УДК 577.123.383:616.24

К ВОПРОСУ О РОЛИ АДЕНОЗИНА В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЛЕГКИХ

Муравлева Л. Е., Молотов-Лучанский В. Б., Клюев Д. А., Понамарева О. А., Демидчик Л. А., Колесникова Е. А.

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан (10008 г. Караганда, ул Гоголя, 40)), muravlev@inbox.ru; vilen53@mail.ru; mythrandir79@mail.ru

В миниобзоре приведены сведения об участии внеклеточного аденозина в механизме развития болезней органов дыхания. Показано увеличение содержания внеклеточного аденозина в биоптатах, бронхоальвеолярном лаваже, крови и конденсате выдыхаемого воздуха больных с хроническими заболеваниями легких. Эффекты внеклеточного аденозина разнообразны и определяются его концентрацией, а также типом рецепторов, с которыми он взаимодействует. Приведены разные точки зрения о провоспалительном и защитном эффектах аденозина при связывании с А2А и А2В рецепторами в условиях острого и хронического воспаления. Реализация провоспалительного эффекта аденозина осуществляется посредством индукции синтеза цитокинов, модулирования функции клеток, вовлеченных в воспалительный процесс. Обсуждается возможная роль внеклеточного аденозина в процессе фиброзирования легочной ткани. Приведены данные о дуализме эффектов аденозина в условиях острой и хронической гипоксии

Ключевые слова: внеклеточный аденозин, рецепторы, болезни легких, гипоксия.

THE ROLE OF ADENOSINE IN THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LUNG DISEASE

Muravlyova L. E., Molotov-Luchanskiy V. B., Kluyev D. A., Ponamareva O. A., Demidchik L. A., Kolesnikova E. A.

Karaganda State Medical University, Republic of Kazakhstan, (10008 Karaganda, Gogol street, 40), muravlev@inbox.ru; vilen53@mail.ru; mythrandir79@mail.ru

In the mini-review the data are shown about the participation of extracellular adenosine in the mechanisms of respiratory diseases development. It has been shown an increase in extracellular adenosine concentration in lung tissue biopsy, bronchoalveolar lavage, blood and exhaled breath condensate of patients with chronic lung disease. The effects of extracellular adenosine are very different and depend on its concentration and the type of receptor, with which it interacts. It is shown the different points of view, devoted to discussion of pro – inflammatory and protective effects after adenosine's binding with A2A and A2B receptors in acute and chronic inflammation. The implementation of pro-inflammatory effect of adenosine is by the induction of cytokine synthesis, modulating the function of cells involved in inflammation. The role of extracellular adenosine in the process of fibrosis of lung tissue is discussed. There are data on the effects of adenosine dualism in acute and chronic hypoxia.

Key words: extracellular adenosine receptors, pulmonary disease, hypoxia.

Введение

В настоящее время активно изучается регуляторная роль внеклеточных пуринов, главным образом аденозина, в норме и при патологии. При действии различных повреждающих факторов из клеток во внеклеточное пространство высвобождается АТФ. АТФ быстро превращается в АМФ при участии внеклеточной эктонуклеотиддифосфорилазы (ecto-nucleotide-diphosphohydrolase, E-NTPDase) 1, более известной как экто-апираза (ecto-apyrase) или CD39. АМФ быстро трансформируется в аденозин при участии экто -5′-нуклеотидазы (ecto-5′-nucleotidase) или CD73 [16]. Внеклеточный аденозин транспортируется

обратно в клетки при участии нуклеозидного транспортера, такого как ENT1 [26]. Аденозин является как аутокринной, так и паракринной сигнальной молекулой и взаимодействует с трансмембранными рецепторами 4 подтипов: A_1R, $A_{2A}R$, $A_{2B}R$, and A_3R (обозначения подтипов рецепторов здесь и ниже по тексту приводятся в транскрипции авторов) [4]. Соотношение этих рецепторов и локализация на мембранах клеток достаточно вариабельна.

С учетом новых данных следует рассматривать патогенез распространенных заболеваний, к числу которых, безусловно, относятся диффузные прогрессирующие болезни легких. В этой связи значительный интерес представляет изучение роли аденозина в механизмах развития и прогрессирования хронической обструктивной болезни легких, идиопатического легочного фиброза, бронхиальной астмы, кистозной гипоплазии легких и др.

Получены фактические данные об увеличении содержания аденозина в бронхоальвеолярном лаваже, крови и конденсате выдыхаемого воздуха больных бронхиальной астмой и другими хроническими заболеваниями легких [1,8]. Также выявлено увеличение содержания аденозина в выдыхаемом воздухе больных хронической обструктивной болезнью легких, причем обнаружена корреляция со степенью повреждения легких [11]. Зафиксировано увеличение концентрации аденозина в биоптатах легких больных бронхиальной астмой [10] и хроническим бронхитом [4]. Получены данные о возросшей активности CD73 и экспрессии $A_{2B}R$ в биопсийном материале, полученном из легких у больных хронической обструктивной болезнью легких и идиопатическим легочным фиброзом, по сравнению с показателями больных с сохранной функцией легких (preserved lung function). В крови больных хроническим обструктивным бронхитом обнаружено снижение активности аденозиндезаминазы, что, по мнению авторов исследования, является важным фактором развития болезни [2]. Результаты об увеличении содержания внеклеточного аденозина, полученные при клинических наблюдениях, подтверждены данными экспериментальных исследований [13].

Spicuzza L. et al. [20] показано, что ингалирование аденозин-5-монофосфата индуцирует бронхоспазм у астматиков, но не у здоровых людей. Высказано мнение, что развитие бронхоспазма связано с высвобождением воспалительных медиаторов из тучных клеток под действием аденозина [20, 16].

Предложены гипотезы участия экзогенного аденозина в прогрессировании патологического процесса в тканях легких у больных хроническим обструктивным бронхитом и идиопатическим легочным фиброзом.

Mohsenin A, Blackburn M. R. предположили, что аденозин участвует в генезе хронического воспаления через высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов

[18] Высказано мнение, что внеклеточный аденозин регулирует баланс между восстановлением легочной ткани и избыточным ремоделированием воздухоносных путей (excessive airway remodeling) [26].

Кроме того, механизм участия аденозина связывают с модулированием функции клеток, вовлеченных в воспалительный процесс: нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов и макрофагов [17].

Caruso M et al. [6] высказано предположение, что аденозин-ассоциированные механизмы вносят гетерогенный вклад в инициацию, персистенцию и прогрессирование воспалительного ответа при хроническом обструктивном бронхите.

Гетерогенность аденозин-ассоциированных механизмов прежде всего определяется субтипом рецептора. Взаимодействие с рецепторами субтипа A2B приводит к высвобождению гистамина, который ведет к сокращению гладкой мускулатуры. Высказана и другая точка зрения, согласно которой стимулирование A2B рецепторов приводит к активации тучных клеток и синтезу провоспалительных цитокинов [24,21]. Именно посредством этого механизма реализуется провоспалительный эффект аденозина. В то же время появились данные об участии A(2B) рецептора как в регуляции воспалительного ответа, так и в процессе репарации [25]. С другой стороны, показано, что при взаимодействии аденозина с рецепторами A2A зафиксировано угнетение синтеза лейкотриенов или молекул адгезии, что свидетельствует о противовоспалительном эффекте аденозина.

В целом, представленные данные указывают на то, что в зависимости от концентрации аденозин может ускорять или уменьшать воспалительный процесс в легких [14, 7,22 26].

Иной точки зрения придерживаются Zhou Y et al. [26]. По их мнению, при остром воспалении легких рецепторы A_{2A} and A_{2B} играют важную противовоспалительную роль и оказывают защитный эффект на ткани, вероятнее всего, за счет ингибирования продукции Th_1 цитокинов и усиления барьерной функции эпителия. При хронических заболеваниях легких рецепторы A_{2B}, A_1 и A_3 вносят вклад в прогрессирование болезни за счет усиления продукции Th_1-цитокинов и активации эффекторных клеток, таких как тучные клетки, макрофаги и фибробласты, что и обеспечивает прогрессирование болезни. Кроме того, отмечаются изменения в уровнях экспрессии ферментов метаболизма аденозина (АДА, CD73), транспортных белков (ENT). В совокупности этот процесс получил название пуринергическое ремоделирование [26].

Сформулированы представления об изменении соотношения количества пуринергических рецепторов разных подтипов. В частности, Varani K et al. показано

увеличение уровней транскриптов для $A_{2A}R$ and A_3R при снижении $A_{2B}R$ у больных хронической обструктивной болезнью легких [4].

Недавние исследования показали, что аденозин играет важную роль в регуляции легочного фиброза. Аденозин способствует дифференциации легочных фибробластов в миофибробласты через активацию $A_{2B}R$ [18]. Активация $A_{2B}R$ способствует продукции фибронектина альвеолярными эпителиальными клетками II типа [19], что в настоящее время рассматривается как один из факторов, индуцирующий фиброзирование легочной ткани. Иными словами, предложено рассматривать $A_{2B}R$ не только как провоспалительный, но и как профиброзный фактор [4].

Не менее значимым фактором, влияющим на изменение внеклеточной концентрации пуриновых нуклеотидов, является гипоксия. При гипоксии установлено повышение концентрации внеклеточного аденозина, причем источником являются различные клетки. Считается, что при острой гипоксии повышение внеклеточной концентрации аденозина является защитным событием, ограничивающим воспалительный процесс. В то же время длительное увеличение концентрации внеклеточного аденозина может усугублять течение патологического процесса [9].

Высказана гипотеза о механизмах устранения негативного влияния повышенного уровня аденозина. При гипоксии активируется транскрипция мРНК, кодирующей синтез эндотелиальной АДА. Синхронно с этим индуцируется образование белка CD26, работающего в комплексе с АДА. Основная функция этого комплекса – деградация внеклеточного аденозина. Но в то же время гипоксия способствует повышению экспрессии эктонуклеотидаз CD39 и CD73 на поверхности клеток, которые координируют образование аденозина из нуклеотидов. Гипоксия также способствует селективной индукции рецепторов аденозина. Третий механизм – репрессия нуклеозидных транспортеров ENT1 and ENT2 [12].

Высказано мнение, что механизм протективного действия аденозина при гипоксии связан со снижением воспаления, индуцированного гипоксией (hypoxia-induced inflammation) [3, 15]. Рецептор A(2B) аденозина (ADORA(2B)) играет ключевую роль в адаптации тканей к гипоксии. Активация рецепторов этого типа требует более высокой концентрации внеклеточного аденозина, чем другие рецепторы. В условиях гипоксии или ишемии, как уже указано ранее, имеет место увеличение концентрации внеклеточного аденозина, достаточного для активации ADORA(2B). Кроме того, появились данные, свидетельствующие об активации ADORA(2B), вызванной «индуцированным гипоксией транскрипционным фактором 1».

В эксперименте на мышах с выключенным (нокаутированным) A2B рецептором проведено исследование провоспалительного эффекта A2B рецептора аденозина в реализации повреждения легких, вызванного ишемией-реперфузией [5;21]. A2B рецептор играет важную роль в легочном воспалении после ишемии-реперфузии за счет стимулирования продукции цитокинов и хемотаксиса нейтрофилов.

В исследованиях [7] на модели блеомицин-индуцированного повреждения легких установлено, что генетическое устранение A(2B)R рецептора приводило к усилению потери барьерной функции легких и увеличению воспаления. Эти результаты подтверждают противовоспалительную функцию этого рецептора на модели легочного поражения. Также получены данные о профибротической роли этого рецептора. A(2B)R-зависимая регуляция продукции IL-6 рассматривается как потенциальный механизм, вовлеченный в уменьшение легочного фиброза.

Анализ приведенных исследований показал перспективность дальнейших исследований участия внеклеточных пуринов в механизмах развития и прогрессирования заболеваний легких. Неоднозначность индуцирующих влияний аденозина требует расширенного научного поиска, по крайней мере, бивалентных молекулярных взаимодействий, обеспечивающих имплементное присутствие аденозина в патогенезе прогрессирующих поражений бронхолегочной системы.

Список литературы

1.Adenosine in exhaled breath condensate in healthy volunteers and in patients with asthma / Huszar E, Vass G, Vizi E, et al. // Eur Respir J. – 2002, 20. – P. 1393–1398

2. Adenosine Deaminase Activity in COPD Patients and Healthy Subjects / Goodarzi M.T. Abdi M., Tavilani H., Nadi E., Rashidi M. // Iran J Allergy Asthma Immunol. – 2010. – Vol. 9, N1. – P 7-12.

3. Aherne C. M., Kewley E. M., Eltzschig H. The resurgence of A2B adenosine receptor signaling // Bochim Biophys Acta. – 2011. – Vol.1808, N5. – P.1329-1339.

4. Alteration of adenosine receptors in patients with chronic obstructive pulmonary disease / Varani K., Caramori G., Vincenzi F., Adcock I., Am J Respir Crit Care Med. – 2006. – Vol.173. – P. 398–406.

5. Attenuation of chronic pulmonary inflammation in A2B adenosine receptor knockout mice / Zaynagetdinov R, Ryzhov S, Goldstein AE et al. // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2010. – Vol. 42, N5. – P.564-571.

6. Caruso M., Holgate S.T., Polosa R. Adenosine signalling in airways // Curr. Opin. Pharmacology. – 2006. – Vol.6, N3. – P.251-256.

7. Distinct roles for the A2B adenosine receptor in acute and chronic stages of bleomycin-induced lung injury / Zhou Y., Schneider D. J., Morschl E. et al.// J Immunol. – 2011. – Vol. 186, N 2. – P.1097-1106.

8. Driver A. G., Kukoly C. A., Ali S., Mustafa S. J. Adenosine in bronchoalveolar lavage fluid in asthma // Am Rev Respir Dis. – 1993, 148. – P. 91–97.

9. Eckle T., Koeppen M., Eltzschig H. K. Role of Extracellular Adenosine in Acute Lung Injury // Physiology. – 2009. – Vol. 24, N 5. – P. 298-306.

10. Elevated expression of adenosine A1 receptor in bronchial biopsy specimens from asthmatic subjects / Brown RA, Clarke GW, Ledbetter CL, et al. //Eur Respir J. – 2008, Vol.31. – P. 311–319.

11. Elevated airway purines in COPD / Esther C. R. Jr., Lazaar A. L., Bordonali E., Qaqish B., Boucher R. C. // Chest. – 2011. – Vol.140, N(4. – P.954-960.

12. Endothelial catabolism of extracellular adenosine during hypoxia: the role of surface adenosine deaminase and CD26 // Eltzschig H. K., Faigle M., Knapp S. et al. //Blood. – 2006. – Vol. 108,N. 5. – P. 1602-1610.

13. Feoktistov I., Biaggioni I. Role of adenosine A(2B) receptors in inflammation // Adv Pharmacol. – 2011. – Vol.61. – P. 115-144.

14. Ham J., Rees D. A. The adenosine a2b receptor: its role in inflammation // Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.– 2008.– Vol.8, N4. – P.244-254.

15. Koeppen M., Eckle T., Eltzschig H. K. Interplay of hypoxia and A2B adenosine receptors in tissue protection // Adv Pharmacol. – 2011. – Vol. 61. – P.145-186.

16. Linden A. Eltzschig Y. K. Role of pulmonary adenosine during hypoxia: extracellular generation, signaling and metabolism by surface adenosine deaminase/CD26 // Expert Opinion on Biological Therapy. – 2007. – Vol. 7, No. 9. – P. 1437-1447.

17. Modulation of innate immunity by adenosine receptor stimulation // Ramakers B. P, Riksen N. P., van der Hoeven J. G, Smits P., Pickkers P. //Shock. – 2011. – Vol.36, N 3. – P. 208-215.

18. Mohsenin A., Blackburn M. R. Adenosine signaling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // Curr Opin Pulm Med. – 2006. – Vol. 12, N1. – P. 54-9.

19.Roman J., Rivera H. N, Roser-Page S., Sitaraman S.V, Ritzenthaler J. D. Adenosine induces fibronectin expression in lung epithelial cells: implications for airway remodeling // Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P.317–325.

20 Spicuzza L. Di Maria G., Polosa R. Adenosine in the airways: implications and applications. //Eur J Pharmacol. – 2006. – Vol. 8, N; 533(1-3). – P. 77-88.

21. Tissue-derived proinflammatory effect of adenosine A2B receptor in lung ischemia-reperfusion injury / Anvari F, Sharma AK, Fernandez LG et al. // Thorac Cardiovasc Surg. – 2010. – Vol.140, N4. – P. 871-877.

22. van den Berge M, Polosa R, Kerstjens H.A, Postma D.S. The role of endogenous and exogenous AMP in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // J Allergy Clin Immunol. – 2004. – Vol.114, N4. – P.737-746.
23. van den Berge M, Hylkema MN, Versluis M, Postma DS. Role of adenosine receptors in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: recent developments // Drugs R D. – 2007. – Vol.8, N 1. – P.13-23.
24.Vass G., Horváth I. Adenosine and adenosine receptors in the pathomechanism and treatment of respiratory diseases //Curr Med Chem. – 2008. – Vol.15, N9. – P. 917-922.
25.Zhong H., Belardinelli L., Maa T., Zeng D. Synergy between A2B adenosine receptors and hypoxia in activating human lung fibroblasts // Am J Respir Cell Mol Biol. – 2005. – Vol. 32. – P. 2–8.
26. Zhou Y., Schneider D. J., Blackburn M. R. Adenosine signaling and the regulation of chronic lung disease // Pharmacol Ther. – 2009. – Vol.123, Issue 1. – P. 105–116.

Рецензенты:

Култанов Берикбай Жукенович, доктор биологических наук, профессор, зав. кафедрой молекулярной биологии и медицинской генетики Карагандинского государственного медицинского университета, г. Караганда.

Койков Виталий Викторович, доктор медицинских наук, руководитель Центра научных исследований, экспертизы и развития инновационной деятельности в здравоохранении РГП «Республиканский Центр развития здравоохранения Министерства здравоохранения», г. Астана.