но и синтезирует большое количество производных арахидоновой кислоты, причем их синтез и высвобождение возрастают в ответ на различные стимулы — воспаление, эмболы, травму легочной ткани, биологически активные вещества. Возможность синтеза простагландинов в легком доказана при инкубации субклеточной субстанции легочной ткани с меченой арахидоновой кислотой. Выяснено [34], что арахидоновая кислота при активации фосфолипазы A_2 высвобождается из фосфолипидов и под воздействием простаглицлинсинтетазы превращается в простаглицлин. Активность энзима ингибируется противовоспалительными препаратами — индометацин, ацетилсалициловая кислота и др. [25, 37].

В легком синтезируются и нестабильные предшественники простагландинов (простагландины G_2 и H_2), обладающие выраженным бронхоконстрикторным действием; нестабильный тромбоксан A_2 , вызывающий агреггацию тромбоцитов, спазм мускулатуры бронхов и сосудов [21].

Простаглицлин (простаглицлин J_2), также синтезируемый в легком, напротив, препятствует агреггации тромбоцитов и оказывает вазодилаторный эффект [26, 27, 38]. С этой субстанцией связывают естественную резистентность организма к развитию ишемической болезни сердца и поражению сосудов головного мозга, поскольку сосуды указанных органов анатомически более близки к месту ее образования, чем сосуды других органов.

Другое производное арахидоновой кислоты, медленно реагирующая субстанция анафилаксии (SRS-A), синтезируется в легком и выделяется в циркуляцию. Условия высвобождения этого агента сходны с таковыми для гистамина и эозинофильного хемотаксического фактора анафилаксии [25, 31]. Это вещество, являющееся низкомолекулярным липидом, располагается в лаброцитах и обладает выраженным сосудорасширяющим и бронхоконстрикторным действием, повышает сосудистую проницаемость [14, 28, 32].

Продукт (ECF-A) пре- реагирующая тов, находясь лировании а- ся вазоактив кролика; онс- бождается по

Гистамин является, как мускулатуры судорасширя [36]. Он обна- клеточных эл- новная его

Метаболизм

I — внутрисосуд- мембрана эндос- цитоплазма эн-

лаброцитах. гистамина пр- тов, табачного

Обраща- на и лизосом- ски зависими- броцитах; это- аденилциклаз- воздействием- ческие агенты- усиленное выд-

Приведе- образные ваз- филикатической- ных механиз- риваться как- тимальных ко- механизма им- единственным- обогащенную- часть сердечн- ра в метаболиз-

Вещества- простаглицлин- нозной системы- личествах. Аге- выделяются в- таболизма ваз- цессов, фиброз- роли легкого в- значение.

лишь в частично очи-
в отщеплении С-конце-
заклучается в отщеп-
нейшем брадикинин и
связи с чем продукты

стали известны много-
онным физиологическим
С, Д, простагландины,
и анафилаксии [15, 16,
ращения в легком, на-
активных липидах.

активации и высвобож-
них влияние на сокра-
ологическая активность
ны E_1 и E_2 оказывают
время как простаглан-
41]. Инактивация про-

гидрогеназы [9], субст-
но они инактивируются,
андины других типов не
и А может окисляться
ейся в микросомальной
е системы в клеточных

насыщению, зависит от
зеленым. Вслед за про-
не, и продукты метабо-
дин, выделяются в цир-
а, полифлоретин-фосфат,

ое количество производ-
ние возрастают в ответ
ой ткани, биологически
легком доказана при ин-
арахидоновой кислотой.
фолипазы A_2 высвобож-
итетазы превращается в
алительными препара-
та-

и простагландинов (про-
стрикторным действием;
мбоцитов, спазм муску-

в легком, напротив, пре-
торный эффект [26, 27,
ость организма к разви-
овного мозга, поскольку
ту ее образования, чем

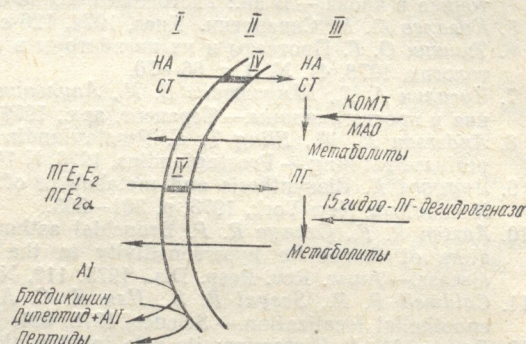
реагирующая субстанция
в циркуляцию. Условия
на и эозинофильного хе-
о, являющееся низкомо-
выраженным сосудорас-
судистую проницаемость

Продуцируемый легким эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии (ECF-A) представляет собой пептид с м. в. 500—600; он так же, как и медленно реагирующая субстанция анафилаксии, содержится в гранулах базофилов и лаброцитов, находящихся в легком. Основное физиологическое действие его состоит в стимулировании аттракции эозинофилов [10, 42]. В легком синтезируется и высвобождается вазоактивное вещество, получившее название субстанции, контрактирующей аорту кролика; оно имеет определенное химическое сродство с простагландинами и высвобождается под действием тех же стимулов, что и они [32].

Гистамин, биогенный амин, образующийся при декарбоксилировании гистидина, является, как известно, медиатором аллергических реакций, вызывает спазм гладкой мускулатуры, обладает мощным сосудорасширяющим действием [13, 36]. Он обнаруживается в различных клеточных элементах легкого, но основная его часть располагается в

Метаболизм вазоактивных веществ в легком.

I — внутрисосудистое пространство; II — мембрана эндотелиальной клетки; III — цитоплазма эндотелиальной клетки; IV — переносчик.



лаброцитах. Здесь его содержится 20—30 мкг на 10^6 клеток. Высвобождение гистамина происходит под влиянием различных моноаминов, протеолитических ферментов, табачного дыма, комплексов антиген-антитело и т. д. [12].

Обращает на себя внимание сходство причин и механизмов выделения гистамина и лизосомальных ферментов [6]. Высвобождение гистамина является энергетически зависимым процессом. Подсчитано, что на него расходуется до 20 % АТФ в лаброцитах; это связано с тем, что высвобождение медиатора происходит при участии аденилциклазной системы [1]. При увеличении концентрации цАМФ в клетках под воздействием β -адренергического агента выделение гистамина снижается; α -адренергические агенты, напротив, способствуют снижению концентрации цАМФ и вызывают усиленное выделение его.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в легком синтезируются разнообразные вазоактивные агенты, с чем связано активное участие этого органа в анафилактической реакции [1, 19]. С другой стороны, существование в легком селективных механизмов инактивации многих бронхо- и вазоактивных веществ может рассматриваться как один из механизмов саморегуляции, направленный на поддержание оптимальных концентраций этих веществ в артериальной крови. Формирование этого механизма именно в легком обусловлено, по-видимому, тем, что последнее является единственным органом (за исключением сердца), собирающим всю венозную кровь, обогащенную вазоактивными веществами. В порталную циркуляцию попадает лишь часть сердечного выброса, чем и определяется менее важная роль печеночного барьера в метаболизме вазоактивных субстанций.

Вещества, инактивирующиеся в легком (брадикинин, серотонин, норадреналин, простагландины), способны оказывать физиологический эффект только в пределах венозной системы, поскольку в артериальную кровь они поступают в незначительных количествах. Агенты же, образующиеся в этом органе (ангиотензин II, простациклин), выделяются в артериальное русло и влияют на системную циркуляцию. Нарушение метаболизма вазоактивных веществ в легком лежит в основе многих воспалительных процессов, фиброзных и деструктивных изменений легочной ткани. В связи с этим изучение роли легкого в обмене этих агентов приобретает важное теоретическое и практическое значение.

Список литературы

1. Адо А. Д., Томилец В. О. Метаболические функции легких при аллергии.— В кн.: Метаболизм легких при неспецифических заболеваниях органов дыхания. Л., 1979, с. 12—14.
2. Гомазков О. А., Трапезникова С. С. Биохимическая и физиологическая характеристика кининазной и ангиотензинпревращающей функции легких.— Успехи соврем. биологии, 1978, вып. 2/5, с. 259—268.
3. Гончарова В. А. Роль легких в обмене биологически активных веществ, циркулирующих в крови.— В кн.: Метаболизм легких при неспецифических заболеваниях органов дыхания. Л., 1979, с. 5—12.
4. Дубилей П. В., Уразаева З. В. Роль легочного барьера в регуляции уровня серотонина в крови.— В кн.: Гистогематические барьеры. М., 1978, с. 45—46.
5. Ковалев М. М. Синантрин. Киев, 1974. 126 с.
6. Тишкин О. Г. Протеазы и их ингибиторы в патогенезе эмфиземы легких.— Арх. патологии, 1978, 41, № 3, с. 66—70.
7. Чучалин А. Г., Шмушкович Б. И., Апульцина И. Д., Копылев И. Д. Органы дыхания и простагландины.— Терапевт. арх., 1979, 51, № 2, с. 102—112.
8. Anderson M. W., Eling T. E. Prostaglandin removal and metabolism by isolated perfused rat lung.— Prostaglandins, 1976, N 11, p. 645—650.
9. Anggard E. Biosynthesis and metabolism of prostaglandins in the lung.— In: Lung Metabolism. New York, 1975, p. 301—303.
10. Austen R. F., Orange R. P. Bronchial asthma. The possible role the chemical mediators of immediate hypersensitivity in the pathogenesis of subacute and chronic disease.— Amer. Rev. Resp. Dis., 1975, 112, N 1, p. 423—426.
11. Caldwell P. R., Seegal B. S., Hsu K. C. Angiotensin-converting enzyme: Vascular endothelial localization.— Science, 1976, 691, N 10, p. 1050—1059.
12. Beaven M. A. Histamine: its role in physiological and pathological processes.— Monogr. Allergy, 1978, 113, N 13, p. 1—88.
13. Chand N., Eyre P. Spasmolytic action of histamine in Airway smooth muscle of horse.— Agents and Actions, 1978, 8, N 3, p. 191—198.
14. Dawson W. SRS—A and the leukotrienes.— Nature, 1980, 285, N 5760, p. 68—69.
15. Domschke S., Domschke W. Fortschritte in der Prostaglandinforschung.— Med. Monatsschr. Pharm., 1980, 3, N 1, s. 6—13.
16. Fanbury B. L. Prostaglandins and the lung.— Amer. Rev. Resp. Dis., 1973, 108, N 3, p. 482—489.
17. Fishman A. P. Nonrespiratory Functions of the lung.— Chest, 1977, 72, N 1, p. 84—89.
18. Foegh M. International prostaglandin conference.— Nature, 1979, 281, N 726, p. 14—15.
19. Gold W. M. Neurohumoral interactions in airways.— Amer. Rev. Resp. Dis., 1977, 115, N 6(2), p. 127—138.
20. Griglewski R. I., Korbut R., Ocetkiewicz A. Generation of prostacyclin by lungs *in vivo* and its release into the arterial circulation.— Nature, 1979, 273, N 5665, p. 755—767.
21. Hamberg M., Hedqvist P., Strandberg K. et al. Prostaglandin endoperoxides.— Life Sci., 1975, 16, N 1, p. 451—462.
22. Heinemann H. The Lung as a metabolic organ: A review.— Fed. Proc., 1973, 32, N 9, p. 1955—1956.
23. Hyman A. L., Spannhake E. W., Kadowitz Ph. J. Prostaglandins and the lung.— Amer. Rev. Resp. Dis., 1978, 117, N 1, p. 111—136.
24. Junod A. F. Metabolism, production, and release of hormones and mediators in the lung.— Amer. Rev. Resp. Dis., 1975, 112, N 1, p. 93—103.
25. Junod A. F. Metabolism of vasoactive agents in the Lung.— Amer. Rev. Resp. Dis., 1977, 115, N 6, p. 51—58.
26. Kelton I. S., Blajchman M. A. Prostaglandin J₂ (prostacyclin).— Can. Med. Ass. J., 1980, 122, N 2, p. 175—179.
27. Marcus A. I., Weksler B. B. Enzymatic conversion of prostaglandin endoperoxide H₂ and arachidonic acid to prostacyclin by cultured human endothelial cells.— J. Biol. Chem., 1978, 253, N 20, p. 7138—7141.
28. Morris H. R., Taylor C. W., Piper P. L., Tippins I. R. Structure of slow-reacting substance of anaphylaxis from guinea pig lung.— Nature, 1980, 285, N 5760, p. 104—106.
29. Naimark A. Nonventilatory functions of the lung.— Amer. Rev. Resp. Dis., 1977, 115, N 6, p. 93—98.
30. Nakano J., Francan A. V. Metabolic degradation of prostaglandin E₁ in lung and kidney at the endotoxin shock.— Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1973, 144, N 3, p. 506—510.
31. Orange R. P., Murphy R. C., Karnovsky M. I., Austen K. F. The physicochemical characteristics and purification of slow-reacting substance of anaphylaxis.— J. Immunol., 1973, 110, N 5, p. 760—768.
32. Palmer M. A., Piper P. J., Vane J. R. Release of rabbit aorta contracting substance (RCS) and prostaglandins induced by chemical and mechanical stimulation of guinea pig lungs.— Brit. J. Pharmacol., 1973, 49, N 13, p. 226—230.

33. Piper P. J., Nature, 1970
34. Piper P. J., bolism. New
35. Ryan I. W., tensin conv
36. Said S. Th, p. 1973—19
37. Sars H., S, poumon.— I
38. Srivastava, the integrity
39. Strum J. M, 3H uptake l
40. Thomas D., 1967, 216, N
41. Wasserman, to prostagla
42. Wasserman, cells in Dise
- of anaphyla
- p. 645—649.

33. Piper P. J., Vane J. R., Wyllie J. H. Inactivation of prostaglandins by the lungs.—*Nature*, 1970, 225, N 4021, p. 600—604.
34. Piper P. J. Condition of release of prostaglandins from the lung.—In: *Lung metabolism*. New York, 1975, p. 315—321.
35. Ryan I. W., Ryan U., Schultz D. K. Subcellular localisation of pulmonary angiotensin converting enzyme (kininase II).—*Biochem. J.*, 1975, 146, N 10, p. 497—504.
36. Said S. The lung in relation to vasoactive hormones.—*Fed. Proc.*, 1973, 32, N 9, p. 1973—1977.
37. Sars H., Sven P. Les Fonctions metaboliques du poumon. VIII. Prostaglandines et poumon.—*Rev. med.*, 1978, 19, N 41, p. 2267—2278.
38. Srivastava K. S. Prostacyclin A substance of physiological origin that works for the integrity of the cardiovascular system.—*Dan. Med. Bull.*, 1979, 26, N 2, p. 81—86.
39. Strum J. M., Jonod A. F. Radioautographic demonstration of 5-hydroxytryptamine-3H uptake by pulmonary endothelial cells.—*J. Cell. Biol.*, 1972, 54, N 5, p. 456—460.
40. Thomas D. P., Vane J. 5-hydroxytryptamine in the circulation of the dog.—*Nature*, 1967, 216, N 3316, p. 335—340.
41. Wasserman M. A., Griffin R. L. *In vivo* and *in vitro* bronchoconstrictor responses to prostaglandin F_{2a} , cyclic endoperoxide analogs and thromboxane B_2 .—In: *Lung cells in Disease*. Amsterdam, 1976, p. 309—318.
42. Wasserman S. Y., Geotal E. I., Austen K. F. Inactivation of slow-reactive substance of anaphylaxis by human eosinophil arylsulphatase.—*J. Immunol.*, 1975, 11, N 2, p. 645—649.

Симферопольский университет

Поступила в редакцию
18.XII 1980 г.