

J Clin Nutr. (2010). 64(1). 16-22. doi: 10.1038/ejcn.2009.68.

24. Califf R.M. Insulin resistance: a global epidemic in need of effective therapies / R.M. Califf // Eur Heart J SupplementP. - 2003. - Vol. 5 - P. 13-18.

25. Effect of pioglitazone on insulin secretion

in patients with both impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance / M. Gonzalez-Ortiz, E. Hernandez-Salazar, A.M. KamRamos, E. Martinez-Abundis // Diabetes ReP.Clin. Pract. - 2007. - Vol. 75. - P. 115-118.

26. Somatic symptoms and psychiatric disorder: an international primary care study/ J. Simon,

Y. Lecrubier, T.B. Ustun //Rev. Contemp. Pharmacotherapy. - 2009. - P. 279-285.

28. The metabolic syndrome and associated lifestyle factors among South Korean adults / HS Park, SW Oh, SI Cho, WH Choi, YP Kim //Int J Epidemiol. -2004. -33 (2). - 328-336.

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.29

УДК 616.248:616.43-085

Н.У. Чамсутдинов, А.А. Гусейнов, Д.Н. Абдулманапова

ЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОНТРОЛЯ БРОНХОВ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Проведен анализ работ, опубликованных по результатам исследований зарубежных и отечественных авторов о роли легочной нейроэндокринной системы в функционировании бронхов. Приведены современные представления об эндокринных механизмах контроля бронхов у пациентов с бронхиальной астмой. Дана краткая характеристика провоспалительных и противовоспалительных пептидных субстанций, вырабатывающихся в бронхолегочной системе. Указаны возможности использования некоторых пептидных субстанций в качестве лекарственных средств в лечении пациентов с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: провоспалительные пептиды, противовоспалительные пептиды, бронхолегочная система, бронхиальная астма.

The analysis of works published according to the results of studies by foreign and domestic authors on the role of the pulmonary neuroendocrine system in the functioning of the bronchi is carried out. Modern ideas about the endocrine mechanisms of bronchial control in patients with bronchial asthma are presented. A brief description of pro-inflammatory and anti-inflammatory peptide substances produced in the bronchopulmonary system is given. The possibilities of using some peptide substances as drugs in the treatment of patients with bronchial asthma are indicated.

Keywords: pro-inflammatory peptides, anti-inflammatory peptides, bronchopulmonary system, bronchial asthma.

Введение. Согласно определению GINA (2018), бронхиальная астма (БА) – это гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей и наличием респираторных симптомов (свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди, кашель), которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей [16]. При этом в литературе подробно описаны нейрогенные и иммунные механизмы развития БА, в то же время роль эндокринной системы в развитии этого заболевания изучена недостаточно.

Активное изучение роли эндокринной системы в развитии заболеваний легких, в том числе и бронхообструктивных, началось в конце XX века. Толчком для активного их изучения в пульмонологии явилось подтверждение рядом ученых влияния гастроинтестинальных пептидов, выявленных

ранее в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), на бронхолегочную систему (БЛС) [1]. Позднее эндокринные клетки, секретирующие аналогичные пептиды, были обнаружены и в БЛС. Одними из первых были выявлены клетки Клара и Кульчицкого. К началу XXI века в БЛС было выявлено большое количество эндокринно-активных клеток, синтезирующих пептиды аналогичные гастроинтестинальным пептидам: семейство тахикининов, брадикинин, пептид родственного гену кальцитонина (ПРГК), бомбезины, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), пептид-гистидин-метионин (ПГМ), адреномедуллин, нейропептид «У» и др. Было установлено, что влияние пептидных субстанций на функционирование легких осуществляется посредством рецепторов, расположенных повсеместно в БЛС [12, 22, 23]. Их функциональная активность проявлялась при блокаде парасимпатической и симпатической нервных систем, в связи с чем была выделена неадренергическая и нехолинергическая, т.е. пептидергическая система функционирования легких.

Позднее было доказано, что свойством секретировать пептиды обладают также некоторые иммунокомпетентные клетки (тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и лимфоциты), а также нейроны [22]. Было обнаружено наличие рецепторов к нейро-

пептидам на поверхности клеточных мембран иммунокомпетентных клеток, а также в нейронах [12]. Установлено, что нейропептиды, воздействуя через различные типы рецепторов, могут приводить к различным фармакологическим эффектам, т.е. обладают разнонаправленной фармакологической активностью. Последнее явилось теоретическим обоснованием для более углубленного изучения про- и противовоспалительного влияния различных пептидных субстанций на БЛС в эксперименте на животных и у пациентов с БА. Было установлено, что провоспалительным действием на бронхи обладают: семейство тахикининов (субстанция Р, нейрокинины, хемокинин-1), брадикинин, ПРГК, эндотелин-1, бомбезины, ганины. К противовоспалительным пептидам были отнесены: ВИП, нейропептид «У», нейропептидный гипофизарный аденилатциклаза-активирующий полипептид-38 (НГА-АП-38), ПГМ, адреномедуллин, предсердный натрийуретический пептид (ПНП).

Провоспалительные пептиды и их роль в развитии воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей

Активное участие в развитии воспалительных процессов во многих органах, в том числе ЖКТ и БЛС играют тахикинины [23, 29, 30]. Они вырабатываются в центральной нервной си-

Дагестанский ГМУ, г. Махачкала: **ЧАМСУТДИНОВ Наби Уматович** – д.м.н., проф., зав. кафедрой, nauchdoc60@mail.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3124-0272>, **ГУСЕЙНОВ Али Ажубович** – д.м.н., доцент, проф. ajob@inbox.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1829-9077>, **АБДУЛМАНАПОВА Джарият Набиевна** – к.м.н., доцент, ассистент кафедры, nauchdoc60@mail.ru, ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9986-8840>

стеме и периферических тканях, в том числе и в БЛС синтезируются в БЛС эпителиальными клетками слизистой оболочки бронхов, эндотелиальными клетками, эндокринными и эндокринно-активными иммунокомпетентными клетками собственной пластинки слизистой оболочки бронхов (тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, макрофаги), клетками гладкой мускулатуры бронхов, нейронами. Установлено, что БЛС пациентов с БА более чувствительна к тахикининам, чем БЛС здоровых лиц [22].

Тахикинины воздействуют посредством нейрокининовых рецепторов: NK1 (субстанция Р), NK2 (нейрокинин-А, нейрокинин В) и NK3. Тахикинины имеют важное значение в регуляции пептидергических механизмов астмы и являются на сегодняшний день наиболее изучаемыми нейропептидами в пульмонологии.

Аллергическая сенсibilизация дыхательных путей морских свинок приводит к индукции тахикининов (субстанции Р, нейрокина А) и пептида, родственного гену кальцитонина (ПРГК), сенсорными нейронами, что является одним из патогенетических механизмов развития воспаления в бронхах и бронхообструкции [30]. Посредством NK1-рецепторов тахикинины приводят к развитию мощного воспаления в слизистой оболочке бронхов, вызывая вазодилатацию, увеличение сосудистой проницаемости, гиперсекрецию, стимуляцию тучных клеток, лимфоцитов, а также хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов, а посредством NK2 рецепторов вызывают бронхоспазм. Бронхиальная гиперреактивность (БГР) развивается вследствие выделения тахикининов из капсаицин-чувствительных центростремительных нервов, осуществляющихся посредством NK1/NK2-рецепторов [30].

Наиболее изучена из семейства тахикининов субстанция Р, которая была открыта в 1931 г. Кодируется субстанция Р геном препратахикина-А и экспрессируется преимущественно в чувствительных к капсаицину сенсорных нейронах. Рецепторы, посредством которых функционирует субстанция Р, были обнаружены в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов, гладких мышцах бронхов рядом с кровеносными сосудами, в ганглиях и нервных пучках подслизистой оболочки. В подслизистых железах и альвеолярных перегородках они отсутствуют [12].

Активно синтезируется субстанция Р при различных иммунных воспали-

тельных процессах в бронхах. Установлено, что содержание субстанции Р увеличивается в сыворотке крови, мокроте, бронхоальвеолярном лаваже, эндокринных и эндокринно-активных клетках БЛС и сенсорных нейронах больных БА [5, 22, 27]. Последнее предполагает непосредственное участие субстанции Р в развитии воспалительного процесса в бронхиальной стенке. Субстанция Р, воздействуя на сосуды, вызывает их дилатацию, воздействуя на бокаловидные клетки дыхательных путей и подслизистые – гиперсекрецию и стимуляцию мукоциллиарного клиренса, воздействуя на гладкую мускулатуру бронхов – бронхоспазм. Субстанция Р активизирует воспаление бронхов посредством активации иммунокомпетентных клеток (тучные клетки, эозинофилы, нейтрофилы, лимфоциты, моноциты, макрофаги), хемотаксиса лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов, а также дегрануляции клеток-мишеней аллергии, преимущественно тучных клеток [5, 22, 23].

Активно изучаемый в последние годы нейрокинин-А является продуктом гена препратахинина-А. Так же, как и субстанция Р, синтезируется иммунными, воспалительными, эндотелиальными и эпителиальными клетками, а также клетками гладких мышц бронхов при различных иммунных воспалительных процессах в бронхах. Участвует в активации иммунокомпетентных клеток, пролонгируя этим воспалительный процесс в бронхах [22]. Отмечается увеличение его содержания в сенсорных нейронах, а также в эндокринных и эндокринно-активных клетках БЛС пациентов с БА. Вызывает сокращение гладких мышц, главным образом в БЛС и ЖКТ [13, 23, 31].

У пациентов с астмой физическое усилие собирали индуцированную физической нагрузкой мокроту в начале и через 30 мин после физической нагрузки. В индуцированной мокроте определяли секретируемый муцин 5АС, эйкозаноиды, цистеиниловые лейкотриены, 15S-гидроксиэтилсатетраеновую кислоту и тахикинины (нейрокинин-А, субстанция Р). При этом отмечалось двукратное увеличение в индуцированной мокроте пациентов с БА физического усилия муцина 5АС, а также тахикининов: нейрокинина А и субстанции Р. Авторами предполагается, что высвобождение муцина 5АС после физической нагрузки может происходить через связанную с цистеиниловыми лейкотриенами активацию сенсорных нервов дыхательных путей,

с выбросом тахикининов и развитием бронхообструкции. Патогенез индуцированной физической нагрузкой бронхообструкции включает в себя выброс медиаторов (в том числе тахикининов) в ответ на физическую нагрузку. Однако механизм, который препятствует обструкции воздушного потока во время физической нагрузки, не полностью понят [28].

Доказано также бронхоконстриктивное действие нейрокина-В. Получен этот пептид из гена препратахикина-В и воздействует посредством NK3-рецепторов. Нейрокинин-В и NK3-рецепторы преимущественно встречаются в центральной нервной системе, а также на периферии, главным образом в дыхательных путях и ЖКТ [19, 23].

Среди провоспалительных нейропептидов в последние годы активно изучается пептид семейств тахикининов – хемокинин-1, который, как и субстанция Р, взаимодействует посредством NK1 рецепторов. Синтезируется он преимущественно лейкоцитами, а также иммунокомпетентными клетками слизистой оболочки бронхов, в том числе макрофагами, и вызывает у людей сокращение бронхов. Установлено, что у экспериментальных мышей он генерируется активированными аллергенами тучными клетками и способствует экспериментальному хроническому аллергическому воспалению дыхательных путей [34]. Индуцированное хемокинином-1 сокращение бронхов может быть в основном связано с рецепторами NK2 у людей и с рецепторами NK1 у морской свинки [15]. Хемокинин-1 в 800 раз мощнее влияет на бронхи людей, чем нейрокинин-А [22]. Установлено, что хемокинин-1 повышается у пациентов с БА и вызывает дегрануляцию тучных клеток, иммунный воспалительный процесс в слизистой оболочке бронхов и бронхоспазм [34].

Как видно, из представленных данных литературы, тахикинины рассматриваются как возможные посредники астмы, а антагонисты тахикининовых рецепторов могут рассматриваться как новый класс лекарственных средств в лечении пациентов БА [13, 23]. К примеру, установлено, что бронхоспазм, индуцированный ингаляцией нейрокинина-А у пациентов с БА, блокируется двойным антагонистом NK1/NK2 рецепторов тахикина DNK333 [13] и антагонистом NK2-рецепторов тахикина MEN11420 (nepadutant) [32]. Доказано, что двойные антагонисты NK1/NK2-рецепторов (DNK-333,

AVE-5883 и MEN11420) обладают свойством ослаблять бронхиальную гиперчувствительность (БГЧ) [13, 14, 32].

Антагонист NK2-рецепторов SR 48968 (саредутант) также предотвращает бронхоконстрикцию, вызванную нейрокинином-А у пациентов с БА [5]. Антагонист NK2-рецепторов SR 144190 селективно ингибирует связывание нейрокина А с рецепторами NK2 у людей и разных видов животных. Он предотвращал БГЧ у морских свинок, вызываемую лимонной кислотой к ацетилхолину [6].

Антагонист NK3-рецепторов осанетант (SR142801) снижает уровень TNF- α и интерлейкина-6, а также активность матричной металлопротеиназы-9 в воспалении дыхательных путей, вызванных эндотоксином мыши. Отмечена высокая противовоспалительная активность при воспалении дыхательных путей комбинации антагониста рецептора NK1 SR140333 и NK2- SR48968 [9].

Бронхоконстриктивный эффект хемокина-1 блокируется антагонистом NK2-рецептора SR 48968, в то время как антагонист NK1-рецептора SR 140333 лишь слабо снижал эффекты хемокина-1 [22].

Тройной антагонист NK1/NK2/NK3-рецептора CS-003 снижал БГР и бронхоконстрикцию, вызванную нейрокинином-А у пациентов БА [31].

Представленные данные являются убедительным доказательством ингибирования бронхоконстрикции селективными антагонистами рецепторов тахикина у пациентов с БА и открывают широкие перспективы их применения.

Изучена также роль нонапептида брадикинина в развитии воспаления. Установлено, что он является одним из медиаторов воспаления при БА. Содержание его увеличивается в бронхоальвеолярном лаваже пациентов с БА. Брадикинин влияет на сосудистый тонус и проницаемость, вызывает гиперсекрецию и сокращает гладкую мускулатуру бронхов посредством холинэргических механизмов. Активируя фибробласты, принимает непосредственное участие в ремоделировании бронхов. Доказано, что антагонисты NK2 (SR48968) и NK3-рецепторов (SR142801 или SB223412) подавляют кашель, вызванный брадикинином у морских свинок [25].

К провоспалительным пептидам относится и ПРГК. Основными источниками ПРГК в дыхательных путях, как полагают, являются немиелинизированные

и тонкомиелиновые сенсорные нервные волокна и нейроэндокринные клетки. Рецепторы ПРГК так же, как и субстанции Р, обнаружены в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов, рядом с кровеносными сосудами, а также в ганглиях и нервных пучках подслизистой оболочки [12]. В собственной пластинке слизистой оболочки бронхов ПРГК локализуется преимущественно на CD3 + / CD4 + и CD68 + клетках [4]. В гладких мышцах бронхов в отличие от субстанции Р определяется очень мало рецепторов ПРГК, а в железах и альвеолярных перегородках рецепторы их отсутствуют [12].

Установлено, что содержание ПРГК увеличивается в бронхоальвеолярном лаваже, мокроте, пептидергических нервах и сенсорных нейронах нижних дыхательных путей пациентов БА [27]. ПРГК может способствовать поздним фазам астматических реакций после провокации респираторными аллергенами [5]. Указанный пептид усиливает действие субстанции Р, вызывает мощную вазодилатацию, гиперсекрецию, отек СО бронхов и спазм гладкой мускулатуры бронхов, более выраженный, чем у субстанции Р. Кроме того, он способствует выбросу медиаторов воспаления, в том числе и гистамина из тучных клеток, что усиливает воспалительную реакцию бронхов и бронхоспазм. Установлено, что при этом спазм бронхов не блокируется антагонистами гистамина, ацетилхолина и лейкотриена [4].

Эндотелин-1 относится к пептидам, обладающим провоспалительным, профибротическим, бронхо- и вазоконстриктивным действиями. Играет важную роль в развитии воспаления дыхательных путей и их ремоделирования при астме [17].

Бомбезины синтезируются нервной системой, а также различными типами нейроэндокринных клеток, в том числе легочными. В легких бомбезины способствуют дифференцировке эпителиальных клеток и играют важную роль в модуляции физиологии дыхательных путей. Вызывают гиперсекрецию слизи и выраженную бронхообструкцию и являются одним из основных медиаторов воспаления у пациентов с БА. Бронхоспазм развивается вследствие прямого воздействия бомбезина на рецепторы гладкой мускулатуры бронхов. При этом на обструкцию бронхов, вызванную бомбезином, не влияют атропин, гексаметоний, пропранолол, трипролидин, метисергид, Ro 19-3704 [10].

В последние годы оживился интерес к гранинам, преимущественно к хромогранину А и В. Исследование сывороточных гранинов сегодня используется для диагностики опухолей легких. Появились сообщения некоторых исследователей о повышении хромогранина А у больных с бронхообструктивными заболеваниями, в том числе и с БА. Изучена взаимосвязь между количеством сывороточного хромогранина А, курением, респираторными симптомами и показателями спирометрии. Проводились исследования у курильщиков с нормальной функцией легких и с обструкцией бронхов. При этом высокие цифры сывороточного хромогранина А выявлялись у курильщиков с обструкцией бронхов, подтвержденной спирометрически, в отличие от курильщиков с нормальной спирограммой. При этом повышение хромогранина А коррелировало со степенью обструкции бронхов. Последнее, по мнению авторов, предполагает нейроэндокринную активацию при воспалительных и ремоделирующих процессах в легких [18].

Роль противовоспалительных пептидов в функционировании бронхолегочной системы

Среди противовоспалительных пептидов наиболее изучен ВИП, который вызывает вазодилатацию, обладает выраженным бронхорасширяющим действием, положительно влияет на бронхиальную секрецию и мукоцилиарный клиренс. Бронходилатационная активность последнего превышает в 100 раз активность изопроterenолола. Доказано, что ВИП обладает мощным противовоспалительным эффектом и ингибирует миграцию эозинофилов [5, 11]. Выявляется в кишечнике, в центральной и периферической нервной системе, сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой и иммунной системах, а также в щитовидной железе. Рецепторы ВИП выявлены в гладкой мускулатуре легочных сосудов, крупных бронхов, на поверхности эпителиальных и железистых клеток и практически отсутствуют в бронхах мелкого калибра. С последним связано отсутствие его влияния на их тонус. Присутствуют их рецепторы также в нервных волокнах нормальных легких [8, 11].

С целью определения ВИП в легких у пациентов с БА исследовалась легочная ткань, полученная при аутопсии и лобэктомии у 5 пациентов с БА и 9 - без БА. Проводились иммуногистохимическое окрашивание ткани легкого на предмет выявления ВИП и гистологическое исследование не менее 80 участков ткани легкого каждого паци-

ента. ВИП выявлялся в более чем в 92% участков из легких пациентов без БА. Ни в одном из 468 участков ткани легкого пациентов с БА он обнаружен не был. Отмечалось значительное уменьшение количества ВИП в нервах, в ткани из легких у всех пациентов с БА. По мнению авторов, у пациентов с БА происходит потеря ВИП из легочных нервных волокон. В то же время неясно, является ли эта потеря причиной или результатом БА [2].

Рядом авторов установлено, что IL-5, который является ключевым цитокином БА, действует непосредственно на ноцицепторы дыхательных путей и вызывает высвобождение ВИП. ВИП в свою очередь стимулирует CD4+ лимфоциты, приводящие к Th2-ответу и аллергическому воспалению бронхов. Предполагается, что ноцицепторы усиливают патологические адаптивные иммунные ответы [29].

Установлено, что иммунокомпетентные клетки, участвующие в развитии воспаления в слизистой оболочке бронхов (эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы), обладают способностью высвобождать пептидные вещества, которые блокируют секрецию ВИП [11]. Некоторые авторы предполагают, что у пациентов с БА активные пептидазы, высвобождаемая в БЛС, приводят к разрушению некоторых пептидов, в том числе и ВИП. Доказано также, что стойкая респираторно-синтициальная инфекция вызывает значительные изменения в пептидергической иннервации дыхательных путей, а именно у этой категории пациентов уменьшались ВИП-реактивные нервные волокна [27].

ВИП может рассматриваться как новый антиастматический препарат вследствие его бронходилатирующей активности, вазодилатации и иммуномодулирующего и противовоспалительного действий [9, 11]. При системном введении ВИП имеет и свои недостатки, такие как гипотония, снижение ЧСС. Были попытки использования ВИП в качестве лекарственного средства у пациентов с БА, однако единственный и серьезный его недостаток, сдерживающий его применение у этих пациентов, — это очень короткий период его полувыведения после внутривенного введения [9]. Указанные эффекты пептида сводятся к минимуму при ингаляционном его введении. Разработка высокоактивных аналогов ВИП и систем их доставки в дыхательные пути является перспективным направлением фармакотерапии бронхообструктивных заболеваний, в том

числе и БА. Подтверждением последнего является успешное применение ингаляционного введения порошкового производного ВИП - [Arg 15, 20, 21, Leu17] - VIP-GRR (IK312532). Препарат показал свою высокую противовоспалительную эффективность на бронхи в эксперименте [8].

НГААП-38 так же, как и ВИП, обладает противовоспалительным и бронходилатирующим эффектами. Эффекты его опосредуются тремя рецепторами, связанными с G-белком: PAC1R, VPAC1 и VPAC2, которые имеют сходство с ВИП. НГААП-38 и его рецепторы имеются в центральной нервной системе и в периферических органах, включая эндокринную систему (надпочечники, поджелудочная железа, яичники, яички), ЖКТ, БЛС, сердечно-сосудистую систему, мочевыделительную систему, а также иммунокомпетентные клетки [21]. В БЛС он локализован в нервных волокнах, иннервирующих легкие. НГААП высвобождается из периферических нервных окончаний при нейрогенном воспалении. Играет важную роль в функционировании легких. Является мощным бронходилататором и вызывает выраженную дилатацию легочных сосудов. Играет роль регулятора дыхания с катехоламинергической системой в продолговатом мозге [21]. Установлено, что НГААП-38 уменьшает высвобождение воспалительных нейропептидов из нервных окончаний. Агонисты НГААП-38 также могут рассматриваться как возможные лекарственные средства для лечения астмы.

Изучалось влияние ПГМ на БЛС. Оно напоминает действие ВИП. Однако бронходилатирующая активность его выше в несколько раз, чем у ВИП, вазодилатационная — несколько слабее. Более выражена у него и секреторная функция. Этот пептид также может рассматриваться как лекарственное средство для лечения БА.

Нейропептид "Y" был впервые выделен из гипоталамуса свиньи в 1982 г. Аномальная регуляция его связана с развитием широкого спектра заболеваний, включая ожирение, гипертонию, атеросклероз, эпилепсию, нарушения обмена веществ, многих раковых заболеваний [26]. В конце XX века начал широко изучаться в пульмонологии. Синтезируется как в периферической, так и в центральной нервной системах. Содержание нейропептида «Y» увеличивается в пептидергических нервах нижних дыхательных путей и сенсорных нейронах. В гладкой мускулатуре бронхов количе-

ство их уменьшается. Влияние нейропептида "Y" тесно связано с симпатической нервной системой. У пациентов БА выявлялось увеличение в сыворотке крови адреналина, норадреналина и нейропептида "Y". По всей видимости, указанный пептид, имеющий нейрональное происхождение, приводит к выбросу вазопрессоров, что сопровождается вазоконстрикцией и бронходилатацией. Он играет важную роль в регуляции кровотока в дыхательных путях, сокращении гладких мышц и модуляции иммунного ответа. Содержание его увеличивается в дыхательных путях пациентов БА. По мнению авторов, нейропептид «Y» может участвовать в регуляции цитокинов и клеточной активности иммунных клеток при астме. В то же время остается не ясным, является ли такое его увеличение защитным или компенсаторным механизмом [24]. Хотя некоторые авторы предполагают защитную роль пептида у пациентов с БА. Снижение его количества способствует гиперсекреции слизи у пациентов БА. Содержание нейропептида «Y» увеличивается и в бронхоальвеолярном лаваже. Отмечалось увеличение содержания нейропептида «Y» в сыворотке крови у экспериментально аллергизированных мышей. У этих же мышей выявлялась воспалительная реакция дыхательных путей, что подтверждалось увеличением содержания в бронхоальвеолярном лаваже нейтрофилов и эозинофилов. Отмечалась прямая сильная корреляционная связь между содержанием нейропептида «Y» в сыворотке крови и увеличением в бронхоальвеолярном лаваже экспериментальных мышей нейтрофилов и эозинофилов. Повышение уровня нейропептида «Y» в периферической крови авторы связывают с усилением воспаления дыхательных путей у аллергизированных мышей [20].

В последние годы изучается роль ПНП. Рецепторы его обнаружены в легочной ткани, экспрессируются пневмоцитами II типа. Концентрация его в плазме крови увеличивается при тяжелых обострениях астмы. Внутривенное его введение экспериментальным животным значительно снижал спазм бронхов, спровоцированный ингаляционным введением гистамина. Было доказано, что ПНП обладает мощным бронхорасширяющим действием. Недостатком этого пептида является короткий период полураспада, в связи с чем рассматриваются возможности ингаляционного введения ПНП с целью бронхо-

дилатации и бронхопротекции [7, 33].

Адреномедуллин выделен в 1993 г. из клеток феохромоцитомы человека. Относится к семейству ПРГК и является эффективным вазоактивным пептидом. Выявляется в крови, сердце, кровеносных сосудах, легких, почках, эндокринных железах, спинномозговой жидкости. Основными свойствами его являются: вазодилатация, диуретический и натрийуретический эффекты, положительный инотропный эффект, ингибирование апоптоза эндотелиальных клеток, индукция ангиогенеза, ингибирование апоптоза кардиомиоцитов, подавление образования альдостерона, противовоспалительное действие и антиоксидантная активность. Физиологические эффекты адреномедуллина опосредованы участием рецепторов 1 типа - ПРГК. Количество пептида повышается во время приступа БА. Пептид также действует как бронходилататор. Изучалось влияние адреномедуллина на бронхоконстрикцию, индуцированную гистамином и/или ацетилхолином, у анестезированных морских свинок *in vivo*. При этом пептид ингибировал бронхоконстрикцию, вызванную ацетилхолином и индуцировал длительный бронходилатационный ответ [3].

Заключение. Как показывают приведенные данные литературы, связь между нервной, эндокринной и иммунной системами осуществляется посредством нейропептидов [22]. Классическое определение нейропептидов в последние годы было изменено, поскольку они не производятся исключительно нейронами, а синтезируются также эндокринными и иммунокомпетентными клетками. Они рассматриваются как нейроэндокринные иммунные модуляторы и играют важную роль в работе общей нейроиммуноэндокринной системы [23]. Таким образом, открытия последних лет позволяют выделять нейроиммуноэндокринные механизмы развития БА, т.е. объединить нейрогенные, иммунные и эндокринные механизмы в одно целое.

Многие пептидные субстанции в экспериментах на животных доказали свое противовоспалительное и бронходилатационное действие. Это позволяет рассматривать их как возможные лекарственные средства для лечения БА. Ряд провоспалительных пептидов приводят к активации воспалительного процесса в бронхах и бронхообструкции посредством воздействия через различные рецепторы. Поиск антагонистов, действующих на эти рецепторы, является новым направлением

противовоспалительной и бронхорасширяющей терапии БА.

Известно, что многие противовоспалительные нейропептиды уменьшают воспалительную реакцию путем снижения воспалительных и регуляции противовоспалительных медиаторов. Рецепторы противовоспалительных нейропептидов также могут быть многообещающими мишенями в лечении БА [23].

Порой противоречивые, но обнадеживающие данные о возможности применения пептидов в качестве лекарственных препаратов в пульмонологии открывают широкие горизонты в лечении пациентов с бронхообструктивными заболеваниями легких, в том числе и БА.

Литература

1. Чамсутдинов Н.У. Оценка состояния иммунной и эндокринной систем желудочно-кишечного тракта у пациентов с бронхиальной астмой / Н.У. Чамсутдинов, Д.Н. Абдулманапова // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. - 2018. - №27(2). - С. 5-12.
2. Chamsutdinov N.U. Assessment of the immune and endocrine systems of the gastrointestinal tract in patients with bronchial asthma / N.U. Chamsutdinov, D.N. Abdulmanapova // Bulletin of the Dagestan State Medical Academy. - 2018. - №27(2). - P.5-12.
3. Absence of immunoreactive vasoactive intestinal polypeptide in tissue from the lungs of patients with asthma / S. Ollerenshaw, D. Jarvis, A. Woolcock [et al.]. URL: <http://www.biomedsearch.com/nih/Absence-immunoreactive-vasoactive-intestinal-polypeptide/2610738.html> (access date: 02.11.2018). DOI: 10.1056/nejm198905113201904.
4. Airway expression of calcitonin gene-related peptide in T-cell peptide-induced late asthmatic reactions in atopics / A.B. Kay, F.R. Ali, L.G. Heaney [et al.]. // Allergy. - 2007. - Vol. 62, №5. - P.495-503. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2007.01342.x.
5. Atanasova K.R. Neuropeptides in asthma, chronic obstructive pulmonary disease and cystic fibrosis / K.R. Atanasova, L.R. Reznikov // Respiratory Research. - 2018. - Vol. 19. URL: <https://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-018-0846-4> (access date: 25.10.2018). DOI: 10.1186/s12931-018-0846-4.
6. Biochemical and pharmacological activities of SR 144190, a new potent non-peptide tachykinin NK2 receptor antagonist / X. Emonds-Alit, C. Advenier, C. Cognon [et al.]. URL: [https://www.neuropeptidesjournal.com/article/S0143-4179\(97\)90039-1/pdf](https://www.neuropeptidesjournal.com/article/S0143-4179(97)90039-1/pdf) (access date: 12.10.2018). DOI: 10.1016/S0143-4179(97)90039-1.
7. Brain natriuretic peptide: Much more than a biomarker / L. Calzetta, A. Orlandi, C. Page // International Journal of Cardiology. - 2016. - Vol. 221. - P.1031-1038. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.109.
8. Chemical synthesis and formulation de-

sign of a PEGylated vasoactive intestinal peptide derivative with improved metabolic stability / S. Onoue, T. Matsu, M. Kato [et al.]. // European Journal of Pharmaceutical Sciences. - 2013. - Vol. 49, №3. - P. 382-389. DOI: 10.1016/j.ejps.2013.04.009.

9. Conjugated alpha-alumina nanoparticle with vasoactive intestinal peptide as a Nano-drug in treatment of allergic asthma in mice / S.S. Athari, Z. Pourpak, G. Folkerts [et al.]. // European Journal of Pharmacology. - 2016. - Vol. 791. - P. 811-820. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.10.014.

10. Contractile effect of bombesin on Guinea pig lung in vitro: involvement of gastrin-releasing peptide-prefering receptors / E. Lach, E.B. Haddad, J.P. Gies. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8381599> (access date: 17.10.2018). DOI: 10.1152/ajplung.1993.264.1.180.

11. Delgado M. Vasoactive intestinal peptide: a neuropeptide with pleiotropic immune functions / M. Delgado, D. Ganea // Amino Acids. - 2013. - Vol. 45, №1. - P. 25-39. DOI: 10.1007/s00726-011-1184-8.

12. Distribution of Substance P-Immunoreactive and Calcitonin gene-related peptide-immunoreactive nerves in normal human lungs / T. Komatsu, M. Yamamoto, K. Shimokata [et al.]. URL: <https://www.karger.com/Article/Abstract/235449> (access date: 06.11.2018). DOI: 10.1159/000235449.

13. Dual tachykinin NK1/NK2 antagonist DNK333 inhibits neurokinin A-induced bronchoconstriction in asthma patients / G.F. Joos, W. Vincken, R. Louis [et al.]. URL: <http://erj.ersjournals.com/content/23/1/76>. (access date: 07.11.2018). DOI: 10.1183/09031936.03.00101902.

14. Effect of an NK1/NK2 receptor antagonist on airway responses and inflammation to allergen in asthma / J.D. Boot, S. de Haas, S. Tarasevych [et al.]. URL: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200608-1186OC> (access date: 18.10.2018). DOI: 10.1164/rccm.200608-1186OC.

15. Expression and function of human hemokinin-1 in human and guinea pig airways / S. Grasin-Delye, E. Naline, A. Buenestado [et al.]. // Respiratory Research. - 2010. - Vol. 11, №1. URL: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-11-139> (access date: 01.10.2018). DOI: 10.1186/1465-9921-11-139.

16. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2018. 160 p. URL: <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/> (access date: 25.09.2018).

17. Goldie R.G. A possible mediator role for endothelin-1 in respiratory disease / R.G. Goldie, L.B. Fernandes. URL: <http://www.biomedsearch.com/nih/possible-mediator-role-endothelin-1/10949880.html> (access date: 11.10.2018).

18. Increased serum levels of chromogranin A in male smokers with airway obstruction / S. Sorhaug, A. Langhammer, H.L. Waldum [et al.]. URL: <http://erj.ersjournals.com/content/28/3/542> (access date: 28.10.2018). DOI: 10.1183/09031936.06.00092205.

19. Interactions of tachykinin receptor antagonists with lipopolysaccharide-induced airway inflammation in mice / M. Veron, I. Gue-non, S. Nenan [et al.]. URL: <http://booksc.org/book/9325352/b370ea> (access date: 24.10.2018). DOI: 10.1111/j.1440-1681.2004.04061.x.

20. Lu Y. An association between neuropeptide Y levels and leukocyte subsets in stress-exacerbated asthmatic mice / Y. Lu, R.C. Ho // Neuropeptides. - 2016. - Vol. 57. - P. 53-58. DOI: 10.1016/j.npep.2015.11.091.

21. Multifaces of Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP): From Neuroprotection and Energy Homeostasis to Re-

spiratory and Cardiovascular Systems / A. Diané, G.W. Payne, S.L. Gray // Journal of Metabolic Syndrome. – 2014. – Vol. 3(4). URL: <http://www.omicsonline.org/open-access/multifaces-of-pituitary-adenylate-cyclaseactivating-polypeptide-pap-cap-2167-0943.1000162.pdf> (access date: 30.09.2018). DOI: 10.4172/2167-0943.1000162.

22. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases / D.A. Groneberg, D. Quarcoo, N. Frossard [et al.] URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1398-9995.2004.00665.x> (access date: 29.10.2018). DOI: 10.1111/j.1398-9995.2004.00665.x.

23. Neuropeptide receptors as potential drug targets in the treatment of inflammatory conditions / E. Pinter, G. Pozsgai, Z. Hajna [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2014. – Vol. 77, №1. – P. 5–20. DOI: 10.1111/bcp.12097.

24. NPY and NPY receptors in airway structural and inflammatory cells in allergic asthma / T.O. Makinde, R. Steininger, D.K. Agrawal // Experimental and Molecular Pathology. – 2013. – Vol. 94, №1. – P. 45–50. DOI: 10.1016/j.yexmp.2012.05.009.

25. Pharmacology of Bradykinin-Evoked Coughing in Guinea Pigs / M.M. Hewitt, G. Adams, S.B. Mazzone [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2016. – Vol. 357, №3. – P. 620–628. DOI: 10.1124/jpet.115.230383.

26. Promising Therapeutic Target for Metabolic Diseases: Neuropeptide Y Receptors in Humans / M. Yi, H. Li, Z. Wu [et al.] // Cellular Physiology and Biochemistry. – 2018. – Vol. 45, №1. – P. 88–107. DOI: 10.1159/000486225.

27. Pulmonary peptidergic innervation remodeling and development of airway hyperresponsiveness induced by RSV persistent infection / Y.R. Tan, T. Yang, S.P. Liu [et al.] // Peptides. – 2008. – Vol. 29, №1. – P. 47–56. DOI: 10.1016/j.peptides.2007.10.020.

28. Role of MUC5AC in the pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction / T.S. Hallstrand, J.S. Debley, F.M. Farin [et al.] // Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2007. – Vol. 119, №5. – P. 1092–1098. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.01.005.

29. Silencing nociceptor neurons reduces allergic airway inflammation / S. Talbot, R.E. Abdulnour, P.R. Burkett [et al.] // Neuron. – 2015. – Vol. 87, №2. – P. 341–354. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.06.007.

30. Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease / M.S. Steinhoff, B. von Mentzer, P. Geppetti [et al.] // Physiological Reviews. – 2014. – Vol. 94, №1. – P. 265–301. DOI: 10.1152/physrev.00031.2013.

31. The triple neurokinin-receptor antag-

onist CS-003 inhibits neurokinin A-induced bronchoconstriction in patients with asthma. / V. Schellhout, R. Louis, W. Lenz [et al.] URL: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/17699/2/The%20triple%20neurokinin-receptor%20antagonist%20CS-003%20inhibits%20neurokinin%20A-induced%20bronchoconstriction%20in%20patients.pdf> (access date: 08.11.2018). DOI: 10.1016/j.pupt.2005.10.007.

32. The effect of the tachykinin NK(2) receptor antagonist MEN11420 (nepadutant) on neurokinin A-induced bronchoconstriction in asthmatics / V. Schellhout, V. Van De Velde, C. Maggi [et al.] // Therapeutic Advances in Respiratory Disease. – 2009. – Vol. 3. – P. 219–226. DOI: 10.1177/1753465809349741.

33. Tracheal microenvironment, ANP metabolism and airway tone / Q. Wang, K. Jiang, W. Zhang [et al.] // Journal Science Bulletin. 2016. – Vol. 61, №20. – P. 1551–1554. DOI: 10.1007/s11434-016-1170-3.

34. Upregulation of mas-related G protein coupled receptor X2 in asthmatic lung mast cells and its activation by the novel neuropeptide hemokinin-1 / W. Manorak, C. Idahosa, K. Gupta [et al.] // Respiratory Research. – 2018. – Vol. 19, №1. URL: <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12931-017-0698-3> (access date: 01.10.2018). DOI: 10.1186/s12931-017-0698-3.

ТОЧКА ЗРЕНИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2019.67.30

УДК 617.5-089.844

Б.О. Щеглов, И.В. Галкина, С.Н. Щеглова, М.Ю. Щелканов

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВНЕДРЕНИЯ ЛАБОРАТОРИИ 3D-МОДЕЛИРОВАНИЯ В ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЯХ

В статье представлен анализ эффективности внедрения лаборатории 3D-моделирования при отделениях лучевой диагностики. Представлено обоснование перспектив и рисков работы данного подразделения. Расчёт экономических показателей показывает, что окупаемость составляет около 2 лет, точка безубыточности – 60–70 клиентов в месяц. Полученные в ходе исследования результаты экономического и технологического обосновывают активное развёртывание лабораторий 3D-моделирования в медицинских учреждениях.

Ключевые слова: здравоохранение, экономика, 3D-моделирование.

The article presents the analysis of 3D modeling laboratory efficiency after its introduction in the departments of radio diagnostics. Prospects and risks of the work of this unit is presented in the study. The calculation of economic indicators shows that the payback is around 2 years, the breakeven point is 60 – 70 clients per month. Results obtained economically and technologically justify active deployment of 3D modeling labs in medical institutions.

Keywords: healthcare, economy, 3D modeling.

Дальневосточный федеральный университет, г. Владивосток: **ЩЕГЛОВ Богдан Олегович** – руковод. студенческого объединения «3D-моделирование в биомедицине» Центра проектной деятельности, b.shcheglov@mail.ru; **ГАЛКИНА Ирина Вячеславовна** – к.м.н., в.н.с. Международного научно-образовательного Центра молекулярных технологий ШБМ, galkina333@mail.ru; **ЩЕЛКАНОВ Михаил Юрьевич** – д.б.н., руковод. Международного научно-образовательного центра молекулярных технологий ШБМ, adorob@mail.ru; **ЩЕГЛОВА Светлана Николаевна** – к.пед.н., зав. кафедрой Северо-Восточного гос. ун-та, Магадан, schegloff@mail.ru.

Применение 3D-моделирования в медицинских учреждениях пока не превратилось в рутинную процедуру, но именно в этом направлении наиболее вероятен качественный прорыв в области персонифицированной медицины [11, 16]. Для этого уже сформировался технологический базис, и в процессе его практической апробации должны дополнительно оформиться соответствующие организационные, экономические и этические нормы. В связи с этим необходим системный анализ эффективности внедрения

данных решений в медицинскую практику [7, 8].

Стандартное для российских медицинских учреждений отделение лучевой диагностики [2] является наиболее подходящим подразделением для имплементации 3D-моделирования и печати. Группу 3D-моделирования с самого начала лучше позиционировать как самостоятельную технологическую единицу, имея в виду её трансформацию в отдельную лабораторию в случае значительного возрастания объёмов работ [8, 13, 14]. Здесь следует