

8. Woodcock A. Continuing patient care with metered-dose inhalers // J. Aerosol. Med.— 1995.— Vol.8, Suppl.2.— P.5—10.
9. Boyd G. The continued need for metered-dose inhalers // Ibid.— Suppl.1.— P.9—12.
10. Woodcock A. CFCs and inhalers // Lancet.— 1994.— Vol.344.— P.182—183.
11. Cocchetto D.M., Synes R.S., Spector S. Paradoxal bronchospasm after use of inhalation aerosols: a review of the literature // J. Clin. Asthma.— 1991.— Vol.28.— P.49—53.
12. Jackson W.F. Nebulised Budesonid Therapy in Asthma. A scientific and Practical Review.— Oxford, 1995.— P.1—64.
13. Hilton S. An audit of inhaler technique among patients of 34 general practitioners // Brit. J. Gen. Pract.— 1990.— Vol.40.— P.505—506.
14. Levison H., Reilly P.A., Worsley G.H. Spacing devices and metered-dose inhalers in childhood asthma // Paediatrics.— 1985.— Vol.107.— P.662—668.
15. Keeley D. Large volume plastic spacers in asthma — should be used more // Br. Med. J.— 1992.— Vol.304.— P.598—599.
16. Lee H., Evans H.E. Evaluation of inhalation aids of metered-dose inhalers in asthmatic children // Chest.— 1987.— Vol.31. № 3.— P.366—369.
17. Canny G.J., Levison H. Aerosols-therapeutic use and delivery in childhood asthma // Ann. Allergy.— 1988.— Vol.60.— P.11—19.
18. Hurrell F. Choosing inhalers devices for children with asthma // Paediatr. Nurs.— 1993.— Vol.5, № 7.— P.22—24.
19. Fong P.M., Sinclair D.E. Inhalation devices for asthma. Choosing the right one could make the difference // Can. Fam. Physician.— 1993.— Vol.39.— P.2377—2381.
20. Borgstrom L., Newnan S. Total and regional lung desposition of terbutaline sulfate inhaled via a pressurised MDI via Turbuhaler // Methodological Studies on Lung Desposition. Evaluation of Inhalation Devices and Absorption Mechanisms // Ed. L. Borgstrom.— Uppsala, 1993.— P.36—37.
21. Wetterlin K. Turbuhaler inhaler: a new powder inhalers for administration of drugs to the airways // Pharmacol. Res.— 1988.— Vol.5.— P.506—508.
22. O'Gorman P.L., Dawson K.P., Mogridge N. Dry powder inhalation devices: consumer perception of two new devices // N.Z. Fam. Physician.— 1990.— Vol.41.— P.182—183.
23. Цой А.Н., Семенова Л.Г., Титова Е.В. Вентодиски — новая лекарственная форма салбутамола // Российский национальный конгресс "Человек и лекарство", 1-й: Тезисы.— М., 1992.— № 469.
24. Tsoi A., Bulgakov B., Titova E. The comparison of bronchodilative effects of single doses powder (turbuhaler) and aerosol (inhaler) of terbutaline in patients with reversible airflow obstruction // Congress of Slovak and Czech. Pneumologic Phtisiologic Societies with Intern Participa, 8-th: Abstracts.— Martin, 1994.— P.118.
25. Persson G., Gruvstad E., Stahl E. A new multiple dose powder inhaler, (terbuhaler), compared with a pressurized inhaler in a study of terbutaline in asthmatics // Eur. Respir. J.— 1988.— Vol.1.— P.681—684.
26. Berg T., Engstrom I., Graff-Lonnevig V. et al. A multi-centre comparison of a new inhalation device, the Diskhaler with Rotahaler in the treatment of childhood asthma // Annual Meeting of the SEPCR, 23-rd: Proceedings.— Athens, 1988.— P.156s.
27. Fuller R. The Diskus: A new multi-dose Powder Device-Efficacy and comparison with Turbuhaler // J. Aerosol Med.— 1995.— Vol.8, Suppl.2.— P.11—17.
28. Bisgaard H., Iversen M.F., Klug B. et al. Inspiratory flow rate through the Diskus inhaler and Turbuhaler inhaler in children with asthma // Ibid.— № 8.— P.100—126.
29. Malton A., Pharm B., Sumby B.S., Smiths I.J. A comparison of *in vitro* drug delivery from two multidose powder inhalation devices // Eur. Clin. Res.— 1995.— Vol.7.— P.177—193.
30. Olsson B., Asking L. Critical aspects of the function of inspiratory flow driven inhalers // J. Aerosol Med.— 1994.— Vol.7, Suppl.1.— P.43—47.
31. Brindley A., Sumby B.S., Smith I. et al. Design, manufacture and dose consistency of the Serevent diskus inhaler // Pharm. Techn. Eur.— 1995.— Vol.7. № 1.— P.14—22.
32. Gunawardena K.A., Clay M.M., Jenkins M.M. The Discus/Accuhaler multidose powder inhaler for the delivery of salmeterol in adult asthmatics // Br. J. Clin. Res.— 1995.— Vol.6.— P.57—61.
33. Clarke A.R., Hollingworth A.M. The relationship between powder inhaler resistance and peak inspiratory conditions in healthy volunteers-implications for *in vitro* testing // J. Aerosol. Med.— 1993.— Vol.6.— P.99—110.
34. Sparma R.K., Edwards K., Hallet C., Fuller R.W. Perception among paediatric patients of the Diskus inhaler, a novel multidose powder inhaler for use in the treatment of asthma: comparison with the Turbuhaler inhaler // Clin. Drug. Invest.— 1996.— Vol.11, № 3.— P.145—153.
35. Repper J.A. A cross-over study comparing accuracy of patients drug usage records when using salbutamol via diskhaler and terbutaline via the turbuhaler inhaler on an "as required" basis // Eur. Respir. J.— 1993.— Vol.6, Suppl.17.— P.352.
36. Thomas H.L. An open-label, parallel group, randomised study comparing patients compliance with regular inhaled corticosteroid therapy taken from either the turbuhaler inhaler (budesonide) // Ibid.— P.12—27.
37. Schlaeppi M., Edwards K., Fuller R.W. et al. Patient perception of the Diskus inhaler, a novel multidose powder inhaler for use in the treatment of asthma: comparison with the Turbuhaler inhaler // Br. J. Clin. Pract.— 1996.— Vol.50.— P.14—19.

Поступила 17.06.97

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК 616.248-092:612.017.1-091

М.П.Потанин, Д.В.Печковский

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ИММУНОПАТОЛОГИИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

НИИ гематологии и переливания крови МЗ РБ, НИИ пульмонологии и фтизиатрии МЗ РБ,
Минск, Беларусь

В совместном докладе Национального института Здоровья (США) и ВОЗ "Бронхиальная астма. Глобальная стратегия" (1993) [2] было подчеркнуто, что: 1) бронхиальная астма (БА) представляет собой хроническое воспалительное заболевание дыхательных

путей, в развитии которого принимают участие многие клетки, включая тучные клетки и эозинофилы; 2) все формы астмы связаны с воспалительной реакцией слизистой оболочки на антигены (аллергены) окружающей или эндогенной среды. Особенностью патологи-

ческих изменений при БА является повышение количества эозинофилов, тучных клеток и Т-лимфоцитов в слизистой бронхиального дерева и его просвете, а также утолщение базальной мембраны. Это свидетельствует о том, что БА является болезнью, развитие которой связано с механизмами аллергии, Т-клеточного иммунитета и воспаления. В данном обзоре нами предпринята попытка осветить современные представления об иммунных механизмах формирования и развития различных типов воспалительной реакции при БА.

На сегодняшний день считается, что аллергия (**гиперчувствительность немедленного типа**, ГНТ) является одним из важнейших патогенетических механизмов, участвующих в формировании воспалительного процесса при БА. ГНТ наблюдается у 94% больных БА в возрасте до 30 лет [13]. В основе этого типа аллергии лежит взаимодействие аллергена с антигенспецифическим иммуноглобулином Е (IgE) посредством высокоаффинного Fcε-рецептора на мембранах тучных клеток, постоянно присутствующих в подслизистом слое бронхов. В результате этого тучные клетки высвобождают большой спектр биологически активных медиаторов, содержащихся в гранулах, которые оказывают влияние на гладкомышечную мускулатуру бронхов и сосудов, что проявляется бронхоспазмом и отеком слизистой. У взрослых процесс может протекать с участием IgE (при атопической БА) или без выявляемой роли сывороточного IgE (при неатопической БА) при обострениях. Кроме IgE в формировании ГНТ у больных БА могут также участвовать аллергенспецифические IgG₁ и IgG₃, вызывая дегрануляцию эозинофилов, базофилов и тучных клеток после контакта с аллергеном [26,45]. Роль IgE-опосредованных реакций с возрастом снижается, и у больных БА старше 60 лет они встречаются только в 30% случаев [13].

Одновременно тучные клетки, эозинофилы и часть лейкоцитов, локализованных в месте воздействия аллергена, секретируют другие медиаторы, формирующие в дальнейшем воспалительную реакцию в бронхиальной стенке (табл.1). Среди них в настоящее время большое внимание уделяется хемотаксическим факторам (хемокинам), под воздействием которых происходит активная миграция лейкоцитов из кровеносного русла [42]. **Хемокины** разделяются на два основных семейства: α-хемокины и β-хемокины. К последнему относятся RANTES, MCP-3, MIP-1α и недавно открытый эозинофильный хемоаттрактант — хемокин β10 (СК-β10), вызывающие активную миграцию эозинофилов и лимфоцитов и имеющие наибольшее значение на начальных этапах развития воспаления при БА (табл.2). Необходимо отметить, что хемокины способны не только индуцировать миграцию, но и оказывать активационное воздействие как на привлекаемые клетки крови, так и на клетки бронхолегочной ткани, в частности, стимулировать высвобождение ими гистамина и других медиаторов, продукцию цитокинов и экспрессию поверхностных рецепторов. Патогенетически наиболее важным является индуцированное хемокинами повышение количества эозино-

Таблица 1

Клетки и медиаторы аллергического воспаления

Тучные клетки	Эозинофилы
1. Метаболиты арахидоновой кислоты: простагландины тромбоксаны простаглицлины лейкотриены	1. Биологически активные белки: большой основной белок (MBP) катионный белок (ECP) пероксидаза нейротоксин
2. Тромбоцитактивирующий фактор	2. Метаболиты арахидоновой кислоты: тромбоксаны лейкотриены
3. Компоненты комплемента: C3a, C5a	
4. Гистамин	3. Тромбоцитактивирующий фактор
5. Нейропептиды	4. Гистамин
6. Цитокины: ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ГМ-КСФ, ФНО-α	5. Цитокины: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-16, ГМ-КСФ, ФНО-α, RANTES, MIP-1α, TRF-β1

филов в слизистой бронхов при БА в 50 раз по сравнению с нормой [14]. Эозинофилы в свою очередь также способны под действием аллергенов через низкоаффинный Fcε-рецептор (CD23) или в результате активации цитокинами (включая хемокины) высвобождать из гранул биологически активные медиаторы (гистамин и др.), которые оказывают токсическое воздействие на окружающие ткани. У больных БА при “эозинофильном” воспалении в БАЛЖ обнаруживаются в повышенном количестве такие хемокины, как RANTES, MCP-1, MCP-3 [8,30]. Другой важной особенностью активированных эозинофилов является их способность синтезировать и секретировать цитокины (ФНО-α, ИЛ-6, ГМ-КСФ), вовлекающие в воспалительный процесс другие клетки крови и слизистой оболочки бронхов (см.табл.1).

В зависимости от сопутствующей инфекции, аллергического статуса, степени инфильтрации бронхиальной ткани тучными клетками и эозинофилами, спектра вовлекаемых цитокинов формируются различные типы воспаления, выявляемые при анализе биопсийного материала или бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ). Первым и наиболее ярким признаком любого воспалительного процесса в легких является значительное возрастание (в 5—10 раз) количества обнаруживаемых в БАЛЖ лейкоцитов крови [54]. Доминирующим при БА является “эозинофильный” тип воспаления. Для него характерно повышение в БАЛЖ количества эозинофилов как в межприступном периоде (5—15%), так и в момент астматических приступов (25—80%), а в биопсийном материале — дегранулированных тучных клеток и эозинофилов [25,46]. Кроме этого в БАЛЖ обнаруживают повышение количества нейтрофилов, эпителиальных клеток [25,42] при одновременном снижении количества макрофагов и практически не изменяющемся количестве лимфоцитов, включая Т-, В- и ЕК-клетки [54].

Важным для миграции лейкоцитов крови в подслизистую и слизистую оболочки бронхов является их тесное мембранное взаимодействие как с эндотелием капилляров, так и между собой, которое опосредуется специфическими поверхностными молекулами — интегринами (относящимися к адгезинам), количество

Таблица 2

Основные хемотаксические факторы в патогенезе бронхиальной астмы [30, с дополнениями]

Семейства хемокинов	Клетки, мигрирующие под действием хемокинов				
	нейтро- филы	моноциты	Т-лимфо- циты	базофилы	эозино- филы
α-хемокины					
ФТ4/PF4	+	+			
ИЛ-8	+		+		
НАП-2/NAP-2	+				
β-хемокины					
МХБ-1/MCP-1		+		+	
МХБ-2/MCP-2		+		+	
МХБ-3/MCP-3		+		+	+
RANTES		+	+(CD4 ⁺)	+	+
МВП-1α/MIP-1α	+	+	+(CD8 ⁺)	+	+
МВП-1β/MIP-1β	+	+	+(CD4 ⁺)	+	
ХК-β10/СК-β10					+
другие цитокины					
ИЛ-2			+		
ИЛ-16			++(CD4 ⁺)		
ФНО-α	+	+			

Примечание. ФТ4/PF4 — 4-й фактор тромбоцитов (platelet factor 4); НАП-2/NAP-2 — нейтрофилактирующий протеин-2 (Neutrophil activating protein-2); МХБ-1/MCP-1 — моноцитарный хемотаксический белок-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1); RANTES — Regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted — (фактор), регулирующий активацию, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками; МВП-1α/MIP-1α — макрофагальный воспалительный пептид — 1α (Macrophage Inflammatory Peptide 1α); ХК-β10/СК-β10 — хемокин β10 (chemokine β10).

которых на поверхности активированных клеток резко возрастает. У больных БА на мембранах эозинофилов, мигрирующих из кровотока или находящихся в тканях, повышается экспрессия выявляемых фенотипических молекул HLA-DR, CD11b, CD11c, CD54, (ICAM-1), CD49d (VLA-4), CD63, CD67, CD69 [29,34,39], а на мембранах эндотелия капилляров наблюдается повышенная экспрессия VCAM-1 [17].

Т-клетки при бронхиальной астме. Как уже отмечалось выше, в бронхиальной стенке при БА постоянно обнаруживаются лимфоциты, основная часть которых представлена Т-лимфоцитами. При обострении БА абсолютное количество лимфоцитов несколько повышается [35], хотя относительное — снижается за счет резкого возрастания количества других типов клеток в БАЛЖ [25]. При этом соотношение CD4⁺ и CD8⁺-субпопуляций Т-лимфоцитов в БАЛЖ и биопсийном материале практически не изменяется или снижается [27]. Интересно, что фенотипически среди Т-лимфоцитов при БА обнаруживают повышенное количество активированных Т-клеток (CD4⁺CD25⁺),

которые способствуют образованию аллергенспецифических антител [43,54], а также Т-клеток, несущих поверхностный антиген CD23 (выполняющий роль низкоаффинного рецептора к IgE) [18]. На сегодняшний день Т-лимфоциты рассматриваются в качестве главного звена в прогрессировании БА у взрослых как на местном, так и на системном уровнях. Формирование нового взгляда на роль Т-клеток в иммунопатологии БА началось в 1991 г., когда теория о функциональном разделении популяции Т-лимфоцитов-хелперов (CD4⁺) на 2 субпопуляции — Т-хелперов 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2), впервые описанном у мышей, была перенесена на человека и получила экспериментальное подтверждение [44]. Суть этой теории заключается в том, что в процессе воздействия патогена иммунная система функционально изменяется, формируя две основные популяции Т-лимфоцитов [15]. Первая из них — Th1, отвечает за реакцию гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), связанную с активностью макрофагов и проявляющуюся усилением цитотоксической и микробоцидной активности естественных киллеров (ЕК) и моноцитов, формированием цитотоксических CD8⁺ Т-клеток-киллеров, эффекторов АЗКЦ. Вторая популяция — Th2, осуществляет контроль за реакциями гуморального иммунитета (продукцией В-лимфоцитами иммуноглобулинов, в частности — Ig классов G, A и E). При различных видах патологии (в том числе и при БА) у человека выявляется третья популяция Т-лимфоцитов — Т-хелперов 0 типа (Th0), занимающая промежуточное звено между Th1 и Th2. С учетом наличия функционально неактивных CD4⁺ Т-клеток-предшественников (Thp), из которых под действием патогенетических факторов образуются остальные популяции Т-клеток-хелперов, вся архитектура Т-лимфоцитов и связанных с ними патогенетически важных лейкоцитов крови, мигрирующих из крови в бронхолегочную ткань, при БА выглядит следующим образом (рис.). Следует отметить, что характеристика этих популяций лимфоцитов у больных основана не на определении фенотипических признаков, а на определении спектра растворимых медиаторов — цитокинов, секретируемых данными популяциями клеток при активации или внутриклеточного пула мРНК этих цитокинов (табл.3). В

Таблица 3

Специфические цитокины, секретируемые CD4⁺ Т-хелперами человека

Популяции	Цитокины
Thp	ИЛ-2 (слабо)
Th1	ИЛ-2, ИНФ-α, ФНО-β
Th2	ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13
Th0	ИЛ-4, ИНФ-γ

Примечание. ИЛ — интерлейкин(ы), ИНФ-γ — интерферон гамма, ФНО-β — фактор некроза опухолей- бета (лимфотоксин).

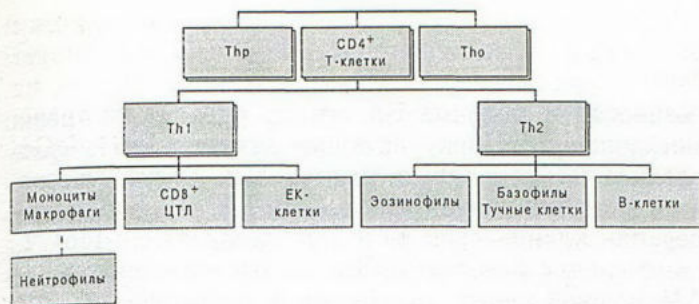


Рис. Функциональное разделение $CD4^+$ Т-хелперов и связанных с ними

последние годы показано, что $CD8^+$ Т-лимфоциты по профилю секретируемых цитокинов также могут быть разделены на две основные популяции, соответствующие Th1 и Th2 [15]. Таким образом, Т-лимфоциты участвуют в развитии и поддержании воспаления при БА преимущественно путем образования и секреции цитокинов. Роль ИЛ-5 заключается в стимуляции созревания в костном мозге и активации в очагах воспаления эозинофилов. ИЛ-3 является гемопоэтическим медиатором, способствующим образованию тучных клеток, базофилов, эозинофилов и других типов лейкоцитов. ИЛ-4 выступает локально как фактор созревания Th2, обеспечивающих продукцию В-лимфоцитами специфических антител к аллергену (класса IgE), а также как фактор локальной активации Т- и В-лимфоцитов, эпителиальных клеток, макрофагов и экспрессии на их поверхности низкоаффинного рецептора (CD23) к IgE [4,18,57]. Отмечено повышение выживаемости эозинофилов в присутствии ИЛ-4 и ИЛ-13 вследствие угнетения процессов апоптоза клеток [28]. Совсем недавно были получены интересные данные о том, что при “эозинофильном” воспалении Т-клетки в основном продуцируют ИЛ-5, а не ИЛ-4 [19]. По-видимому, основными продуцентами ИЛ-4 при atopической БА являются эозинофилы, тучные клетки, часть $CD8^+$ Т-клеток и выявляемые при патологических условиях $CD4^+NK1.1^+$ Т-лимфоциты, приобретающие черты ЕК-клеток [15,52]. Еще одной особенностью “эозинофильного” воспаления при БА является то, что обнаруживаемые в БАЛЖ цитокины воспаления “первой волны” (ИЛ-1 β , ФНО- α) и “второй волны” (ГМ-КСФ, ИЛ-6, ИЛ-8) секретируются прежде всего эозинофилами и тучными клетками (при обычном гнойном воспалении — макрофагами и нейтрофилами) [10,24,54]. Представляется интересным, что проявление клинических симптомов аллергии по времени совпадает с кривыми нарастания уровня цитокинов в носовом секрете (ранняя фаза и поздняя фаза реакции) [47]. Поддержание “эозинофильного” воспаления в бронхиальном дереве у больных с atopической БА связано преимущественно с локально выделяемыми (и обнаруживаемыми в БАЛЖ и периферической крови) ИЛ-4 и ИЛ-5 [55], а при неатопической БА — с ИЛ-2 и ГМ-КСФ [6]. Исследования баланса Т-хелперов у больных с atopической пыльцевой аллергией показали, что во время ремиссии среди Т-клеток крови доминируют Th1 и Thp клетки,

а при обострении заболевания возрастает в 2 раза количество Th2 за счет уменьшения содержания Thp-клеток [49]. Формирование локального иммунного ответа при “эозинофильном” типе воспаления при БА происходит атипично, так как в качестве антигенпредставляющих клеток для Т-лимфоцитов выступают эозинофилы (наряду с В-лимфоцитами), что и имеет значение для преимущественного формирования Th2-клеток при прогрессии заболевания [15,36,52,57]. Следовательно, именно Th2 ответственны за образование и активацию эозинофилов и базофилов, играющих решающую роль в развитии БА [1].

В последнее время появились данные о том, что эпителий дыхательных путей способен продуцировать и секретировать различные медиаторы воспаления, цитокины и хемокины, экспрессировать большое количество поверхностных рецепторов и молекул адгезии и, что очень важно, выполнять функцию аксессуарных и антигенпрезентирующих клеток для Т-лимфоцитов [12,32,38,56]. Таким образом, эпителий дыхательных путей активно участвует в процессах миграции, активации и повышения жизнеспособности различных типов клеток, формирующих воспалительную реакцию при БА.

Патоморфологической особенностью “эозинофильного” воспалительного процесса в стенке бронхов является меньшая степень деструкции и некроза ткани, чем при “нейтрофильном” воспалении, которое формирует гнойный очаг. **“Нейтрофильный” тип воспаления** в бронхолегочной ткани является характерным для хронических бронхитов и пневмоний [3,24]. При БА он имеет место в случае длительного течения заболевания, когда присоединяется бактериальная инфекция. Это проявляется резким повышением количества нейтрофилов (более 15% клеток) при низком содержании эозинофилов (0—5%) в БАЛЖ. Миграция нейтрофилов из кровотока в легочную ткань и просвет бронхов связана с действием хемокинов, выделяемых клетками в очаге воспаления [21,24], в том числе и активированными Т-клетками (фенотип $CD3^+CD25^+$ или $CD4^+CD25^+$) [43,54]. При бактериальном воспалении в легких повышенная продукция хемокина ИЛ-8, а не RANTES или MCP-1, является важнейшим фактором избирательного накопления в бронхолегочной ткани или бронхоальвеолярном пространстве нейтрофилов, а не эозинофилов [8,59]. ИЛ-8, выделяемый макрофагами, эозинофилами и другими типами клеток у больных БА, отдельно и вместе с другими цитокинами, повышает чувствительность бронхов к гистамину, тем самым индуцируя бронхоспазм [59]. “Нейтрофильное” воспаление сопровождается высоким уровнем содержания в тканях и бронхиальном секрете цитокинов воспаления ИЛ-1 и ФНО- α , что приводит к усилению локальных и системных признаков острого воспаления [20]. Одновременно резко усиливается местная антибактериальная защита в связи с трансудацией бактерицидных белков сыворотки крови и преобладанием в легочной ткани профессиональных фагоцитов — нейтрофилов. На разных этапах “нейтрофильного” воспаления меняется уровень и спектр

цитокинов, мобилизующих антибактериальную функцию основных клеток-эффекторов [5].

Положительная динамика заболевания характеризуется угасанием признаков острого воспаления у больных БА и сопровождается: а) падением уровня цитокинов и хемокинов в сыворотке и БАЛЖ (что связано как со снижением их продукции, так и с появлением их растворимых антагонистов), б) снижением абсолютного и относительного количества основных эффекторных клеток — эозинофилов и нейтрофилов, в) повышением содержания макрофагов. Напомним, что именно этот тип клеток является основным (80—90% от всех клеток) в норме в БАЛЖ [25]. Альвеолярные макрофаги (АМ) в норме выполняют важную функцию — подавление иммунного ответа на антигены (и аллергены), что обуславливает особенности его течения в легких по сравнению с другими органами человеческого организма [50]. У больных БА АМ подавляют пролиферацию лимфоцитов, вызванную поликлональным активатором фитогемагглютинином, но значительно ее усиливают, когда в качестве стимулятора используется специфический активатор — аллерген [50]. Неактивированные АМ у больных БА вне обострения характеризуются сниженным уровнем спонтанного выделения цитокинов воспаления (ГМ-КСФ и ФНО- α) по сравнению со здоровыми лицами. Активация АМ больных БА с помощью липополисахарида (ЛПС) вызывает увеличение в 2—4 раза уровня продукции цитокинов воспаления (ГМ-КСФ, ИЛ-1 β и ФНО- α) в сравнении с АМ здоровых лиц [21]. Моноциты крови больных БА спонтанно выделяют больше цитокинов воспаления, чем АМ, при активации ЛПС уровень продукции цитокинов моноцитами крови и АМ практически не отличается [21]. Таким образом, АМ при БА играют регуляторную роль [53]. В период обострения заболевания они снижают свою супрессорную функцию, повышают антиген (аллерген)-представляющую функцию, приобретают поверхностные активационные маркеры (CD71, CD25) и адгезивные молекулы (CD11a/LFA-1, CD54/ICAM-1, CD23). Такие АМ характеризуются повышенной продукцией цитокинов и хемокинов, которые формируют локальный очаг воспаления с участием эозинофилов (MCP-1, MCP-3, RANTES, ГМ-КСФ), нейтрофилов (ИЛ-8, ГМ-КСФ, ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО- α), В-лимфоцитов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10), Т-лимфоцитов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-15), ЕК-клеток (ИНФ- γ , ИЛ-12), мигрирующих из кровотока моноцитов/макрофагов (MCP-1, MCP-3, MIP-1 α , ФНО- α , ГМ-КСФ). Положительная динамика заболевания сопровождается увеличением количества АМ, секрецией ими ИЛ-12 и ИНФ- γ , которые подавляют функцию Th2-лимфоцитов, поддерживающих эозинофильное воспаление в легких [22]. Секретируемые цитокины обеспечивают повышенную жизнеспособность АМ за счет снижения уровня естественно протекающей апоптотической их гибели [7].

Интересно, что при активационных процессах в очагах воспаления одновременно включаются и внутренние механизмы ауто супрессии. Так, было обнаружено, что гистамин способен угнетать продукцию

ФНО- α тучными клетками и являться аутокринным регулятором воспаления при БА [9]. ИЛ-5 ингибирует Мп²⁺-индуцированную активацию β_1 -интегринов на эозинофилах больных БА, что затрудняет их трансмиграцию [58]. Циркулирующие антитела IgG1, IgG4, специфические к IgE, функционально могут участвовать как в инициации обострения БА, так и в формировании клинической ремиссии заболевания [45]. Т-лимфоциты с фенотипом CD8⁺ являются второй после АМ мощной клеточной системой, подавляющей Th2-зависимый гуморальный иммунный ответ, который сопровождает обострение БА [15].

При сохранении активного воспалительного процесса происходит его хронизация и одновременно запускаются механизмы репарации поврежденной бронхиальной стенки по патологическому типу — отложение в ней коллагена, утолщение базальной мембраны и повышение количества миофибробластов в субэпителиальном слое. Однако патогенез этих структурных изменений на сегодняшний день не совсем ясен. Недавно роль Т-лимфоцитов в формировании фиброза при воспалительных бронхолегочных процессах была подтверждена на модели экспериментального воспаления, когда удаление CD4⁺ и CD8⁺-клеток у животных сдерживало развитие фиброза в легких [48]. Однако этот эффект мог быть прямо не связан с Т-клетками, а опосредован снижением активности других клеток-эффекторов, контролируемых Т-лимфоцитами. Так, например, показано, что выделяемый активированными АМ белок MIP-1 α вызывает пролиферацию фибробластов [48], а эозинофилы больных с тяжелыми клиническими формами БА синтезируют в значительном количестве трансформирующий ростовой фактор β_1 (TGF β_1), который играет важную роль в развитии бронхолегочного фиброза [40].

Таким образом, формирование и прогрессирование БА, включая отдаленную (в большей степени) и раннюю (в меньшей степени) реакции бронхоспазма под действием аллергена, зависит от аккумуляции и функциональной активности лейкоцитов крови, мигриру-

Таблица 4

Молекулярно-клеточные критерии воспаления при бронхиальной астме

Клетки	Растворимые медиаторы
Увеличение общего количества лейкоцитов, включая эозинофилы и тучные клетки	Белки эозинофилов большой основной белок (MBP) катионовый белок (ECP)
Эпителиальные клетки (ICAM-1 ⁺ , VCAM-1 ⁺ , HLA-DR ⁺)	Лейкотриены; тромбоцит-активирующий фактор (ТАФ)
Дегранулированные эозинофилы (MBP ⁺ , ECP ⁺ , LFA-1 ⁺)	Гистамин, нейропептиды, простагландины E2 и F2 α
Альвеолярные макрофаги (LFA-1 ⁺ , ICAM-1 ⁺ , VLA-4 ⁺)	ИЛ-3, ИЛ-8, ГМ-КСФ, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13, RANTES, MIP-1 α , MCP
Активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD25 ⁺ , CD4 ⁺ CD23 ⁺)	Растворимые ICAM-1, VCAM и ИЛ-2R

ющих из кровотока в стенку бронхов. Избирательная миграция определенного типа лейкоцитов зависит от локального накопления хемокинов. Активация лейкоцитов сопровождается появлением (или избыточной экспрессией) характерных фенотипических поверхностных маркеров и секрецией в значительном количестве цитокинов воспаления. Основные события при заболевании происходят в подслизистом и слизистом слоях бронхиальной стенки, и признаки воспаления, характерные для БА на разных стадиях развития, обнаруживаются в БАЛЖ и периферической крови (табл.4).

Появление в 90-х годах новых данных об участии иммунных механизмов в формировании и прогрессировании БА позволило более детально изучить эффекты уже применяемых и разрабатываемых новых лекарственных препаратов для лечения заболевания. Так, недавно были получены данные о способности широко используемых в лечении БА β -агонистов привлекать в дыхательные пути клетки воспаления за счет увеличения синтеза и секреции ИЛ-8 бронхиальным эпителием [31]. В целом ряде работ была показана способность синтетических кортикостероидов угнетать многие звенья воспаления при БА путем снижения продукции цитокинов, хемокинов [11]. Некоторые продукты иммунной системы рассматриваются как новая группа лекарственных препаратов для лечения БА. Регуляция баланса Th1- и Th2-клеток путем аэрозольного введения ИНФ- γ , подавляющего Th2 и стимулирующего образование Th1, вызывало у экспериментальных животных (мышей с аллергическим бронхитом) значительный клинический эффект, сопровождавшийся гистологически выявляемым снижением эозинофильной инфильтрации легких в ответ на введение аллергена [37]. Баланс Th1- и Th2-клеток можно регулировать и другим способом, что имеет отношение к известным схемам десенсибилизации при БА. Так, внутрикожное введение аллергенов экспериментальным животным (мышам) приводило к преобладанию в организме Th1-клеток, а через дыхательные пути — к преобладанию Th2-клеток, что связано с различным типом антигенпредставляющих клеток для Th1 (макрофагов и клеток Лангерганса, находящихся в значительном количестве в коже и подкожном слое) и Th2 (В-лимфоцитов и эозинофилов, обнаруживаемых преимущественно в легких) [23]. Снижение активности Th2-клеток и/или повышение активности Th1 с помощью различных методов вызывает положительный эффект при БА и других аллергических заболеваниях легких как у экспериментальных животных, так и пациентов [41]. Исследования, проведенные за последние годы в области применения цитостатиков, показали способность циклоспорина А снижать функциональную активность Т-клеток при БА (в первую очередь за счет подавления секреции цитокинов) и улучшать дыхательную функцию легких [16,33].

Таким образом, у больных БА наблюдаются различные типы клеточно-опосредованного воспаления. Достижением последних нескольких лет стало прояснение роли Т-лимфоцитов в "поздней реакции" на аллер-

ген и прогрессировании заболевания. Принципиально важным стало то, что с позиции Th1 и Th2 находит объяснение полигенная природа обострений при хронической БА. Именно перестройка иммунной системы на Th2-зависимый путь ответа, когда активация антигенспецифических Т-лимфоцитов может происходить при отсутствии антигена (аллергена) [51], является иммунопатологической основой заболевания. При этом возрастает роль химических и физических факторов окружающей среды, способных за счет раздражения клеток эпителия дыхательных путей и макрофагов, находящихся в просвете бронхов, вызвать продукцию цитокинов, выступающих в качестве эндогенных индукторов активации лейкоцитов, формирующих воспалительную реакцию в бронхолегочной ткани. Углубление знаний и поиск механизмов селективного управления различными типами воспаления при БА являются актуальными задачами пульмонологии и имеют большое значение для дальнейшего развития диагностики и методов лечения бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беклемишев Н.Д. Т-хелпер 2 — ключевая клетка противометазотического иммунитета и реакций аллергии немедленного типа // Иммунология. — 1995. — № 5. — С.4—9.
2. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Совместный доклад НИЗ (США) и ВОЗ (1993) // Пульмонология. — 1996. — Приложение. — С.2—8.
3. Воспаление / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. — М.: Медицина, 1995. — 640 с.
4. Медунин Н.В. Цитокины и аллергия, опосредованная IgE // Иммунология. — 1993. — № 5. — С.11—13.
5. Потанин М.П. Цитокиновая сеть нейтрофилов при воспалении // Там же. — 1995. — № 4. — С.34—40.
6. Ackerman V., Marini M., Vittori E. et al. Detection of cytokines and their sources in bronchial biopsy specimens from asthmatic patients. Relationship to atopic status, symptoms, and level of airway hyperresponsiveness // Chest. — 1994. — Vol.105, №3. — P.687—696.
7. Agostini C., Sances R., Cerutti A. et al. Alveolar macrophages as a cell source of cytokine hyperproduction in HIV-related lung disease // J. Leukoc. Biol. — 1995. — Vol.58, № 5. — P.495—500.
8. Alam R., York J., Boyars M. et al. Increased MCP-1, RANTES and MIP-1 α in bronchoalveolar fluid of allergic asthmatic patients // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1996. — Vol.153, № 4. — P.1398—1404.
9. Bissonnette E.Y. Histamine inhibits tumor necrosis factor α release by mast cells through H₂ and H₃ receptors // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 1996. — Vol.14, № 6. — P.620—626.
10. Bradding P., Roberts J.A., Britten K.M. et al. Interleukin-4, -5 and -6 and tumor necrosis factor- α in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines // Ibid. — 1994. — Vol.10, № 5. — P.471—480.
11. Corticosteroid action and resistance in asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 1996. — Vol.154, № 2. — Pt 2, Suppl. — P.s79.
12. Cox G., Gauldie J., Jordana M. Bronchial epithelial cell-derived cytokines (G-CSF and GM-CSF) promote the survival of peripheral blood neutrophils *in vitro* // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 1992. — Vol.7, № 5. — P.507—513.
13. Czarny D. Asthma and allergy. What is the connection? // Aust. Fam. Physician. — 1993. — Vol.22, № 11. — P.1967—1970.
14. Djukanovic R., Wilson J.W., Britten K.M. et al. Quantitation of mast cell and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry // Am. Rev. Respir. Dis. — 1990. — Vol.142, № 4. — P.863—871.
15. Erb K.J., Le Gros G. The role of Th2 type CD4⁺ T cells and TH2 type CD8⁺ cells in asthma // Immunol. Cell. Biol. — 1996. — Vol.74, № 2. — P.206—208.

16. Fukuda T., Asakawa J., Motojima S., Makino S. Cyclosporine A reduces T lymphocyte activity and improves airway hyperresponsiveness in corticosteroid-dependent chronic severe asthma // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 1995.— Vol.75, № 1.— P.65—72.
17. Fukuda T., Fukushima Y., Numao T. et al. Role of IL-4 and Vascular Cell Adhesion Molecule-1 in selective eosinophil migration into the airways in allergic asthma // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*— 1996.— Vol.14, № 1.— P.84—94.
18. Gagro A., Ratatich S. Allergen-induced CD23 on CD4⁺ T lymphocytes and CD21 in B lymphocytes in patients with allergic asthma: evidence and regulation // *Eur. J. Immunol.*— 1994.— Vol.24, № 5.— P.1109—1114.
19. Garlisi C.G., Falcone A., Billah M.M., Egan R.W., Umland S.P. N cell are the predominant source of interleukin-5 but not interleukin-4 mRNA expression in the lungs of antigen-challenged allergic mice // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*— 1996.— Vol.15, № 3.— P.420—428.
20. Guidot D.M., Stevens E.E., Repine M.J. et al. Intratracheal but not intravascular interleukin-1 causes acute edematous injury in isolated neutrophil — perfused lung through an oxygen radical — mediated mechanism // *J. Lab. Clin. Med.*— 1994.— Vol.123, № 4.— P.605—609.
21. Hallsworth M.P., Soh C.P., Lane J.P. et al. Selective production of GM-CSF, TNF-alpha, IL-1 beta and IL-8 production by monocytes and macrophages of asthmatic subjects // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7, № 6.— P.1096—1102.
22. Holt P. Developmental immunology and host defense. Kinetics of postnatal maturation of immune competence as a potential etiologic factor in early childhood asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151, № 2.— Pt 2, Suppl.— P.s11—s13.
23. Hope J.C., Dearman R.J., Kimber I., Hopkins S.J. Differential kinetics of IL-4 production by draining lymph node cells following topical exposure of mice to contact and respiratory allergens // *Cytokine.*— 1995.— Vol.7, № 6.— P.629.
24. Hoshi H., Ohno I., Honma M. et al. IL-5, IL-8 and GM-CSF immunostaining of sputum cells in bronchial asthma and chronic bronchitis // *Clin. exp. Allergy.*— 1995.— Vol.25, № 8.— P.720—728.
25. Huang S.-K., Xiao H.-Q., Kleine-Tebbe J. et al. IL-13 expression at the sites of allergen challenge in patients with asthma // *J. Immunol.*— 1995.— Vol.155, № 5.— P.2688—2694.
26. Kaneko M., Swanson M.C., Gleich G.J., Kita H. Allergen-specific IgG1 and IgG3 through Fc gamma RII induce eosinophil degranulation // *J. Clin. Invest.*— 1995.— Vol.95, № 6.— P.2813—2821.
27. Kline J.N., Hunninghake G.W. T-lymphocyte dysregulation in asthma // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*— 1994.— Vol.207, № 3.— P.243—253.
28. Knochel B., Luttmann W., Forsster M., Matthys H., Virchow J.C., Kroegel C. Survival-enhancing activity of interleukin-13 in human eosinophils. Comparison to interleukin-4 and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol.9, Suppl.23.— P.450s (2792).
29. Kroegel C., Liu M.C., Hubbard W.C. et al. Blood and bronchoalveolar eosinophils in allergic subjects after segmental antigen challenge: surface phenotype, density heterogeneity, and prostanoil production // *J. Allergy Clin. Immunol.*— 1994.— Vol.93, № 4.— P.725—734.
30. Kuna P. Chemokines in allergic inflammation. Progress in asthma and allergy // *Central and Eastern European Conference on Asthma, Allergy and Clinical Immunology* / Ed. M. Kowalski. Proceedings.— Lodz, 1996.— P.112—120.
31. Linden A. β -Adrenoreceptor agonists increase interleukin-8 production in human bronchial epithelial cells // *Eur. Respir. J.*— 1996.— Vol.9, Suppl.23.— P.124s (P0831).
32. Levine S.J. Bronchial epithelial cell-cytokine interactions in airway inflammation // *J. Invest. Med.*— 1995.— Vol.43.— P.241—249.
33. Lock S.H., Kay A.B., Barnes N.C. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.153, № 2.— P.509—514.
34. Mengelers H.J., Maikoe T., Brinkman L. et al. Immunophenotyping of eosinophils recovered from blood and BAL of allergic asthmatics // *Ibid.*— 1994.— Vol.149, № 2.— Pt 1.— P.345—351.
35. Montefort S., Gratziau C., Goulding D. et al. Bronchial biopsy evidence for leukocyte infiltration and upregulation of leukocyte-endothelial cell adhesion molecules 6 hours after local allergen challenge of sensitized asthmatic airways // *J. Clin. Invest.*— 1994.— Vol.93, № 4.— P.1411—1421.
36. Mudde G.C., Reischl I.G., Corvaia N., Hren A., Poellabauer E.-M. Antigen presentation in allergic sensitization // *Immunol. Cell Biol.*— 1996.— Vol.74, № 2.— P.167—173.
37. Nakajima H., Iwamoto I., Yoshida S. Aerosolized recombinant interferon-gamma prevents antigen-induced eosinophil recruitment in mouse trachea // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1993.— Vol.148, № 4.— P.1102—1104.
38. Nonaka M., Nonaka R., Jordana M., Dolavich J. GM-CSF, IL-8, IL-1R, TNF α R and HLA-DR in nasal epithelial cell in allergic rhinitis // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.153, № 5.— P.1675—1681.
39. Ohkawara Y., Yamauchi K., Maruyama N. et al. In situ expression of the cell adhesion molecules in bronchial tissues from asthmatics with air flow limitation: in vivo evidence of VCAM-1 / VLA-4 interaction in selective eosinophil infiltration // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*— 1995.— Vol.12, № 1.— P.4—12.
40. Ohno I., Nitta Y., Yamauchi K. et al. Transforming growth factor β (TGF β) gene expression by eosinophils in asthmatic airway inflammation // *Ibid.*— 1996.— Vol.15, № 3.— P.404—409.
41. Rak S. The mechanism of specific immunotherapy in allergic disease caused by inhaled allergen // *Central and Eastern European Conference on Asthma, Allergy and Clinical Immunology* / Ed. M. Kowalski. Proceedings.— Lodz, 1996.— P.179—184.
42. Reed C.E. The importance of eosinophils in the immunology of asthma and allergic disease // *Ann. Allergy.*— 1994.— Vol.74, № 4.— P.376—380.
43. Renzi P.M., Yang J.P., Diamantstein T., Martin J.G. Effects of depletion of cells bearing the interleukin-2 receptor in immunoglobulin production and allergic airway responses in the rat // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.153, № 4.— P.1214—1221.
44. Romagnani S. Human TH1 and Th2 subsets: doubt no more // *Immunol. Today.*— 1991.— Vol.12, № 8.— P.256—257.
45. Shakib F., Smith S.J. *In vitro* basophil histamine-releasing activity of circulating IgG1 and IgG4 autoanti-IgE antibodies from asthma patients and the demonstration that anti-IgE modulates allergen-induced basophil activation // *Clin. Exp. Allergy.*— 1994.— Vol.24, № 3.— P.270—275.
46. Shuaib Nasser S.M., Pfister R., Christie P.E. Inflammatory cell populations in bronchial biopsies from aspirin-sensitive asthmatic subjects // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1996.— Vol.153, № 1.— P.90—96.
47. Sim T.C., Grant A., Hilsmeier K.A., Fukuda Y., Alam R. Proinflammatory cytokines in nasal secretions of allergic subjects after antigen challenge // *Ibid.*— 1994.— Vol.149, № 2.— P.339—344.
48. Smith R.E., Strieter R.M., Zhang K. et al. A role for C-C chemokines in fibrotic lung disease // *J. Leukoc. Biol.*— 1995.— Vol.57, № 5.— P.782—787.
49. Spiegelberg H.L., Beck L., Stevenson D.D., Ishioka G.Y. Recognition of T-cell epitopes and lymphokine secretion by rye grass allergen *Lolium perenne* I — specific human T cell clones // *J. Immunol.*— 1994.— Vol.152, № 9.— P.4706—4711.
50. Spiteri M.A., Knight R.A., Jeremy J.Y. et al. Alveolar macrophage-induced suppression of peripheral blood mononuclear responsiveness is reversed by *in vitro* allergen exposure in bronchial asthma // *Eur. Respir. J.*— 1994.— Vol.7, № 8.— P.1431—1438.
51. Swain S.L. CD4 T cell development and cytokine polarization: an overview // *J. Leukoc. Biol.*— 1995.— Vol.57, № 5.— P.795—798.
52. Till S., Li B., Durham S. et al. Secretion of the eosinophil-active cytokines interleukin-5, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and interleukin-3 by bronchoalveolar lavage CD4⁺ and CD8⁺ T cell line in atopic asthmatics, and atopic and nonatopic controls // *Eur. J. Immunol.*— 1995.— Vol.25, № 10.— P.2727—2731.
53. Vignola A.M., Chanez P., Paul-Lacoste P. et al. Phenotypic and functional modulation of normal alveolar macrophages by histamine // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1994.— Vol.11, № 4.— P.456—463.

54. Virchow J.C., Walker C., Hafner D. et al. T cells and cytokines in bronchoalveolar lavage fluid after segmental allergen provocation in atopic asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*— 1995.— Vol.151, № 4.— P.960—968.
55. Walker C., Bauer W., Braun R.K. et al. Activated T cell and cytokines in bronchoalveolar lavages from patients with various lung diseases associated with eosinophilia // *Ibid.*— 1994.— Vol.150, № 4.— P.1038—1048.
56. Wang J.H., Devalia J.L., Xia L., Sapsford R.J., Daves R.J. Expression of RANTES by human bronchial epithelial cells in vitro and in vivo and the effect of corticosteroids // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1996.— Vol.14, № 1.— P.27—35.
57. Wardlaw A.J. Eosinophils in the 1990-s: new perspectives in their role in the health and disease // *Postgrad. Med. J.*— 1994.— Vol.70, № 826.— P.536—552.
58. Werfel S.J., Yednock T.A., Matsumoto K. et al. Functional regulation of β_1 integrins on human eosinophils by divalent cations and cytokines // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.*— 1996.— Vol.14, № 1.— P.44—52.
59. Xiu Q., Fujimura M., Nomura M. et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway neutrophil accumulation induced by interleukin-8 and the effect of the thromboxane A2 antagonist S-1452 in guinea pigs // *Clin. Exp. Allergy.*— 1995.— Vol.25, № 1.— P.51—59.

Поступила 15.12.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1997

УДК [615.835.3:546.214].015:612.2

С.О.Алейников, А.Г.Чучалин

РЕСПИРАТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ОЗОНА

НИИ пульмонологии МЗ РФ

Создание экологически чистых гипоаллергенных помещений связано с проблемой определения пороговых доз воздушных поллютантов. Для здоровых людей принято использование значений предельно допустимых концентраций (ПДК). Для больных аллергическими бронхолегочными заболеваниями (АБЗ) величины ПДК в большинстве случаев не определены. Кроме того, следует иметь в виду достаточную условность данного понятия, рассчитанного в отношении среднего человека, без учета индивидуальных особенностей жизнедеятельности и функционирования организма.

Целью исследования является изучение состояния проблемы по определению пороговой дозы озона, являющегося одним из наиболее распространенных и агрессивных поллютантов.

В 1785 г. голландский химик Ван Марум открыл ранее неизвестный газ, выделявшийся из воздуха при электрических разрядах. В 1840 г. швейцарский ученый Шейнбейн доказал, что при электролизе воды появляется новый газ, который он назвал озоном (в переводе с греческого языка — пахнущий) в связи с характерным запахом свежести. Дальнейшие исследования свойств озона связаны с именами Андриуса Мариньяка и Дилярива, Фрелиса и Беккереля, которые показали возможность преобразования кислорода в озон. В 1863 г. Сорет ввел формулу O_3 .

В настоящее время доказано, что молекула озона включает три атома кислорода. Структура молекулы — равнобедренный треугольник с углом $116^{\circ}49'$. Согласно современным представлениям существует четыре изомерных формы озона. Третья и четвертая формы являются изомерами первой и второй соответственно.

Физические и химические свойства озона хорошо изучены. Среди них следует обратить внимание на высокую растворимость в воде (0,4 г/л), которая

значительно больше, чем у кислорода. Следовательно, значительная часть озона может транспортироваться в организме с плазмой крови. Отмечена также более высокая окислительная способность озона.

Озон образуется в атмосфере на высоте 20—30 км от поверхности земли под влиянием ультрафиолетового излучения и солнечной радиации. Вторжение озона в тропосферу происходит в результате перемещения воздушных слоев, которое наиболее выражено весной.

В тропосфере образованию озона способствуют терпины и изопрены, выделяемые деревьями, а также метан, являющийся продуктом естественного биогенного разложения органических веществ. Эффективными вкладчиками при образовании озона являются также продукты антропогенной деятельности, к которым относятся олефиновые углеводы, формальдегид и окиси азота. Пиковая концентрация озона зависит от соотношения в атмосфере реактивных органических газов и окисей азота [28].

Зарегистрированы сезонные и суточные колебания концентрации озона в тропосфере. Наибольшие концентрации зарегистрированы весной, в результате усиленного обмена воздушных слоев и поступления озона из стратосферы.

Суточные колебания содержания озона определяются соотношением между фотохимическим синтезом озона и поглощением его окисями азота и этиленом. Наиболее высокая концентрация отмечается в полдень, на высоте солнечной активности, наименьшая — в вечернее время. Возможно накопление озона в отдельных регионах. Наиболее высокие уровни озона зарегистрированы в городах с влажным жарким климатом (Калифорния, Лос-Анжелес). Высокая концентрация озона обнаружена на обширных областях и не является проблемой только городов, как принято считать.