О МЕХАНИЗМАХ ЗАЩИТЫ ЛЕГКИХ

В. В. Мороз, Л. М. Тучина, Г. Г. Порошенко

НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Mechanisms of Protection of the Lung

V. V. Moroz, L. M. Tuchina, G. G. Poroshenko

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Легкие обладают разнообразными механизмами защиты от повреждающего действия. Существует механическая защита легкого от чужеродных воздействий, которая заключается в функционально-морфологических особенностях строения, обусловивших аэродинамическую систему, кинетические механизмы (движение респираторного аппарата, перистальтика бронхов, движение поверхностного текущего слоя альвеол), крове- и лимфоток. Имеются и неспецифические гуморальные и клеточные факторы обезвреживания чужеродного материала (ферментные реакции, естественная цитотоксичность, пино- и фагоцитоз микро- и макрофагов). В защите легких принимают участие специфические иммунные механизмы. Кроме того, определенное место среди механизмов защиты легких от повреждения принимают участие и процессы репарации ДНК, способствующие снижению мутационных процессов. Практически все из этих механизмов контролируются генетически, то есть в разной степени выражены у различных лиц.

The lung has various mechanisms of protection from damaging action. There is mechanical protection of the lung from foreign exposures, which consists in the structural functional and morphological features governing the aerodynamic system, kinetic mechanisms (respiratory apparatus movement, bronchial motility, current surface alveolar layer movement), and blood and lymph flows. There are also nonspecific humoral and cellular factors of decontamination of foreign material (enzymatic reactions, natural cytotoxicity, pino- and phagocytosis of micro- and macrophages). Specific immune mechanisms are involved in the protection of the lung. Moreover, amongst the mechanisms of protection of the lung, the DNA reparation processes promoting the diminution of mutational processes occupy a certain place. Virtually all of these mechanisms are genetically controlled, i. e. are variously expressed in different persons.

Выделяют, по крайней мере, три уровня механизмов защиты легких. Они отличаются качественными характеристиками. Так механическая защита легкого от чужеродных воздействий заключается в функционально-морфологических особенностях строения, обусловивших аэродинамическую систему, кинетические механизмы (движение респираторного аппарата, перистальтика бронхов, движение поверхностного текущего слоя альвеол), крове- и лимфоток. Кроме того существуют неспецифические гуморальные и клеточные факторы обезвреживания чужеродного материала (ферментные реакции, естественная цитотоксичность, пино- и фагоцитоз микро- и макрофагов). И, наконец, в защите легких принимают участие специфические иммунные механизмы.

Хорошо известна двойственная природа воспаления. С одной стороны, это защитная реакция организма на действующее на него болезнетворное начало (микроорганизм, травма и т. д.), с другой — патологический процесс, приводящий к развитию тяжелого заболевания, порой заканчивающегося смертью. Это, как сказал бы Гегель, диалектика, за-

ключающаяся в борьбе противоположностей с попеременным переходом их друг в друга [1]. В борьбе с проникшим в организм болезнетворным началом принимают участие многие клетки, но наиболее активными из них выступают, так называемые, макрофаги, уже из названия (в переводе на русский язык «пожиратели») следует их защитная роль. Но для того, чтобы предшественники этих клеток активировались, прошли через сосудистую стенку из кровяного русла и вышли в ткань, а также нашли и уничтожили болезнетворное начало, должен совершиться ряд последовательных событий. Немалое значение в этом процессе принимают, так называемые, реактанты острой фазы воспаления [2] — вещества, выделяемые соответствующими клетками организма и способствующие запуску всех основных процессов воспаления. Такое вещество достигает поверхности соответствующей клетки, соединяется с находящимся на её поверхности специфическим для данного вещества рецептором, и запускает каскад белок-белковых взаимодействий в цитоплазме клетки, который, в конце концов, достигает клеточного ядра. Там он оказывает воз-

действие на промотор соответствующего гена, что приводит к началу транскрипции этого гена. Транскрибированная РНК выходит из ядра и при её участии в рибосомах осуществляется транскрипция (перевод с языка нуклеиновых кислот на язык аминокислот) синтез соответствующего белка. В результате многие клетки (как пришедшие сюда макрофаги, так и некоторые из исходно находящихся здесь) начинают выделять эти активные белки, приводя к существенному росту их концентрации в очаге воспаления. Таких веществ-реактантов острого воспаления к настоящему времени известно более 200 и число это постоянно увеличивается по мере их изучения. Приводим лишь некоторые из них, наиболее хорошо изученные.

Цитокины

Интерлейкины — структурно идентифицированные и химически охарактеризованные цитокины. Осуществляют взаимодействие между клетками иммунной системы и участвуют в регуляции лимфо- и миелопоэза. Представляют собой белки с молекулярной массой от 14 до 60 кДа. Они выступают в качестве факторов антигенспецифических межклеточных дистантных взаимодействий. Это своеобразные «клеточные гормоны» лимфоидной системы. Обозначают двумя большими буквами ИЛ (IL) и арабской цифрой. В настоящее время различают следующие ИЛ:

ИЛ-1 β — вырабатывается моноцитами, макрофагами, дендритными клетками и фибробластами. В качестве его клеток-мишеней выступают клетки эндотелия, Т-лимфоциты, нейтрофилы. Его первичные функции заключаются в активации эндогенных пирогенов; инициации острой фазы печеночного ответа; содействии в расширении сосудов путем выработки факторов, активирующего пластинки, и окиси азота; активации моноцитов и макрофагов (инициируют выработку фактора некроза опухолей и ИЛ-6); активации Т-лимфоцитов (уменьшением выработки ИЛ-2).

ИЛ-1 α — вырабатывается моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, фибробластами. Мишенями его действия служат моноциты и макрофаги. Он блокирует действие ИЛ-1.

ИЛ-2 — вырабатывается Т-лимфоцитами. Его мишенями оказываются Т-лимфоциты и естественные киллеры. Он выступает промотором пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов, превращает естественные киллеры в лимфокин-активированные киллерные клетки.

ИЛ-3 — вырабатывается Т-лимфоцитами. Его мишенью служит гемопоэтический росток. Он умножает (тиражирует) колониестимулирующий фактор.

ИЛ-4 — вырабатывается Т-лимфоцитами (Тх2), базофилами, тучными клетками. Его мише-

ню служат моноциты, макрофаги, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, эндотелиальные клетки. Он иррегулятор выработки моноцитами-макрофагами ИЛ-1 α и down-регулятор выработки ИЛ-1; активирует В-клетки к наработке иммуноглобулинов, особенно IgE; подавляет выработку γ -интерферона; ингибирует экспрессию CD14 (липополисахаридный рецептор моноцитов); ингибирует выработку окиси азота эндотелиальными клетками; увеличивает выработку Тх2 Т-лимфоцитами и угнетает выработку Тх1; вообще, стимулирует гуморальный иммунитет и угнетает клеточно-опосредованный иммунитет.

ИЛ-5 — вырабатывается Т-лимфоцитами, а клетками мишенями для него служат В-лимфоциты. Способствует пролиферации и дифференцировке эозинофилов; фактор роста и дифференцировки В-клеток.

ИЛ-6 — вырабатывается Т- и В-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, гепатоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками. Мишенью его действия оказываются В-лимфоциты, Т-лимфоциты и гепатоциты. Индуцирует острую фазу печеночного ответа; активирует Т-лимфоциты, способствует их росту и дифференцировке; вызывает дифференцировку В-клеток и выработку антител.

ИЛ-8 — вырабатывается моноцитами, макрофагами, эозинофилами, нейтрофилами, Т-клетками, эндотелиальными клетками. Клетками-мишенями для него служат нейтрофилы и базофилы. Выступает в роли активирующего фактора и фактора, обуславливающего хемотаксис; увеличивает прилипание нейтрофилов к клеткам эндотелия.

ИЛ-10 — вырабатывается Т-лимфоцитами (Тх2) и макрофагами. Его мишенями выступают моноциты, макрофаги, эндотелиальные клетки, нейтрофилы, лимфоциты. Ингибирует выработку моноцитами и макрофагами фактора некроза опухолей и ИЛ-1; иррегулятор выработки ИЛ-1 α ; ингибитор клеточного иммунитета; увеличивает выработку антител.

ИЛ-12 — вырабатывается моноцитами, макрофагами, В-лимфоцитами и тучными клетками. Его мишенью выступают Т-лимфоциты, макрофаги, естественные киллерные клетки. Он увеличивает выработку лимфоцитами γ -интерферона; увеличивает клеточный иммунитет и ингибирует иммунитет гуморальный; активирует макрофаги γ -интерфероном; вызывает пролиферацию естественных киллеров и превращение их в лимфокин-активированные киллерные клетки; фактор роста Т-клеток (Тх1).

ИЛ-13 — вырабатывается Т-лимфоцитами. Мишенью его действия оказываются В-лимфоциты, моноциты и макрофаги. Ингибирует выработку провоспалительных цитокинов; увеличивает выработку антител, особенно IgE и IgG4; угнетает клеточный иммунитет.

Интерфероны — группа белков, вырабатываемых клетками позвоночных под воздействием ряда биологических и синтетических веществ и обеспечивающих защиту других клеток организма от проникновения или размножения вирусов. Интерферон подавляет деление клеток, реакции гиперчувствительности замедленного типа, дифференцировку клеток, трансформацию моноцитов человека в макрофаги; но усиливает фагоцитоз макрофагов, цитотоксичность сенсibilизированных лимфоцитов, активность естественных киллеров, экспрессию поверхностных антигенов клеточных мембран. В ряде исследований показано антимутагенное действие интерферонов, основанное на его способности усиливать процессы репарации ДНК. Кроме вирусов в качестве индукторов интерферонов выступает широкий спектр различных видов микроорганизмов (бактерии, микоплазмы, риккетсии, простейшие), продукты обмена микробов (токсины, антибиотики), растительные вещества (например, фитогемагглютинин), а также ряд синтетических веществ, в том числе полинуклеотидов. Интерфероны характеризуются выраженной видовой принадлежностью (человеческий, мышинный, куриный и т. д.). Противовирусная активность интерферонов связана не с непосредственным воздействием на вирион, а является следствием изменения обменных процессов на клетках хозяина. Поэтому его наработку следует рассматривать как очень важный защитный механизм, ведущий к такому изменению клеточного метаболизма, который делает клетку устойчивой к ряду неблагоприятных внешних воздействий, и как одну из составляющих антимутагенной системы организма. В настоящее время известно более 20 интерферонов, различающихся по структуре и свойствам. Их разделяют на три вида (α , β , γ), объединенных в два типа (I — α и β , II — γ) [3, 4, 5].

Фактор некроза опухолей (ФНО) — полипептид из 157 аминокислот, вырабатываемый макрофагами и рядом других клеток, имеющих защитные функции. В отношении опухолевых клеток действует синергично с интерфероном. В отличие от второго не обладает видовой специфичностью. Играет ключевую роль в воспалительной реакции и иммунном ответе. Он секретируется на ранних этапах этих процессов и стимулирует защитные клетки организма к производству многих других полипептидов. Макрофаги кроме ФНО секретируют и другие цитокины — интерлейкин-1 (ИЛ-1) и колониестимулирующие факторы (КСФ). КСФ вызывают в костном мозгу образование клеток крови, а ФНО и ИЛ-1 стимулируют в эндотелиальных клетках синтез молекул, которые увеличивают адгезию лейкоцитов на поверхности кровеносных сосудов, что способствует их миграции в поврежденную

ткань. ФНО является одним из наиболее мощных сигналов к образованию гранулоцитами свободных радикалов кислорода, разрушающих бактерии. Вместе с ИЛ-1 ФНО участвует в активации Т-лимфоцитов, которые производят ИЛ-2, стимулирующий к росту В- и Т-лимфоциты. Они же влияют на образование В-лимфоцитами антител и стимулируют выработку КСФ клетками эндотелия и фибробластами. ФНО и ИЛ-1 действуют на центр терморегуляции в головном мозге, вызывая лихорадку. Они усиливают циркуляцию в крови белков острой фазы, которые увеличивают эффективность воспалительной реакции. С другой стороны ФНО имеет значение в развитии кахексии. Активированные макрофаги выделяют некий фактор, подавляющий активность липопротеин-липазы, необходимой для нормального обмена жиров. Этот фактор (кахектин) идентичен ФНО. ФНО дозозависимо индуцирует потерю жизнеспособности печеночных клеток *HepG2*. При этом в клетках происходит фрагментация ДНК, типичная для апоптоза. Некоторые авторы отмечали повышенное содержание ФНО в плазме крови больных циррозом печени.

Белки теплового шока — вырабатываемые в клетке под влиянием кратковременного воздействия вредных факторов (высокой температуры и других физических, а также химических вредностей) белки, которые обуславливают в дальнейшем повышение устойчивости данной клетки к этому фактору. Эти белки возникают в результате транскрипции соответствующих генов. Впервые белки были обнаружены при изучении необычных пухов, возникающих в политенных хромосомах дрозофил, развивавшихся при повышенной температуре (37° С). Белки, образующиеся под влиянием этих пухов, и получили название белков теплового шока. Белки теплового шока классифицируют в соответствии с их молекулярной массой: *HSP25*, *HSP47*, *HSP60*, *HSP70/72*, *HSP90*, *HSP110*.

Белки теплового шока выполняют многообразные функции. Но наиболее важна их роль в качестве «белковой дуэньи» или «молекулярного опекуна», предохраняющих жизненно важные белки от утраты их третичной и четвертичной структуры. Нарушения этих структур под влиянием многочисленных внешних и внутренних факторов чревато утратой важных функций белков, в том числе и ферментных. Белки теплового шока находятся под транскрипционным контролем факторов теплового шока, которые могут использоваться при разработке новых способов лечения ряда критических состояний.

Все реактанты острой фазы воспаления вырабатываются клетками организма и направлены на уничтожение проникших в организм болезнетворных микроорганизмов, клеток, в которых такие

микроорганизмы начали активно размножаться или поврежденных в результате травматического воздействия. Но, достигнув определенной концентрации в очаге воспаления, они начинают повреждать и находящиеся там нормальные клетки, вызывая известные признаки воспаления:

Следует подчеркнуть, что все эти вещества не поступают в организм откуда-то извне, а вырабатываются его клетками, и исходно выступают как элементы защиты организма от повреждающего фактора. Но лавинообразное развитие процесса очень быстро перехлестывает «предусмотренные» рамки, превращая защитный процесс в патологический.

Функционально-морфологические особенности легких

В бронхиальном секрете существуют два слоя: нижний (2 мкм) — жидкий, состоящий из серопотеина и фосфолипидов; верхний (2 мкм) — вязкий, обладающий адгезивными свойствами. Он состоит из мукопротеинов. Бронхиальный секрет препятствует дегидрированию слизистой бронхов и образует физиологический барьер между вдыхаемыми агентами и клетками слизистой. Этот секрет обладает кислотными свойствами (рН 1–2), в нем содержатся лизоцим, α_1 -антитрипсин, трансферрин, иммуноглобулины, интерферон, пропердин, комплемент, хемотаксические факторы. Эпителиальные клетки дыхательных путей экспрессируют рецептор ИЛ-4, который индуцирует ген, ответственный за дифференцировку эпителия в бокаловидные клетки, содержащие гликоконъюгаты слизи [6]. Эпителиальные клетки бронхов вырабатывают большое число цитокинов: хемотаксические факторы, ИЛ-8, колониестимулирующие факторы гранулоцитов/макрофагов, ФНО- α , трансформирующий фактор роста- β и др. [7].

В бронхиальном дереве широко представлена лимфоидная ткань, в которой по мере продвижения от входа в легочной ткани происходит смена преимущественного синтеза IgA на преимущественный синтез IgG. Среди клеток смыва бронхоальвеолярного тракта преобладают макрофаги (86–93%), содержание лимфоцитов незначительно (3–11%) и еще меньше других клеточных элементов (нейтрофилов 2–3%, эозинофилов 0,7%). Клеточные элементы бронхоальвеолярного тракта обладают высокой жизнеспособностью. Среди лимфоидных элементов 21–73% составляют Т-клетки, и только 5–15% В-лимфоциты. Процент естественных клеток-киллеров доходит лишь до 8%, что свидетельствует о том, что в бронхоальвеолярном тракте этот механизм защиты не является основным. Преобладающими среди Т-лимфоцитов

здесь оказываются Т-хелперы (46%), Т-супрессоры/цитотоксины составляют до 25%, соотношение Тх/Тс составляет 2,2. Лимфоциты не выделяют спонтанно ИЛ-2 и вырабатывают $24,1 \pm 7,91$ н/10⁶ γ -ИФН.

Как отмечалось выше, основная часть клеток альвеолярного содержимого представлена макрофагами. Для них характерна значительная секреторная активность и высокая фагоцитарная активность (до 75% клеточных элементов). Известно ингибирующее действие альвеолярных макрофагов на секрецию иммуноглобулинов, цитотоксическую активность естественных клеток-киллеров и пролиферативные свойства лимфоидных элементов. При этом, чем больше соотношение альвеолярных макрофагов и лимфоцитов, тем сильнее степень ингибиции. Предполагают, что альвеолярные макрофаги вызывают у Т-лимфоцитов особое состояние анергии, приводящее к снижению экспрессии CD3, уменьшению выработки ИЛ-3, γ -ИФН, а также пролиферативных свойств. Защитные механизмы бронхиального тракта задерживают и обезвреживают до 90% вдыхаемых частиц, размерами более 3 мкм. Но частицы размерами от 0,5 до 3,0 мкм проникают в глубокие дыхательные пути, откуда 50% их в течение суток переносится посредством волнообразных движений поверхностного слоя альвеол до конечных бронхиол. Из частиц, попавших в альвеолярную зону, большая часть фагоцитируется и обезвреживается альвеолярными макрофагами.

Цитохром Р-450: его функции и гены

Альвеолярные макрофаги не только обезвреживают попавшие в альвеолы частицы и вещества, но и осуществляют процессы метаболических превращений этих веществ. Эти процессы происходят при участии цитохромов Р-450 и направлены на обезвреживание ксенобиотиков, но, к сожалению, в ряде случаев приводят к метаболической активации мутагенов/канцерогенов.

Цитохром Р-450 — основные ферменты, участвующие в метаболических превращениях ксенобиотиков, а также в метаболических превращениях ряда эндогенных продуктов, например, в превращении холестерина в 7 α -гидроксистерол. Это превращение служит первым шагом на пути образования желчных кислот.

Оксигеназы катализируют фиксацию субстратом кислорода по следующей реакции:

Эта реакция протекает с участием акцептора А, выступающего донором электронов. В качестве такового выступают НАД•Н, НАДФ•Н, тетрагидрофолевая кислота, аскорбиновая кислота и некоторые другие вещества (тетрагидротерин, восстановленные флавины и другие). Прежде, чем

внедрить молекулярный кислород в молекулу субстрата, оксигеназы активируют его. Моноксигеназы, как следует из их названия, внедряют в субстрат только один атом кислорода. Уже из этих данных видна противоречивая роль ряда, если не всех, веществ, участвующих в этой реакции. Так, моноксигеназы активируют кислород для того, чтобы внедрить его в молекулу субстрата. Но, в тех случаях, когда возникают какие-либо временные нарушения или изменения соотношения количеств фермента и субстрата, активированный кислород может внедряться не в субстрат-ксенобиотик, а в клеточные белки или нуклеиновые кислоты, приводя к предмутационным изменениям. Аскорбиновая кислота может, с одной стороны, выступать акцептором, усиливая наработку активированного кислорода и играя в ряде случаев роль комутагена, но, с другой стороны, она может связывать свободные радикалы, в том числе и активный кислород, выступая в качестве антимутагена. Та или другая роль аскорбиновой кислоты во многом определяется концентрационными зависимостями. Важную роль в процессах переноса электронов в биоэнергетике и метаболизме осуществляют специальные гемопротейны — цитохромы, молекулы которых содержат железо, входящее в состав железопорфириновой группы, или гема.

Одна из разновидностей цитохромов, так называемые цитохромы Р-450, связана с моноксигеназной активностью и участвует в процессах метаболизма эндогенных стероидов [8].

Активность цитохромов Р-450 регулируется генетически. Соответственно, существует генетический контроль за процессами метаболических превращений ксенобиотиков. Уже тот факт, что в организме существует много различающихся субстратов для работы эндогенных цитохромов Р-450 (различные стероиды, индолы, биогенные амины, простагландины и тироксин), заставляет предположить множественность форм цитохромов Р-450, которая действительно была установлена [9]. Существуют различия в распределении этих форм среди различных тканей и даже среди разных клеток в одном органе. Гены, кодирующие синтез цитохромов Р-450 обозначают *CYP*. Ген, соответствующий индуцируемому фенотербиталом локусу цитохрома Р-450 обозначают *CYP1*. Его картировали в области *q13.1–q13.3* хромосомы 19 человека. Цитохромы Р-450 представляют собой суперсемейство белков-ферментов, вовлеченных в метаболизм эндогенных стероидов, жирных кислот, простагландинов и широкого круга эндогенных ксенобиотиков. Ген *CYP2C* расположен на хромосоме 10 человека. Установлена выраженная межиндивидуальная вариабельность по уровню экспрессии мРНК гена *CYP2C* в печени человека. В настоящее время разработана номенклатура суперсемейства цитохрома Р-450, основанная на эволюционных

связях. Гены цитохромов Р-450 обозначают названием с корнем «*CYP*», генные семейства обозначают цифрами, а субсемейства (в тех случаях, когда они существуют) — буквами, следующими за цифрой индивидуального гена. Белок, кодируемый генами одного семейства, обычно имеет < 40% аминокислотных последовательностей, сходных с таковыми у генов из других семейств. Гены млекопитающих одного семейства кодируют белки, по крайней мере, на 59% идентичные. В суперсемействе цитохрома Р-450 в настоящее время насчитывают 20 семейств генов, 10 из которых имеются у всех млекопитающих. Каждый функциональный ген кодирует уникальный фермент. Разные индукторы увеличивают скорость транскрипции специфических генов. Так, фенотербитал, терпеноиды и родственные соединения увеличивают скорость транскрипции специфических генов в субсемействах *CYP2B* и *CYP2C* и в семействах *CYP3* и *CYP4*. Глюкокортикоиды и пролифераторы пероксисом активируют транскрипцию генов в семействах *CYP3* и *CYP4*. Адренокортикотропный гормон позитивно регулирует опосредованную циклическим АМФ экспрессию генов цитохромов Р-450, кодирующие ферменты, участвующие в синтезе стероидов. Многие ферменты, участвующие в метаболических превращениях ксенобиотиков в организме крыс и мышей регулируются в зависимости от стадии развития организма, а некоторые проявляют тканевую и половую специфичность. Молекулярные механизмы, обеспечивающие эти типы регуляции, остаются неясными, хотя известно, что в них вовлечены половые гормоны и гормоны гипофиза. Описана значительная видовая специфичность в регуляции цитохромов Р-450 между крысами и мышами. Эти виды имеют несколько специфичных для самцов и самок ферментов Р-450. У человека полостецифичные ферменты Р-450 не выявлены. Рассматривая суперсемейство генов цитохромов Р-450, полагают, что эволюционно эти гены возникли в процессе взаимодействия животных с растениями. По мнению этих авторов, защищаясь от поедания животными, растения стали вырабатывать новые стероидные метаболиты — фитоалексины, сделавшие их менее вкусными и/или удобоваримыми. Животные ответили на это новыми генами цитохромов Р-450, детоксицирующими эти фитоалексины. Данные о генах цитохромов Р-450 человека приведены в табл. 1.

За счет генетического полиморфизма популяций людей уровень метаболической активации ксенобиотиков в мутагены/канцерогены существенно различается у разных индивидуумов. В специальном исследовании было показано, что определяемая цитохромом Р-450 способность альвеолярных макрофагов к метаболической активации бенз[а]пирона у различных лиц существенно различается. С этой особенностью

Описанные гены цитохромов человека

Названия генов	Субстраты	Органы (ткани) экспрессии; функции
<i>CYP1A1</i>	ПАУ	В большинстве изученных тканей только после воздействия индуктора. Сигаретный дым является индуктором белка <i>CYP1A1</i> в плаценте и ткани легкого. В тканях некурящих людей индуцируется в печени и легких, хотя продукт гена <i>CYP1A1</i> обычно не определяется в них.
<i>CYP1A2</i>	АА, АФВ ₁ , ГАА, кофеин, эстрогены, IQ, фенацетин, Тгр-Р-1, NNK	Продукт гена <i>CYP1A2</i> был обнаружен в печени большинства изученных людей, но уровень его экспрессии значительно различался у различных индивидуумов. Сообщения об обнаружении его продуктов в иных тканях, кроме печеночной у людей нам не известны. Участвует в активации канцерогенных ароматических аминов, промутагенных гетероциклических ариламинов, возникающих при пиролизе пищи. Участвует также в канцерогенной и мутагенной активации афлатоксина В ₁ . В печени и легких. Но уровень экспрессии этого гена значительно варьирует у отдельных лиц от высокого до нулевого. Фермент, транскрибируемый геном <i>CYP2A3</i> , это — кумарин 7-гидроксилаза, и он способен активировать проканцерогены N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин и афлатоксин В ₁ . Этот фермент может экспрессироваться во многих внепеченочных тканях, в том числе в эпителии носа.
<i>CYP2A3</i>	АФВ ₁ , кумарин, ДЭН, ДМН, NNK	Вариабельно экспрессируется в печени человека. Фермент <i>CYP2B7</i> может активировать афлатоксин В ₁ .
<i>CYP2B7</i>	АФВ ₁ , этоксикумарин	Конституционно экспрессируется в печени и на низком уровне присутствуют в тонком кишечнике. Колируемый им гидроксилирует толбутамид
<i>CYP2C8</i>	толбутамид	Конституционно экспрессируется в печени и на низком уровне присутствуют в тонком кишечнике. Фермент <i>CYP2C9</i> метаболизирует лекарства толбутамид и гексобарбитал.
<i>CYP2C9</i>	гексобарбитал, толбутамид	Ответствен за общечеловеческий генетический дефект окисления некоторых лекарств, названный дебризохиновым полиморфизмом. Было обнаружено, что дефектный фенотип отсутствует у лиц со связанным с курением раком легких. <i>CYP2D6</i> и некоторые другие Р-450 способны активировать происходящий из табачного дыма проканцероген NNK.
<i>CYP2D6</i>	буфуралол, дебризохин, декстрометорфан, спартеин, NNK	Активирует проканцерогены N-нитрозодиметиламин и N-нитрозодиэтиламин. Конституционно экспрессируется в печени человека в условиях индукции воздействием этанола и у диабетиков.
<i>CYP2E1</i>	бензин, ДЭН, ДМН, этанол, NNK	В легких человека, но не способен экспрессироваться в печени. Белок <i>CYP2F1</i> катализирует окисление некоторых общих для Р-450 субстратов, включая 7-этоксикумарин и тестостерон.
<i>CYP2F1</i>	этоксикумарин, тестостерон	В печени большинства взрослых людей. Ферменты <i>CYP3A</i> экспрессируются также в тонком кишечнике человека.
<i>CYP3A3</i>	АФВ ₁ , циклоспорин, ДГЭА, эритромицин, эстроген, нифедипин, тестостерон	В печени большинства взрослых людей.
<i>CYP3A4</i>	АФВ ₁ , циклоспорин, ДГЭА, эритромицин, эстроген, нифедипин, тестостерон	В печени лишь примерно у 20% взрослых.
<i>CYP3A5</i>	циклоспорин, нифедипин, тестостерон	Экспрессируется только в печени плода.
<i>CYP3A6</i>	АФВ ₁ , ДГЭА	
<i>CYP4B1</i>	тестостерон, нифедипин	

Сокращения: ПАУ — полициклические ароматические углеводы; АА — ароматические амины; ГАА — гетероциклические ароматические амины; ДГЭА — дегидроэпиандростерон; ДМН — диметилнитрозамин; ДЭН — диэтилнитрозамин; АФВ₁ — афлатоксин В₁; NNK — 4-(метилнитроамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанон; Тгр-Р-1 — 1,4-диметил-3-амино-5Н-пиридо(4,3-*b*)-индол.

альвеолярных макрофагов связывают, в частности, разную чувствительность различных лиц к развитию рака лёгких под влиянием курения табака. Но эту степень генетического полиморфизма людей по способности их альвеолярных макрофагов к метаболическим превращениям различных веществ (в том числе и препаратов, используемых в анестезиологии-реаниматологии) следует учитывать и при рассмотрении процессов, происходящих в легких при критических состояниях.

Так, при анализе частоты одного из проявлений нарушений функционирования ДНК — сестринских хроматидных обменов — в лимфо-

цитах периферической крови врачей и медицинских сестер одной из клиник Wiesner G. с соавт. [10] установили, что у врачей и сестер, профессионально подвергавшихся воздействию в среднем 170 ppm N₂O и 4 ppm галотана и изофлюрана, частота сестринских хроматидных обменов была примерно в три раза выше, чем у работников, не подвергавшихся подобному воздействию. Ничего о степени выраженности этого показателя у отдельных лиц и её связи с метаболической активностью альвеолярных макрофагов авторы не сообщили. Но, несомненно, такие различия имели место. Это перспективное направление ждёт своих исследователей.

Роль апоптоза

В последнее время уделяют особое внимание изучению генетически запрограммированной гибели клеток — апоптоза. Изучение роли апоптоза в развитии острого повреждения легких позволило разработать новые стратегии предупреждения развития некоторых форм этого состояния.

Было установлено, что в очагах воспаления в легких имеет место задержка апоптоза нейтрофилов при одновременном ускорении апоптоза клеток эпителия [11, 12].

Известно, что отличительной чертой острого повреждения легких выступает нейтрофильное воспаление. В начале развития воспалительного процесса циркулирующие нейтрофилы проникают в легочные капилляры, где под действием ряда цитокинов (например, ИЛ-8), продуцируемых альвеолярными макрофагами, проникают в легочную ткань. В ней, в ответ на бактериальные раздражители, они подвергаются метаболической активации, приводящей к респираторному взрыву. Апоптоз нейтрофилов приводит к уменьшению продолжительности их жизни и, таким образом, минимизирует высвобождение нейтрофильных свободных радикалов. В лейкоцитах, полученных путем бронхоальвеолярного лаважа у больных с острым повреждением легких, процент апоптотических нейтрофилов оказался очень низким (меньше 10%) [13].

Продление жизни нейтрофилов связывают с высокой активностью колониестимулирующих факторов (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). Авторы показали, что ингибирование моноклональными антителами колониестимулирующих факторов в бронхоальвеолярной жидкости подавляет антиапоптотическую активность. Ингибирующая активность бронхоальвеолярной жидкости снижается в поздних стадиях острого повреждения легких параллельно со снижением концентрации гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора.

В ряде случаев продлением жизни нейтрофилов, благодаря высокой концентрации гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, удаётся приостановить острое повреждение легких. Это наблюдается при бактериальных инфекциях в легких или в системном кровотоке, когда продление жизни нейтрофилов связано с увеличением их активности.

Иммунология интерстициальной ткани легкого изучена значительно хуже, чем таковая бронхоальвеолярного тракта. Известно, что в ней соотношение Тх/Тс составляет 2,0. Клетки ткани легкого спонтанно вырабатывают незначительное количество ИЛ-1, рецепторов для ИЛ-2 на этих

клетках не выявляют. В ткани легких имеется существенно больше лимфоидных элементов, чем макрофагов, 98% из них находится в фазе G_0/G_1 клеточного цикла.

Альвеолярные макрофаги секретируют лизоцим, протеазы-активаторы плазминогена, эластазу, коллагеназу и др. ферменты, белки (С2, С3, С4, В, Д, Р, СЗв-инактиватор, интерферон, трансферрин, α_2 -макроглобулин, ингибиторы протеаз), простагландины, лейкотриены, ИЛ-1, фактор стимуляции формирования колоний гранулоцитов [14]. Описано угнетающее действие альвеолярных макрофагов на митогениндуцированную секрецию иммуноглобулина аутологичными мононуклеарными клетками крови [15, 16].

В связи с тем, что добавление ингибитора синтазы NO (NG-монометиларгинина) восстанавливало пролиферацию Т-клеток, некоторые исследователи определенную роль в эффекте ингибиции отводят NO, рассматривая его как механизм ограничения местного иммунного ответа и сохранения иммунной памяти за счет клональной экспансии активированных Т-клеток в региональных лимфатических узлах.

Клетки бронхоальвеолярной ткани в значительной мере подавляют пролиферацию активированных фитогемагглютинином лимфоцитов периферической крови *in vitro*, при этом происходит остановка клеточного цикла в фазе G_0/G_1 . При определенном соотношении (1:6) эпителиальные клетки усиливают процессы апоптоза клеток периферической крови [17]. Другие авторы [18, 19] показали ингибирующее действие альвеолярных макрофагов на цитотоксическую активность естественных клеток-киллеров крови.

Свободные альвеолярные макрофаги располагаются в гипофазе альвеолярной выстилки, а стромальные макрофаги — в интерстициальной соединительной ткани альвеол, альвеолярных ходов и бронхиол [20].

При изучении альвеол с помощью электронного микроскопа выявили несколько типов клеток. Альвеолоциты 1 типа составляют 8% всех клеток легкого, но занимают 97% альвеолярной поверхности, осуществляя, главным образом, функцию газообмена. Альвеолоциты 2 типа, составляя 16% всех клеток легкого, по объему вдвое меньше клеток 1 типа и выстилают 3–7% альвеолярной поверхности [21]. Основная функция этих клеток заключается в синтезе, накоплении, хранении и секреции поверхностноактивных веществ легочного сурфактанта. До 50–70% всего сообщества альвеолоцитов находится одновременно в состоянии секреции [22]. Альвеолоциты 2-го типа служат источником для регенерации эпителиальной выстилки альвеол в случаях ее повреждения и гибели части альвеолоцитов 1-го типа, а также

в условиях компенсаторного роста легкого после резекции части легкого.

Альвеолоциты 2-го типа не несут на своей поверхности антигенные детерминанты, общие с лейкоцитарным антигеном, а также лишены рецепторов к лектинам. Они вырабатывают хемокины, цитокины (γ -ИРФ), играющие ключевую роль в привлечении и активации различных типов лейкоцитов крови. Отмечена строгая зависимость экспрессии N0 синтазы-2 в альвеолярных макрофагах человека от присутствия альвеолоцитов 2-го типа и γ -ИРФ. Это позволяет отнести альвеолоциты 2-го типа к одним из самых активных клеток легкого, принимающих участие и в системе защиты [23, 24].

Дендритные клетки локализуются в зонах поступления микроорганизмов и характеризуются как основные клетки, представляющие антиген в этих зонах. Считают, что им принадлежит важная роль в этиологии и патогенезе иммуновоспалительных заболеваний дыхательного тракта [25]. Предполагают, что дендритные клетки происходят из костномозгового предшественника, общего с макрофагами [26]. Эти клетки имеют размер 25–40 $\mu\text{м}$ в длину и 5–8 $\mu\text{м}$ в ширину, не содержат неспецифической эстеразы [27]. Их выявляют в слизистых легкого и бронхов, в альвеолярной септе и висцеральной плевре. Время полужизни дендритных клеток в дыхательных путях менее 3 дней. Позднее они мигрируют в региональные лимфатические узлы в качестве незрелых дендритных клеток дыхательных путей, где секретируют ИЛ-10 и слабо стимулируют Th2 клетки. При воспалении или воздействии антигена дендритные клетки созревают, в них возрастает экспрессия молекул 2 класса HLA-системы, CD80/86, синтез ИЛ-12. В последующем они приобретают миграционные свойства и перемещаются в тимусзависимые зоны регионального лимфатического узла для стимуляции Th [25]. М. Rescigno с соавт. [28, 29] высказали предположение о том, что с дендритными клетками связаны врожденный и приобретенный иммунные процессы.

Особый тип защиты в органах дыхания связывают с естественными клетками-киллерами (NK). До 95% NK являются большими гранулярными лимфоцитами, причем гранулы NK идентифицированы как лизосомы, но пероксидазной активности в них не выявлено. Повышают активность NK-клеток ИЛ-2, α -, β - и γ -ИФН. В норме в периферической крови содержится 2–6% этих клеток, а абсолютное их количество составляет $250\text{--}350 \cdot 10^6/\text{л}$ [30]. В селезенке и легких их больше, чем в печени и кишечнике, мало в костном мозгу и они практически не обнаруживаются в тимусе [31].

Огромная поверхность контакта с внешней средой, особенности кровообращения и функционирования легких создают уникальную ситуацию, когда защитные механизмы органов дыхания должны противостоять воздействию внешних и внутренних патогенных факторов. Отсюда сложность комплекса защиты легких. Повреждения этих механизмов при критических состояниях сопровождается развитием синдрома острого паренхиматозного повреждения.

Кроме перечисленных механизмов защиты легких от повреждений следует рассматривать и те, которые способствуют снижению частоты мутаций.

Было показано [32], что при неспецифических заболеваниях легких (острой и хронической пневмонии и хроническом бронхите) до начала лечения наблюдается снижение средней величины способности лимфоцитов к репарации ДНК и активности эксцизионной репарации, роль которой в поддержании генетической стабильности клеток особенно велика. Нормальное функционирование системы эксцизионной репарации ДНК позволяет восстановить практически любой из известных типов повреждений ДНК, а низкая активность этой системы приводит к существенному возрастанию чувствительности клеток к мутагенному воздействию. В группе больных с неспецифическими заболеваниями легких доля лиц с низкой способностью лимфоцитов к репарации ДНК была в 14 раз выше, чем в группе здоровых доноров. Параллельно со снижением способности лимфоцитов периферической крови больных с неспецифическими заболеваниями легких к репарации ДНК наблюдали увеличение частоты СХО в культурах лимфоцитов тех же больных. Лечение этих больных пенициллином или препаратами тетрациклина приводило к выраженному снижению способности лимфоцитов к репарации ДНК сразу после окончания недельного курса антибиотикотерапии. Тенденция к нормализации этого показателя наблюдалась лишь после одной-трех недель спустя.

Для ряда мутагенов существует органоспецифичность, то есть различная способность вызывать мутации в тех или других органах. Она обусловлена рядом факторов, различающихся для разных мутагенов. Так, отмеченная у диоксида повышенная способность вызывать повреждения ДНК в клетках легких, по мнению С. К. Абилева [33] связана с повышенным парциальным давлением кислорода в этом органе. В то время как у ряда других мутагенов подобные различия в способности вызывать мутации в клетках, относящихся к разным типам тканей, обусловлена различной экспрессией в этих тканях тех или других генов цитохрома Р-450.

Литература

1. Гегель. Наука логики. В 3-х томах. М.: Мысль; 1970.
2. Назаров П. Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука; 2001.
3. Рафальский В. В. Клиническое применение препаратов интерферона. Смоленск: РИСИЧ-ПРИНТ; 1997.
4. Shows T. B., Sakaguchi A. Y., Naylor S. L. et al. Clustering of leukocyte and fibroblast interferon genes on human chromosome. *Science* 1982; 218: 373–374.
5. Shows T. B., Sakaguchi A. Y., Naylor S. L. et al. Clustering of leukocyte and fibroblast interferon genes on human chromosome. *Science* 1982; 218: 373–374.
6. Dabbagh K., Takeyama K., Lee H.-M. et al. IL-4 induced mucin gene expression and goblet cell metaplasia *in vitro* and *in vivo*. *J. Immunol.* 1999; 162 (10): 6233–6237.
7. Mills P., Davies R. J., Devalia J. L. Cytokine release from bronchial epithelial cells. *Allergy and Clin. Immunol. Int.* 2000; 12 (3): 122–125.
8. Ляхович В. В., Цырлов И. Б. Индукция ферментов метаболизма ксенобиотиков. Новосибирск: Наука; 1981.
9. Мишин В. М., Ляхович В. В. Множественные формы цитохрома P-450. Новосибирск: Наука; 1985.
10. Wiesner G., Schrögenderfer K., Hörauf R. et al. Eine hohe Arbeitsplatzbelastung mit Inhaalationsanästhetika ist mit einer vermehrten Bildung von Schwesterchromatidaustauschen assoziiert: Eine Untersuchung zur Gentoxizität Inhalationsanästhetika. *Anesthesiol. und Intensivmed.* 2002; 43 (1): 16–20.
11. Matute-Bello G., Liles W. C., Radella F. et al. Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 1969–1977.
12. Matute-Bello G., Liles W. C., Radella F. et al. Modulation of neutrophil apoptosis by granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during the course of acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 1–7.
13. Martin T. R., Nakamura M., Matute-Bello G. The role of apoptosis in acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (4 Suppl.): 184–187.
14. Douglas S. D., Masson R. A. Phagocytic defects-monocytes/macrophages. *Clin. Immunol., Immunopathol.* 1986; 40 (1): 62–68.
15. Fireman E. M., Efrain S. B., Craif J. et al. Suppressor cell activity of human alveolar macrophages in interstitial lung diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 1988; 73 (1): 111–116.
16. McCombs C. C., Michalski J. P., Westerfield B. T., Light R. W. Human alveolar macrophages suppress the proliferative response of peripheral blood lymphocytes. *Chest* 1982; 82 (3): 266–271.
17. Лиутинин Д. Я., Никонова М. Ф., Григорьева Т. Ю. и др. Взаимодействие кожного и бронхоальвеолярного эпителия с мононуклеарами периферической крови человека *in vitro*. Пролиферация и клеточный цикл. В кн.: Новости науки и техники; серия Медицина; Аллергия, астма и клиническая иммунология. М.; 2001; 12. 5–12.
18. Bordignon C., Villa F., Veechi A. et al. Natural cytotoxic activity in human lungs. *Clin. Exp. Immunol.* 1982; 47: 437–444.
19. Kaltreider H. B. Alveolar macrophages. Enhancers or suppressors of pulmonary immune reactivity. *Chest* 1982; 82 (3): 261–262.
20. Crapo J. D., Barry B. E., Cehr P., Weibel E. R. Cell number and cell characteristics of the normal human lung. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 1982; 126 (2): 332–337.
21. Романова Л. К. Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток тканей и органов. М.: Медицина; 1987.
22. Серебряков И. С. Клеточный состав и секреторная активность легочного эпителия в норме и при изменении функционального состояния вегетативной нервной системы: автореф. дис.... канд. биол. наук. М., 1984.
23. Печковский Д. В., Циссель Г., Штамме К., Мюллер-Квернхайм И. Альвеолоциты 2-го типа индуцируют интерферон-γ-зависимую экспрессию N0 синтазы-2 альвеолярными макрофагами человека в смешанной культуре. В кн.: Сб. рез. 11 Нац. конгр. по болезням органов дыхания, 9–13. 11. 01 г. М.; 2001. XX. 4.
24. Печковский Д. В., Циссель Г., Мюллер-Квернхайм И. Роль альвеолярного эпителия 2-го типа в иммуногенезе интерстициальных заболеваний легких. В кн.: Сб. рез. 11 Нац. конгр. по болезням органов дыхания, 9–13. 11. 01 г. М.; 2001. XY. 11.
25. Stumbles Philip A. Regulation of T helper cell differentiation by respiratory tract dendritic cells. *Immunol. and Cell Biol.* 1999; 77 (5) 428–433.
26. Фрейдлин И. С., Никитина Е. Ю., Соколов Д. И. Дендритные клетки и их взаимоотношение с другими иммунокомпетентными клетками. В кн.: Клеточные сообщества: СПб: С-Петербург. гос. мед. у-т; 1998. 108–130.
27. Knight S. C., Fryer P., Griffiths S., Hardiry B. Class II histocompatibility antigens on human dendritic cells. *Immunology* 1987; 61 (1): 21–27.
28. Rescigno M., Granucci F., Ricciardi-Castagnoli P. Dendritic cells at the end of the Millennium. *Immunol. Cell. Biol.* 1999; 77(5): 404–410.
29. Rescigno M., Citterio S., Matyszak M. K. et al. Dendritic cells as the «Conductors» of the immune response. *Immunologist* 1999; 7 (6): 184–188.
30. Ломакин М. С. Иммунобиологический надзор. М.; 1990.
31. Mose K., Koren H. S. NK cells and other natural effector cells / Ed. R. B. Herberman. N. Y.; 1982. 1035–1040.
32. Умнова Н. В., Москалева Е. Ю., Порошенко Г. Г. Участие процессов репарации ДНК в изменении частоты сестринских хроматидных обменов в лимфоцитах периферической крови при воспалительных заболеваниях. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 1986; 107 (12): 743–745.
33. Абилев С. К. Выявление и прогнозирование мутагенной активности химических соединений окружающей среды: автореф. дис.... д-ра биол. наук. М.; 2003.

Поступила 01.06.05