И.Ю.Малышев [1, 2], С.В.Лямина [1], Ш.Л.Шимшелашвили [1], Е.Н.Вассерман [3]

Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D и заболевания легких

1 – лаборатория клеточных биотехнологий ГОУ ВПО "Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию": 127473, Москва, ул. Делегатская, 20 / 1;

2 – НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН: 25315, Москва, ул. Балтийская, 8;

3 – Пенсильванский университет, школа медицины, отделение легочной и интенсивной терапии: Vernon and Shirley Hill Pavilion, # H410C 380 S. University Ave. Philadelphia, PA 19104-4539

I.Yu.Malyshev, S.V.Lyamina, Sh.L.Shimshelashvili, E.N.Vasserman

Functions of alveolar macrophages and surfactant protein D in lung disease

Key words: macrophages, macrophage phenotype, reprogramming, surfactant protein D, lung disease.
Ключевые слова: макрофаги, фенотипы макрофагов, репрограммирование, сурфактантный белок D, заболевания легких.

Основным звеном патогенеза заболеваний легких, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальная астма (БА), саркоидоз и др., является неадекватная воспалительная реакция [1, 2]. Изучение возможностей ее коррекции и молекулярных механизмов воспаления в легких является одной из фундаментальных задач медицины и представляет собой значимое направление клинических исследований.

Концепция M1 / M2 программирования

Альвеолярные макрофаги играют ключевую роль в развитии воспаления в легких (рис. 1). Взаимодействуя с внутриклеточными микроорганизмами – вирусами и бактериями, макрофаги продуцируют провоспалительные цитокины – интерлейкины (IL) IL-12, IL-15, IL-23, IL-1β, IL-6, фактор некроза опухоли-α (TNF-α) и кемокины CXCL10 (IP-10), CCL8 (MCP-2), CCL15 (MIP-5), CCL19 (MIP-3β), CCL20 (MIP-3α) и CXCL13 (MCP-4) [3–6]. Кемокины привлекают в фокус воспаления природные киллеры, нейтрофилы и нативные Т-лимфоциты (Th0) [7, 8)]. IL-12 и TNF-α, действуя на природные киллеры и аутокринно – на макрофаги, увеличивают секрецию этими клетками интерферона-γ (INF-γ). INF-γ еще больше стимулирует продукцию IL-12 и TNF-α и усиливает фагоцитарные и бактерицидные свойства макрофагов [9, 10].

При взаимодействии макрофагов с экстраклеточными паразитами – грибами или гельминтами, макрофаги секретируют антивоспалительные цитокины IL-10 и IL-13, трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) [11] и кемокины CCL17 (TARC), CCL13 (MCP-4), CCL14 (HCC-1), CCL23 (MPIF-1) и CCL26 (эотаксин-3) [4–6]. Эти кемокины привлекают Th0-лимфоциты, эозинофилы и базофилы, продуцирующие IL-4 и IL-13 [12, 13]. IL-4 и IL-13 еще больше стимулируют макрофаги к секреции IL-10 [12, 13]. IL-10 угнетает продукцию провоспалительных цитокинов [14], активных форм кислорода (АФК) и оксида азота (NO) [15] и поэтому снижает бактерицидные свойства макрофагов.

Этот этап знаменует собой развитие врожденного иммунного ответа и 1-ю волну альтернативного программирования фенотипа макрофагов. При этом фенотип, формирующийся при действии внутриклеточных микробов и / или INF-γ, получил название классического M1-фенотипа. Фенотип, формирующийся при действии экстраклеточных паразитов и / или IL-4 и IL-13, получил название альтернативного M2-фенотипа [4, 16, 17].

Для успешного удаления патогена макрофаги и антиген-презентирующие клетки запускают адаптивный иммунный ответ либо по клеточному Th1-типу, либо по гуморальному Th2-типу. Как они это делают? Антигены внутриклеточных микробов, M1-фенотип макрофагов и их провоспалительные цитокины TNF-α, IL-12 и INF-γ потенцируют развитие Th0-клеток в Th1-клетки (рис. 1). Th1-клеточный ответ

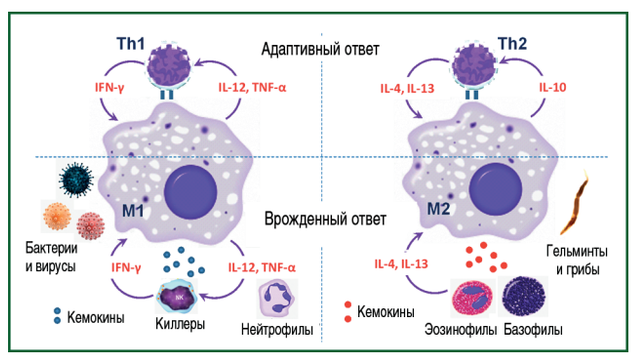

Рис. 1. Роль макрофагов в иммунном ответе организма: M1/M2- и Th1/Th2-парадигма

обезвреживает вирусы, бактерии и раковые клетки – главным образом за счет продукции INF-γ, который активирует бактерицидные и фагоцитирующие свойства макрофагов [4] Антигены экстраклеточных паразитов, M2-фенотип макрофагов и их антивоспалительные цитокины IL-10 и IL-4 потенцируют переход Th0-клеток в Th2 [18]. Th2-гуморальный ответ обезвреживает экстраклеточные бактерии, паразитов и токсины за счет высвобождения значительного количества IL-4, который способствует активации B-клеток и усилению продукции антител [3].

Th1-клетки продуцируют Th1-цитокины, а Th2-клетки – Th2-цитокины [19]. Th1-цитокины, прежде всего INF-γ, действуют на макрофаги и еще больше поляризуют их в сторону M1-фенотипа [4, 5, 20]. Th2-цитокины, прежде всего IL-4 и IL-13, оказывают влияние на макрофаги и еще больше поляризуют их в сторону M2-фенотипа [4, 17, 20]. Таким образом, реализуется 2-я волна альтернативного программирования фенотипа макрофагов (рис. 1).

M1-макрофаги в условиях культуры клеток имеют округлую форму и продуцируют множество провоспалительных цитокинов, таких как IL-12, IL-18, TNF-α, и большое количество воспалительного белка макрофагов-1α (MIP-1α), по сравнению с M2-фенотипом [6, 17]. M1 вырабатывают много NO за счет активации индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [21] и много АФК [6], которые обусловливают бактерицидную активность макрофагов. Маркерами M1 являются рецептор IL-2 и MAPKO рецептор, B7 (CD80), B7.2 (CD86), CCR7 (MCP-3), CXCL10 (IP-10), TLR-2, TLR-4, FcγRIII (CD16), FcγRII (CD32), LAM-1 (CD62), IL-1R1, IL-7R (CD127), IL-15R (α цепь), IL-17R (CTLA8) (Cdw217) [4–6]. M1-клетки интегрированы в Th1-ответ, который убивает бактерии, вирусы и опухолевые клетки [5, 17].

M2-макрофаги имеют фибробластоподобную форму и продуцируют большое количество антивоспалительных цитокинов, таких как IL-10 [5, 6], но значительно меньше АФК и NO, чем M1. Маркерами M2 являются маннозный рецептор (MRC1, CD206), M130 (CD163), FcεRII (CD23), нуклеотидные рецепторы (GPR86, GPR105, P2Y8, P2Y11 и P2Y12), дектин-1, DC-SIGN (CD209), DCIR (CLECSF6), CLACSF13, FIZZ1, ST2, фагоцитарные рецепторы SR-A и M60, CXCR4, фузин (CD184), TRAIL, IL-1Rα [4–6]. M2-клетки интегрированы в Th2-ответ, который убивает экстраклеточных паразитов. M2-клетки регулируют воспаление, способствуют ремоделированию и репарации поврежденных при воспалении тканей, ангиогенезу и опухолевому росту [5, 6].

При той или иной патологии легких правильное программирование макрофагов на M1-или M2-фенотип и, соответственно, правильный выбор между ответами Th1 и Th2 может обеспечить выздоровление, а в случае неадекватного патологическому процессу формирования фенотипа макрофагов может вызвать прогрессирование заболевания и даже летальный исход. В связи с этим возник колоссальный интерес к факторам репрограммирования макрофагов.

SP-D – регулятор функций альвеолярных макрофагов и потенциальный фактор репрограммирования их M1 / M2 фенотипа

Контроль SP-D за воспалением в легких

Известно, что одним из ключевых регуляторов функций альвеолярных макрофагов легких является сурфактантный белок D (SP-D) [22–29]. Этот белок вырабатывается альвеолоцитами II типа и нецилиарными клетками бронхиол – клетками Клара [30]. Понимание важности SP-D для адекватного функционирования альвеолярных макрофагов и иммунной защиты легких возникло после экспериментов на мышах, геном которых не имел гена SP-D. Таких мышей называют нокаутными и обозначают как SP-D (- / -) мыши.

Отсутствие гена SP-D у мышей приводит к значительному воспалению в легких [31, 32] и, в частности, росту числа провоспалительных цитокинов [33], развитию фиброза [34, 35], а в итоге – к развитию эмфиземы легких [34, 36]. В легких у SP-D (- / -) мышей наблюдалась выраженная инфильтрация макрофагов [37], нейтрофилов [27] и лимфоцитов в перибронхиальных и периваскулярных областях [33]. Макрофаги при этом увеличивались в размере [38]. Кроме того, у SP-D (- / -) мышей повысилась восприимчивость к инфекциям [38]. Эти изменения в определенной мере связаны с усилением оксидантного стресса в легких. Так, например, оказалось, что альвеолярные макрофаги, выделенные из SP-D (- / -) мышей, продуцировали оксидативные молекулы, такие как H_2O_2, в 10 раз больше, по сравнению с нормальными макрофагами [17]. Показано, что антиоксидантные свойства SP-D обусловлены подавлением образования липидных радикалов [37].

В легких SP-D (- / -) мышей также увеличивалось содержание макрофагов, находящихся на разных стадиях некроза и апоптоза [33]. Интересно, что добавление экзогенного SP-D ограничивало гибель макрофагов [33]. При этом SP-D, связываясь с углеводными и липидными частями на поверхности апоптотических клеток, облегчал процесс фагоцитоза уже погибших клеток [39] и таким образом способствовал нормальному разрешению воспаления.

Особая роль в развитии воспаления в легких у SP-D (- / -) мышей отводится увеличению экспрессии индуцибельной NO-синтазы (iNOS) [36] и продукции NO. Было показано, что ингибирование iNOS у SP-D (- / -) мышей приводило к уменьшению признаков воспаления, таких как оксидативный стресс и увеличение количества клеток в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) [40]. Эти и другие данные позволили сделать 2 важных вывода: 1) NO является запускающим фактором воспаления в легких у SP-D (- / -) мышей; 2) SP-D контролирует продукцию NO в легких [41, 42].

Оказалось, что NO, в свою очередь, может контролировать эффекты SP-D [43]. Понять, как это происходит, помогло изучение структуры белка SP-D и механизмов действия SP-D на альвеолярные макрофаги.

Особенности структуры SP-D: наличие цистеинов, возможность нитрозилирования и разные олигомерные состояния белка

Белок SP-D имеет молекулярную массу 43 кДа, состоит 375 аминокислот и включает в себя 4 домена: NH2-хвостовой домен, коллагеноподобный домен, домен "шейки" и С-концевой лектиновый домен "головка", распознающий COOH-группы углеводов [23] и лектин С-типа [31] (рис. 2).

SP-D может существовать в форме мономера, тримера, додекамера или мультимера (рис. 3) [22, 23, 39]. Процесс олигомеризации мономеров SP-D в триммер вовлекает домены "шейка" и "головка". Четыре триммера могут соединяться и формировать додекамер. Установлено, что мономеры SP-D с делециями цистеинов в позициях 15 и 20 в NH2-хвостовом домене не способны формировать додекамер [44]. Эти данные свидетельствуют о важной функции цистеинов хвостового домена в олигомерном переходе от триммера к додекамеру. Додекамеры также могут объединяться и формировать мультимер.

Наличие 2 цистеинов в NH2-хвостовом домене позволяет понять механизмы регуляторных эффектов этого белка. Дело в том, что в отсутствие воспаления, в нормальных легких, SP-D находится в форме мультимеров и додекамеров со скрытыми хвостовыми доменами (рис. 3). При воспалении, которое сопровождается усилением продукции NO, происходит нитрозилирование цистеинов хвостового домена [43, 45], которое сопровождается распадом мультимеров до тримеров и мономеров [43]. В результате хвостовые домены SP-D становятся открытыми.

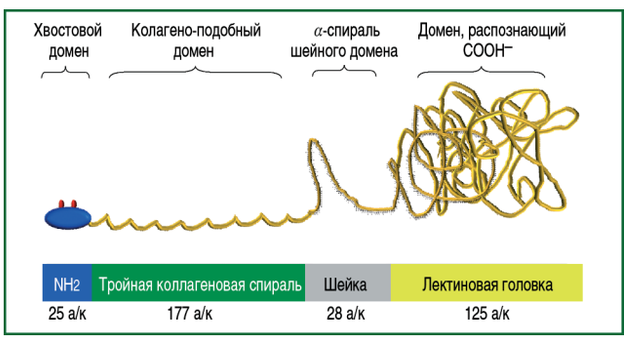

Рис. 2. Доменная структура SP-D. В состав зрелой формы белка SP-D входит 375 аминокислот

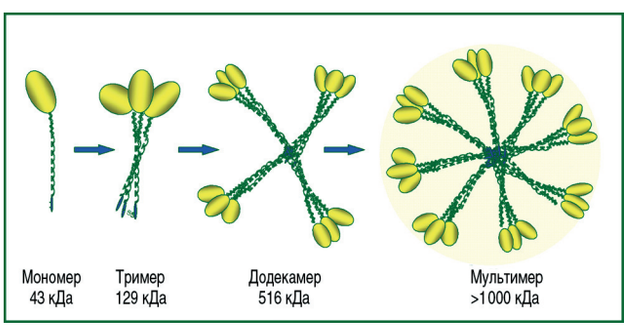

Рис. 3. Возможные олигомерные формы существования SP-D. Олигомеризация приводит к маскировке хвостовых доменов, при этом головные домены остаются открытыми

SP-D контролирует активность альвеолярных макрофагов: гипотеза о роли SP-D как фактора программирования фенотипа макрофагов

Оказалось, что разные олигомерные формы SP-D альтернативно влияют на активность и функции альвеолярных макрофагов [39]. Это связано с тем, что мультимеры и додекамеры SP-D взаимодействуют с одним типом рецепторов на поверхности альвеолярных макрофагов, тогда как S-нитрозилированные тримеры и мономеры – с другим типом рецепторов [38, 39] (рис. 4).

Открытые S-нитрозилированные хвостовые домены моно- и тримеров SP-D связываются с кальретикулином и CD-91 комплексом [23, 39], что в свою очередь, приводит к фосфорилированию внутриклеточной киназы p38, активации транскрипционного фактора (NF-kB) и соответственно усилению продукции провоспалительных медиаторов и NO. NO еще больше разрушает мультимеры SP-D, а образующиеся моно- и тримеры еще больше усиливают воспалительный ответ и бактерицидную активность макрофагов. Таким образом, на уровне макрофага формируется механизм положительной обратной связи, который при необходимости обеспечивает быстрый терапевтический воспалительный ответ макрофагов, запуск врожденного иммунитета и уничтожение патогена, но с другой стороны, может спровоцировать избыточное воспаление и развитие заболевания.

В нормальных условиях, при отсутствии воспаления, хвостовые домены SP-D спрятаны внутри мультимерной структуры, а головные домены взаимодействуют с рецепторами сигнального ингибирующего регуляторного белка-α (SIRP-α) [23, 39] и активируют киназу SHP-1, как показано на рис. 4. Это приводит к подавлению активации p38, блокированию NF-kB и соответственно угнетению воспалительных реакций макрофагов.

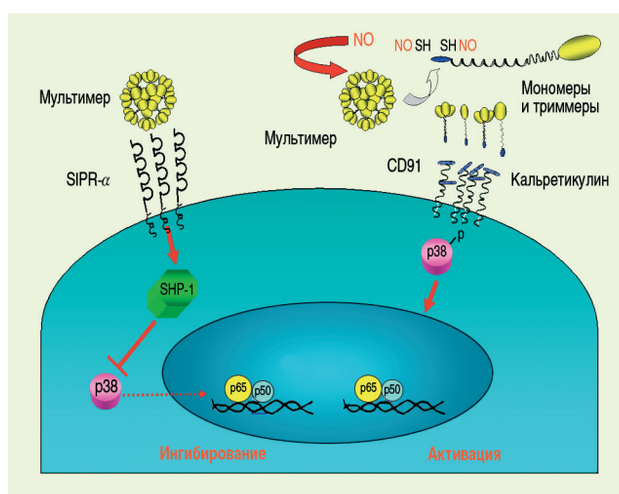

Рис. 4. Схема про- и противовоспалительных функций сурфактантного белка D (SP-D) (модифицированная схема *Gardai*, 2003 [39])

В целом эти данные позволяют интерпретировать нитрозилирование и денитрозилирование SP-D и связанные с этим олигомерные переходы SP-D как сигнальный механизм для переключения функции SP-D с активатора на ингибитор воспалительной активности макрофагов. SP-D в этом случае можно рассматривать как фактор репрограммирования макрофагов. Действительно, при действии тримеров или мономеров SP-D макрофаги демонстрируют M1-фенотип – усиление продукции NO и провоспалительных цитокинов, а при действии мультимеров – M2-фенотип, т. е. подавление продукции NO и провоспалительных цитокинов [39]. Однако для полного доказательства этой гипотезы необходимо подтвердить SP-D-зависимое репрограммирование макрофагов с помощью клеточных M1- и M2-маркеров, таких как рецепторы IL-2 и MAPKO для M1 и SR-A и маннозный рецептор для M2.

Обнаружено множество факторов, которые могут программировать макрофаги на M1-фенотип. Это Th1-цитокины INF-γ и TNF-α, патоген-ассоциированные молекулярные комплексы – липополисахарид (ЛПС), липопротеины, dsРНК, различные грамположительные и грамотрицательные бактерии, цитомегаловирус, белки теплового шока, бокс 1 высокомобильной группы [4, 16, 17]. Программировать макрофаги на M2-фенотип могут многие другие факторы. К ним относятся Th2-цитокины IL-4 и IL-13, иммунокомплексы в сочетании с IL-1β, IL-10, TGF-β, агонисты ядерного рецептора PPAR-γ, контролирующего макрофагальное воспаление, *Coxiella burnetii* и *Leismania*, витамин D3, глюкокортикоиды и апоптотические клетки [4, 16, 17].

Даже при кратком анализе роли SP-D в регуляции функций макрофагов выявляется важное обстоятельство: SP-D – это единственный фактор репрограммирования, который действует по принципу "два в одном", т. е. может программировать макрофаги и на M1-, и на M2-фенотип. Благодаря этому SP-D является бивалентным регулятором воспаления в легких.

SP-D, альвеолярные макрофаги и клиника легочных заболеваний

Общий недостаток многих клинических работ по изучению роли SP-D в развитии заболеваний легких состоит в том, что в них не анализировалось соотношение разных олигомерных форм SP-D. Поэтому в полной мере выявить роль SP-D в заболеваниях легких у человека будет возможно только после такого анализа.

Инфекции дыхательных путей, альвеолярные макрофаги и SP-D

Помимо того, что SP-D может прямо действовать на альвеолярные макрофаги, он играет важную роль в механизмах взаимодействия макрофагов с патогенами. Благодаря способности связываться с ЛПС, присутствующим на поверхности грамотрицательных бактерий, SP-D связывается с грамотрицательными бактериями, такими как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli* и *Haemophilus influenzae*. Связывание SP-D с этими бактериями способствует их агглютинации и стимулирует хемотаксис нейтрофилов, макрофагов и эозинофилов к месту инвазии патогена [27, 33, 38]. Эти эффекты SP-D значительно повышают эффективность фагоцитоза микробов макрофагами и нейтрофилами. SP-D также может связываться с грамположительными бактериями, такими как *Streptococcus pneumoniae* и *Stafylococcus aureus*, а также с микобактериями [16, 28], вирусами, такими как респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) и вирус гриппа [46], и грибами, такими как *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* и *Candida albicans* [32]. Поскольку SP-D является секреторным белком, который распознает и связывается с патогенными микроорганизмами, его называют также "секреторным патоген-распознающим рецептором" [47]. Таким образом, SP-D выступает в качестве маркера патогенных микроорганизмов, предназначенных для уничтожения иммунной системой и аттрактантом для иммунных клеток, т. е. выполняет классические опсонизирующие функции, повышая эффективность фагоцитоза.

Было установлено, что в присутствии SP-D продукция альвеолярными макрофагами TNF-α в ответ на контакт с *P. aeruginosa* и ЛПС значительно повышается [32, 48]. Оказалось, что SP-D может связываться с рецепторами CD14, которые используются макрофагами для связывания ЛПС [26, 28]. Благодаря этому SP-D способен усиливать вызванный ЛПС ответ макрофагов, активизируя улучшение их способности к распознаванию и фагоцитозу бактерий [33, 38]. Таким образом, SP-D может играть роль эндогенного адъюванта – усилителя ответов иммунной системы в легких.

Все эти данные позволяют предположить, что снижение содержания SP-D в легких будет приводить к увеличению восприимчивости организма к инфекциям. Результаты работ *M.Fujita et al.* [27, 30] подтвердили это предположение. Действительно SP-D (- / -) мыши оказались более восприимчивы к инфекциям дыхательных путей, вызываемых *P. carinii* [30], вирусом гриппа [39], РСВ [16] и бактериями [23].

Таким образом, отсутствие SP-D повышает чувствительность организма к инфекциям, а его присутствие способствует клиренсу патогенных микробов из дыхательных путей. Гипотеза о SP-D-зависимом M1 / M2 репрограммировании альвеолярных макрофагов и роль SP-D в организации взаимодействия макрофагов с патогенами, позволяет с иной позиции рассматривать патогенез легочных заболеваний, а также предлагать новые мишени для коррекции нарушенного иммунного ответа легких.

ХОБЛ, макрофаги и SP-D

Особенностью ХОБЛ является прогрессирующая необратимая обструкция дыхательных путей, связанная с патологическим воспалением дыхательных путей. Во многих случаях развитие ХОБЛ связано с длительным курением.

По сравнению со здоровыми людьми, у пациентов с ХОБЛ альвеолярные макрофаги имеют выраженный М1-фенотип и соответственно направляют иммунный ответ по клеточному Th1-пути [49, 50]. Однако у курящих лиц без ХОБЛ сигаретный дым, основной фактор риска развития заболевания, вызывал программирование макрофагов в М2-фенотип [51]. Значение такой трансформации фенотипа макрофагов до возникновения пациентов с ХОБЛ в ответ на действие этиологического фактора и во время самой болезни еще предстоит оценить.

В ряде работ было показано, что у курящих пациентов без ХОБЛ, а также у курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ снижено содержание SP-D в БАЛ [52]. Данные, полученные на SP-D (- / -) мышах, показывают, что снижение содержания SP-D может участвовать в патогенезе ХОБЛ путем усиления оксидативного стресса, апоптоза и некроза в легких [32, 35, 38, 52].

Снижение содержания SP-D может быть связано с тем, что альвеолярные макрофаги способны поглощать и разрушать SP-D [29] и / или с тем, что из-за повреждения легочного эпителия и нарушения проницаемости капилляров [26] при воспалении происходит "утечка" SP-D в системный кровоток. Не исключено, что попадание SP-D в системный кровоток может вести к развитию сердечнососудистых заболеваний и смертности пациентов с ХОБЛ.

Снижение содержания SP-D в легких при ХОБЛ приводит к повышенной восприимчивости органа к инфекциям [32, 52, 53], а последующая колонизация увеличивает риск обострений ХОБЛ [16] и прогрессирование заболевания [52], особенно если патогенами являются *P. aeruginosa* или *S. pneumoniae* [28]. Таким образом, снижение содержания SP-D в легких при ХОБЛ может быть одним из факторов усиления воспаления в легких и повышенной восприимчивости к респираторным инфекциям и хроническим колонизациям.

Учитывая актуальность проблемы воспаления в развитии ХОБЛ, до сих пор остается значимым определение маркеров воспаления и повреждения легких. SP-D в этом отношении заслуживает самого серьезного внимания. Так, оказалось, что у больных с ХОБЛ наблюдается четкая обратная зависимость между тяжестью заболевания и уровнем SP-D в сыворотке, тогда как для белка-16 клеток Клара (CC16) или С-реактивного белка такой корреляции не наблюдалось [52]. Таким образом, уровень SP-D в БАЛ и / или сыворотке можно использовать в качестве биомаркера повреждения легких и для прогнозирования исходов состояния пациентов с ХОБЛ.

БА, альвеолярные макрофаги и SP-D

Показано, что уровни SP-D в БАЛ пациентов с БА в несколько раз выше, чем у пациентов без БА [24, 25]. Понять, какую функцию в БА выполняет повышение уровня SP-D, помогают результаты экспериментов на SP-D (- / -) мышах. Поскольку у SP-D (- / -) мышей развивается чрезмерное воспаление в легких [23], можно предположить, что повышение уровня SP-D при БА направлено на ограничение легочного воспаления. Компенсаторный характер повышения SP-D при воспалении может быть обусловлен тем, что SP-D способен усиливать цитотоксические и фагоцитирующие свойства макрофагов.

Коль скоро SP-D претендует на роль фактора репрограммирования, интересно было узнать, какой фенотип макрофагов, М1 или М2, формируется при БА на фоне высокого содержания SP-D. На этот вопрос в 2009 г. ответили исследования *J.St-Laurent et al.* [54] и *P.G.Woodruff et al.* [55]. Было показано, что при БА, в отличие от ХОБЛ, альвеолярные макрофаги имели М2-фенотип и соответственно иммунный ответ развивался по Th2-типу.

В настоящее время повышение концентрации SP-D в легких больных БА и связанные с ним программирование М2-фенотипа альвеолярных макрофагов и развитие Th2-иммунного ответа рассматривается как основной молекулярный механизм развития этого заболевания. Однако на пике приступа БА уровень SP-D резко снижается [24]. Эти данные позволяют по-новому оценивать патогенез и способы лечения таких обострений. Возможно, факторы, провоцирующие БА, нарушают синтез SP-D или увеличивают "утечку" SP-D в системную циркуляцию через поврежденный эпителий, как это, например, происходит при респираторном дистресс-синдроме [26]. Если вспомнить, что SP-D является "секреторным патоген-распознающим рецептором" [47], можно также предположить, что снижение уровня SP-D при обострении БА обусловлено абсорбцией молекул SP-D на поверхности аллергенов. Далее, независимо от механизма, снижение SP-D приводит к тому, что воспаление "выходит" из-под SP-D-зависимого контроля и провоцирует приступ БА. Если эта гипотеза окажется верной, понятно, что в этом случае, профилактика и лечение приступов БА должны быть направлены на предотвращение падения или быстрое восстановление уровня SP-D при действии провоцирующих приступ факторов.

Саркоидоз, альвеолярные макрофаги и SP-D

В настоящее время саркоидоз рассматривается как одно из наиболее распространенных интерстициальных заболеваний легких неустановленной природы [57]. Уровень SP-D при саркоидозе повышен по сравнению со здоровыми людьми [25, 26, 57] и прогрессивно увеличивается при возрастании тяжести заболевания [58]. Повышение уровня SP-D при саркоидозе может быть обусловлено способностью провоспалительных цитокинов стимулировать продукцию SP-D в дыхательных путях [22, 36].

Установлено, что альвеолярные макрофаги при саркоидозе, вне зависимости от стадии патологического процесса, продуцировали увеличенное количество провоспалительных цитокинов, особенно TGF-α, IL-2, INF-γ, и имели повышенную экспрессию маркеров М1-фенотипа [59, 60]. Таким образом, при саркоидозе формируется М1-фенотип альвеолярных макрофагов и иммунный ответ развивается по

Th1-пути. Остается непонятным, почему при БА на фоне повышенного содержания SP-D формируется M2-фенотип макрофагов, а при саркоидозе – M1. Не исключено, что это связано с разным соотношением олигомерных форм SP-D при БА и саркоидозе.

Перспективы и направления дальнейших исследований

В настоящее время перспективными для дальнейших исследований являются как минимум 2 направления. Во-первых, четкая взаимосвязь между изменением уровня SP-D и развитием тех или иных заболеваний легких приводит к мысли, что нормализация уровня SP-D с помощью лекарств или введения экзогенных SP-D могло бы улучшить состояние больных. Хочется надеяться, что в самое ближайшее время терапия, основанная на использовании SP-D, расширит возможности врачей при лечении заболеваний легких. При этом, конечно, необходимо учитывать знания об альтернативном влиянии головного и хвостового доменов молекулы SP-D на активность альвеолярных макрофагов, олигомерных переходах SP-D и альтернативном изменении его функций.

Во-вторых, попадание SP-D в системный кровоток при заболеваниях легких, безусловно, представляет интерес как диагностический критерий повреждения легких, но заслуживает внимания и как возможный патогенетический механизм сердечно-сосудистых осложнений при таких заболеваниях, как ХОБЛ.

Литература

1. *Чучалин А.Г.* (ред.). Стандарты по диагностике и лечению больных хронической обструктивной болезнью легких (ATS / ERS, пересмотр 2004 г.). Пер. с англ. М.: Атмосфера; 2005.
2. *Хаитов Р.М.* Иммунология: Учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006.
3. *Janeway C.A., Travers P., Walport M., Shlomchik M.* Immunobiology. The immune system in health and disease: New York: Garland Science Publishing, 2005.
4. *Mantovani A., Sica A., Sozzani S. et al.* The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. Trends Immunol. 2004; 25: 677–686.
5. *Mantovani A.* Macrophage diversity and polarization: in vivo veritas. Blood 2006; 108 (2): 408–409.
6. *Mantovani A., Sica A., Locatti A.* New vistas on macrophage differentiation and activation. Eur. J. Immunol. 2006; 37 (1): 14–16.
7. *Boehm U., Klamp T., Groot M., Howard J.C.* Cellular responses to interferon-gamma. Ann. Rev. Immunol. 1997; 15: 749–795.
8. *Sharma M.* Chemokines and their receptors: orchestrating a fine balance between health and disease. Crit. Rev. Biotechnol. 2010; 30: 1–22.
9. *Trost M., English L., Limieux S. et al.* The phagosomal proteome in interferon-?-activated macrophages. Immunity 2009; 30 (1): 143–154.
10. *Nelson S.* Novel nonantibiotic therapies for pneumonia. Cytokines and host defence. Chest 2001; 119 (2): 419S–425S.
11. *Martinez F.O., Gordon S., Locati A., Mantovani A.* Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: New molecules and patterns of gene expression. J. Immunol. 2006; 177: 7303–7311.
12. *Kaplan A.P.* Chemokines, chemokine receptors and allergy. Int. Arch. Allergy Immunol. 2001; 124 (4): 423–431.
13. *Falcone F.H., Haas H., Gibbs B.F.* The human basophil: a new appreciation of its role in immune responses. Blood 2000; 96 (13): 4028–4038.
14. *D'Andrea A., Aste-Amezaga M., Valiante N.M. et al.* Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon gamma-production by suppressing natural killer cell stimulatory factor / IL-12 synthesis in accessory cells. J. Exp. Med. 1993; 178 (3): 1041–1048.
15. *Hu S., Sheng W.S., Peterson P.K., Chao C.C.* Differential regulation by cytokines of production of nitric oxide by human astrocytes. Glia 1995; 15: 491–494.
16. *Gordon S.* The macrophage: Past, present and future. Eur. J. Immunol. 2007; 37: S9.
17. *Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M.* Macrophage activation and polarization. Front. Biosci. 2008; 1 (13): 453–461.
18. *Sieling P.A., Abrams J.S., Yamamura M. et al.* Immunosuppressive roles for IL-10 and IL-4 in human infection. In vitro modulation of T cell responses in leprosy. J. Immunol. 1993; 150 (12): 5501–5510.
19. *Oosterhout A.J.M., Motta A.C.* Th1 / Th2 paradigm: not seeing the forest for the trees? Eur. Respir. J. 2005; 25: 591–593.
20. *Mantovani A., Sozzani S., Locati M. et al.* Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. Trends Immunol. 2002; 23 (11): 549–555.
21. *Fritz J., Murphy B.S., Sundareshan V. et al.* M1 and M2 Macrophage activation. Azithromycin alters macrophage phenotype. J. Antimicrob. Chemother. 2008; 61 (3): 554–560.
22. *Atochina E.N., Beck J.M., Scanlon S.T. et al.* Pneumocystis carinii pneumonia alters expression and distribution of lung collectins SP-A and SP-D. J. Lab. Clin. Med. 2001; 137: 429–39.
23. *Atochina E.N., Beers M.F., Hawgood S. et al. Surfactant* protein-D, a mediator of innate lung immunity, alters the products of nitric oxide metabolism. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2004; 30: 271–279.
24. *Cheng G., Ueda T., Numao T. et al.* Increased levels of surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluids in patients with bronchial asthma. Eur. Respir. J. 2000; 16: 831–835.
25. *Cheng I.W., Ware L.B., Greene K.E. et al.* Prognostic value of surfactant proteins A and D in patients with acute lung injury. Crit. Care Med. 2003; 31: 20–27.
26. *Eisner M.D., Parsons P., Matthay M.A. et al.* Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. Thorax 2003; 58: 983–988.
27. *Fujita M., Shannon J.M., Ouchi H. et al.* Serum surfactant protein D is increased in acute and chronic inflammation in mice. Cytokine 2005; 31: 25–33.
28. *Kuan S., Rust K., Crouch E.* Interactions of surfactant protein D with bacterial lipopolysaccharides. J. Clin. Invest. 1992; 90: 97–106.
29. *Wright J.R.* Immunomodulatory functions of surfactant. Physiol. Rev. 1997; 77: 931–962.
30. *Crouch E.C.* Structure, biologic properties and expression of surfactant protein D. Biochim. Biophys. Acta 1998; 1408: 278–289.
31. *Sorensen G.L., Husby S., Holmskov U.* Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease. Immunobiology 2007; 212 (4–5): 381–416.

32. *Sin D.D., Pahlavan P.S., Man P.S.P.* Surfactant protein D: A lung specific biomarker in COPD?: Potential biological roles of SP-D in COPD. Ther. Adv. Respir Dis. 2008; 2 (2): 65–74.
33. *Fisher J.H., Larson J., Cool C., Dow S.W.* Lymphocyte activation in the lungs of SP-D null mice. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2002; 27: 24–33.
34. *Botas C.F., Poulain J., Akiyama J. et al.* Altered surfactant homeostasis and alveolar type II cell morphology in mice lacking surfactant protein D. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998; 95:11869–11874.
35. *Wert S.E., Yoshida M., LeVine A.M. et al.* Increased metalloproteinase activity, oxidant production, and emphysema in surfactant protein D gene-inactivated mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1997; 97: 5972–5977.
36. *Korfhagen T.R., Sheftelyevich V., Burhans M.S. et al.* Surfactant protein-D regulates surfactant phospholipid homeostasis in vivo. J. Biol. Chem. 1998; 273: 28438–28443.
37. *Yoshida M., Korfhagen Th.R., Whitsett J.A.* Surfactant protein D regulates NF-κB and matrix metalloproteinase production in alveolar macrophages via oxidant-sensitive pathways. J. Immunol. 2001; 166: 7514–7519.
38. *LeVine A.M., Whitsett J.A., Gwozdz J.A. et al.* Distinct effects of surfactant protein A or D deficiency during bacterial infection on the lung. J. Immunol. 2000; 165: 3934–3940.
39. *Gardai S.J., Xiao Y.-Q., Dickinson M. et al.* By binding SIRP-alpha or calreticulin / CD91, lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation. Cell 2003; 115: 13–23.
40. *Atochina-Vasserman E.N., Kadire H., Tomer Y. et al.* Selective inhibition of iNOS activity in vivo reverses inflammatory abnormalities in SP-D deficient mice. J. Immunol. 2007; 179 (12): 8090–8097.
41. *Atochina-Vasserman E.N., Abramova E.V., Tomer Y. et al.* SP-D-Dependent regulation of NO metabolism in lipopolysaccharide-stimulated peritoneal macrophages. Bull. Exp. Biol. Med. 2009; 147 (4): 415–420.
42. *Sano H., Kuroki Y.* The lung collectins, SP-A and SP-D, modulate pulmonary innate immunity. Mol. Immunol. 2005; 42 (3): 279–287.
43. *Guo C.J., Atochina-Vasserman E.N., Abramova H. et al.* S-Nitrosylation of surfactant protein-D controls inflammatory function. PLoS Biol. 2008; 6 (11): e266.
44. *Zhang L., Ikegami M., Crouch E.C. et al.* Activity of pulmonary surfactant protein-D (SP-D) in vivo is dependent on oligomeric structure. J. Biol. Chem. 2001; 276 (22): 19214–19219.
45. *Guo C.J., Rashman C.S., Wolf B.A., Gow A.J.* S-Nitrosylation of surfactant protein-D provides a molecular switch from anti- to pro-inflammatory function. Nitric Oxide 2006; 14 (4): 6.
46. *McCormack F.X., Whitsett J.A.* The pulmonary collectins, SP-A and SP-D, orchestrate innate immunity in the lung. J. Clin. Invest 2002; 109 (6): 707–712.
47. *Bartlett J.G., Breiman R.F., Mandell L.A. et al.* Community-acquired pneumonia in adults-guidelines for management. Clin. Infect. Dis. 1998; 26: 811–838.
48. *Bufler P., Schikor D., Schmidt B., Griese M.* Cytokine stimulation by Pseudomonas aeruginosa strain variation and modulation by pulmonary surfactant. Exp. Lung Res. 2004; 30 (3): 163–179.
49. *Lofdahl M., Wahlstorm J., Skold C.M.* Different inflammatory cell pattern and macrophage phenotype in chronic obstructive pulmonary disease patients, smokers and non-smokers. Clin. Exp. Immunol. 2006; 145 (3): 428–437.
50. *Pons A.R., Noguera A., Blanquer D. et al.* Phenotypic characterization of alveolar macrophages and peripheral blood monocytes in COPD. Eur. Respir. J. 2005; 25 (4): 647–652.
51. *Shaykhiev R., Krause A., Salit J. et al.* Smoking-dependent reprogramming of alveolar macrophage polarization: implication for pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. J. Immunol. 2009; 183: 2867–2883.
52. *Лещенко И.В.* Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких: новые направления в лечении. Урал. мед. Журн. 2006; 8 (36).
53. *Sethi S., Maloney J., Grove L. et al.* Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. Res. Med. COPD Update 2006; 1 (4): 144–145.
54. Доклад экспертов ВОЗ; 2005.
55. *Woodruff P.G., Modrek B., Choy D.F. et al.* T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2009; 180 (5): 388–395.
56. *Шмелев Е.И.* Дифференциальная диагностика интерстициальных заболеваний легких. Consilium Medicum 2003; 5 (4): 176–181.
57. *Kunitake R., Kuwano K., Yoshida K. et al.* KL-6, surfactant protein A and D in bronchoalveolar lavage fluid from patients with pulmonary sarcoidosis. Respiration 2001; 68: 488–495.
58. *Kucejko W., Chyczewska E., Naumnik W., Ossolinska M.* Concentration of surfactant protein D, Clara cell protein CC-16 and IL-10 in bronchoalveolar lavage (BAL) in patients with sarcoidosis, hypersensivity pneumonitis and idiopathic pulmonary fibrosis. Folia Histochem. Cytobiol. 2009; 47 (2): 225–230.
59. *Zissel G., Prasse A., Muller-Quernheim J.* Sarcoidosis-immunopathogenetic concepts. J. Semin. Respir. Crit. Care Med. 2007; 28 (1): 3–14.
60. *Prasse A., Georges C.G., Biller H. et al.* Th1 cytokine pattern in sarcoidosis is expressed by bronchoalveolar $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells. Clin. Exp. Immunol. 2000; 122 (2): 241–248.

Информация об авторах

Малышев Игорь Юрьевич – д. м. н., проф., зав. лабораторией клеточных биотехнологий Московского государственного медико-стоматологического университета, зав. лабораторией стресса и адаптацией НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН; тел.: +7-985-766-24-40; e-mail: igor.malyshev@mtu-net.ru

Лямина Светлана Владимировна – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клеточных биотехнологий Московского государственного медико-стоматологического университета; тел.: +7-915-018-50-06; e-mail: svlvs@mail.ru

Шимшелашвили Шалва Леович – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапевтической стоматологии, пародонтологии и гериатрической стоматологии Московского государственного медико-стоматологического университета; тел.: +7-985-766-24-40; e-mail: igor.malyshev@mtu-net.ru

Вассерман Елена Николаевна – к. м. н., старший научный сотрудник Школы медицины, отделения легочной и интенсивной терапии Пенсильванского университета; тел.: +7-985-766-24-40; e-mail: igor.malyshev@mtu-net.ru

Поступила 07.07.10

© Коллектив авторов, 2011

УДК 616.24-092