

Метод волевой задержки дыхания был применен в комплексном лечении 40 больных. После применения такой методики отмечено: уменьшение клинических проявлений заболевания, статистически достоверный прирост показателей бронхиальной проходимости периферических бронхов.

Эффективность использования нифедипина в комплексном лечении больных изучалась у 24 больных. После применения препарата по 10 мг 3 раза в сутки отмечено субъективное уменьшение одышки, прирост показателей бронхиальной проходимости на уровне периферических бронхов.

Среди мер медицинской реабилитации использовали: специальный комплекс ЛФК, волевую задержку дыхания, закаливание. Эффективность методики изучали у 40 больных. Через год после применения наших рекомендаций обострения заболевания зарегистрированы в 22,5% случаев (в контрольной группе — в 54,8% случаев). Спустя 3 года на контрольное дообследование было вызвано 23 больных: обострения заболевания были в 23,1% случаев (в контрольной группе — в 47,8% случаев).

Таким образом, проведенные исследования позволили сделать выводы, основная суть которых: экспираторный пролапс мембранозной стенки трахеи и крупных бронхов как вариант трахеобронхиальной дискинезии является самостоятельной нозологической формой ХНЗОД,

так как заболевание имеет свои специфические клинические, эндоскопические, функциональные проявления; измерение бронхиального сопротивления, показателей спирографии с записью "поток-объем", анализ изменений формы этой кривой помогают диагностировать болезнь на более ранних этапах формирования; целесообразно выделять 3 степени и 2 формы патологии; заболевание часто встречается среди населения (6,7% населения имеют признаки ЭП); основным этиологическим фактором является кашель вследствие перенесенных острых респираторных заболеваний, воздействия экзогенных поллютантов, табакокурения, а ведущими патогенетическими факторами — экспираторная инвагинация бесхрящевой стенки, локальный эндотрахеобронхит, бронхоспазм, дисбаланс вегетативной нервной системы, гипервентиляция, напряжение сердечно-сосудистой системы, которые могут привести к осложнениям в виде эмфиземы легких, хронического бронхита, бронхиальной астмы, хронического легочного сердца; эффективность комплексного лечения больных повышает использование глюкокортикостероидов путем интубаций, волевой задержки дыхания, антагонистов кальция, а систематическое применение лечебной физкультуры, закаливания уменьшает число обострений, препятствует развитию осложнений.

Поступила 16.02.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1996

УДК 616.24-001-002.555/.57-018

А.Д.Таганович, В.К.Кухта, И.В.Захаренко

ВЛИЯНИЕ СУРФАКТАНТА НА МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ КЛЕТОК ЛЕГКИХ У КРЫС С ПНЕВМОФИБРОЗОМ, ВЫЗВАННЫМ ВВЕДЕНИЕМ БЛЕОМИЦИНА

Кафедра биохимии Минского медицинского института

LUNG SURFACTANT INFLUENCE ON METHABOLIC AND FUNCTIONAL STATE OF PULMONARY CELLS IN RATS WITH BLEOMYCIN-INDUCED PNEUMOFIBROSIS

A.D.Taganovich, V.K.Kuhta, I.V.Sacharenko

S u m m a r y

The influence of lung surfactant on E-rosette formation by pulmonary lymphocytes, the activity of secreted interleukin-1 and complex influence of macrophages on fibroblast growth were studied in rats with developing pneumofibrosis. It was found that the ability to decrease E-rosette formation of pulmonary lymphocytes. Cultivation of pulmonary macrophages in the presence of lung surfactant induced an augmentation of the secretion of interleukin-1. Cultivation of skin-muscular fibroblasts in the medium, in which macrophages had been preliminarily incubated, was accompanied by a decrease of ³H-thymidin incorporation in DNA of fibroblasts. Addition of lung surfactant to the medium enhanced this effect. The suppressive effect of surfactant-macrophage system from the lung with developing fibroblasts was the most manifested as compared to control. The more expressive effect of the surfactant from fibrotic lung on fibroblast growth was found to be a prostaglandin-dependent process.

У контрольных крыс и с формирующимся пневмофиброзом через 21 день после внутритрахеального введения блеомицина изучалось влияние сурфактанта легких на Е-розеткообразование легочных лимфоцитов, активность секретируемого макрофагами ИЛ-1 и комплексное выделение макрофагами медиаторов, воздействующих на рост фибробластов. Обнаружено, что при фиброзообразовании сурфактант теряет способность снижать образование розеток лимфоцитами. Совместное его культивирование с макрофагами легких приводит к увеличению секреции ИЛ-1. Культивирование фибробластов в среде предварительной инкубации макрофагов сопровождается снижением включения ^3H -тимидина в ДНК фибробластов. Сурфактант потенцирует этот эффект. Субпрессорное действие системы сурфактант — макрофаги из легких с формирующимся фиброзом на фибробласты наиболее выражено и является простагландинзависимым процессом.

В основе развития фиброза легких лежит увеличение числа фибробластов, которые синтезируют повышенное количество коллагена. По мнению ряда исследователей, центральную роль в этом процессе играют макрофаги легких, так как они секретируют медиаторы, оказывающие регулирующее влияние на фибробласты [24]. Макрофаги легких в свою очередь находятся в сложных взаимоотношениях с лимфоцитами. Являясь доминирующими по количеству среди других свободных клеток легких, они скапливаются в зонах альвеолита, активируются и во многом обеспечивают тот комплекс событий, который завершается фиброзированием легочной паренхимы [25,30].

Ставя перед собой цель исследования, мы исходили из того, что одним из возможных агентов, оказывающих регулирующее влияние на клетки в легких, может быть сурфактант. Выделенный из легких здоровых животных он способен изменять уровень секреции альвеолярными макрофагами интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухолей, содержание в этих клетках циклических нуклеотидов [27]. В литературе имеются сведения о стимулирующем действии сурфактанта на некоторые функции макрофагов (фагоцитарную активность, генерирование супероксид-аниона, переваривающую способность, хемотаксис) [12,26,28] и, наоборот, ингибирующем влиянии на митогенный ответ лимфоцитов крови [9]. Имеются сведения об участии сурфактанта в модуляции степени выраженности фиброзных изменений [23].

Целью работы, результаты которой легли в основу настоящего сообщения, было следующее: привлекая информацию о метаболизме сурфактанта в динамике фиброзообразования, ответить на вопрос, скажется ли изменение сурфактанта в период наиболее активного формирования фиброза на перестройке функционально-метаболического состояния макрофагов и лимфоцитов, то есть тех видов клеток, которые находятся в альвеолах легких и количество которых существенно вырастает при фиброзообразовании.

Методика

Фиброз легких вызывали у 30 взрослых крыс-самцов линии Вистар с начальной массой 100—120 г однократным интратрахеальным введением блеомицина ("Блеомицетин") в дозе 0,5 ЕД на 100 г массы животного. 10 контрольным животным при всех тех

же условиях вводили изотонический раствор NaCl. За развитием заболевания следили с помощью световой и электронной микроскопии.

Находящимся в глубоком наркозе животным для удаления крови из сосудов осуществляли перфузию сбалансированным солевым раствором Хенкса (рН 7,4). После этого легкие выделяли и подвергали бронхоальвеолярному лаважу (БАЛ). Из бронхоальвеолярной жидкости получали сурфактант методом дифференциального центрифугирования [15]. Принимая во внимание тот факт, что *in vivo* в альвеолах легких макрофаги уже контактировали с сурфактантом, а источником альвеолярных макрофагов служит система моноциты крови — интерстициальные макрофаги [3,10], наибольший интерес представляла оценка влияния сурфактанта на макрофаги сразу после попадания в альвеолы. Поэтому изучение влияния сурфактанта производилось на популяции клеток легких, содержащих интерстициальные макрофаги или лимфоциты. Именно такая модель была сочтена наиболее приближенной к интересующему нас событию. Для получения интерстициальных клеток вслед за БАЛ легочную ткань, предварительно освобожденную от крупных бронхов и сосудов, измельчали ножницами, фильтровали через 6 слоев капроновой ткани и центрифугировали. Клеточный осадок использовали для получения макрофагов и лимфоцитов процедурами прилипания [13] или центрифугирования после наслаивания на фиколл-верографиновую смесь [22].

Отмытые лимфоциты суспендировали в среде 199, содержащей 15 ммоль НЕРЕС+100 ЕД/мл пенициллина +100 мкг/мл стрептомицина и культивировали 1 и 6 ч в присутствии сурфактанта или без него. По окончании культивирования ставили реакцию Е-розеткообразования [4,16]. Мазки фиксировали метанолом и окрашивали по Романовскому-Гимзе. Используя масляную иммерсию, подсчитывали процентное содержание розеткообразующих (Е-РО) клеток на 200 лимфоцитов. За одну розеткообразующую клетку принимали лимфоцит, присоединивший 3 и более эритроцитов.

Для получения среды, содержащей секретируемый макрофагами легких ИЛ-1, клетки суспендировали в среде RPMI 1640 (Difeo, США) без сыворотки с добавкой 100 ЕД/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина до концентрации $1 \cdot 10^6$ /мл. 2 мл клеточной суспензии вносили в стеклянные культуральные флаконы. Туда же добавляли суспензию сурфак-

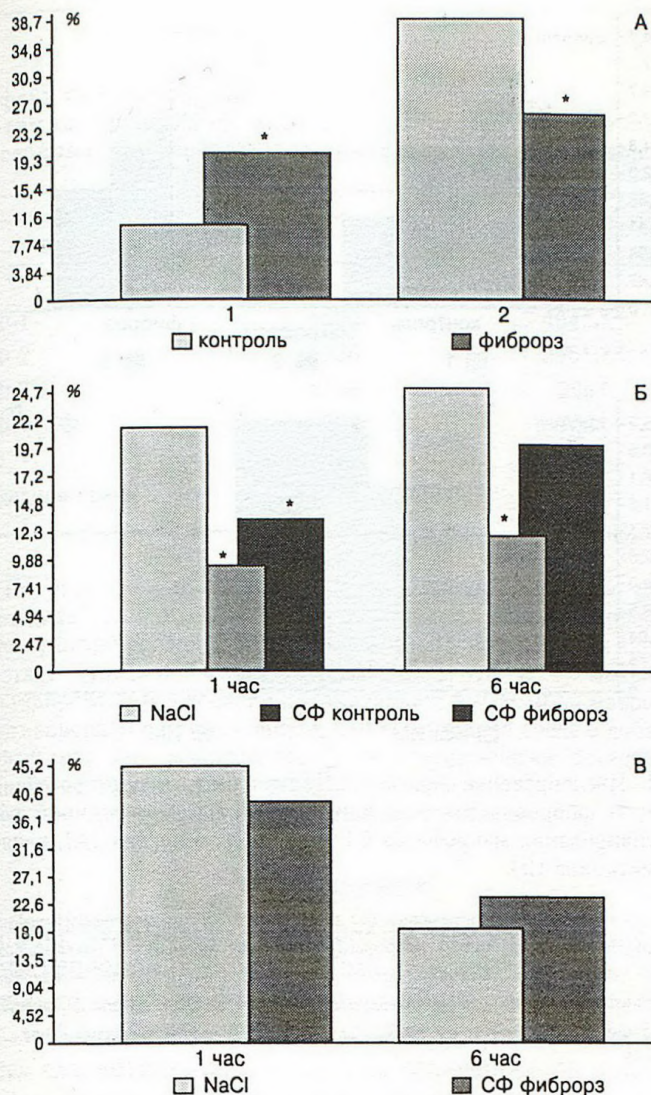


Рис.1. Влияние сурфактанта на Е-РО лимфоцитов легких.

Суспензию лимфоцитов (1.106 клеток/мл) помещали в стеклянные флаконы. Туда же вносили изотонический раствор NaCl (1:10 об/об) или суспензию сурфактанта контрольных животных (конечная концентрация 3,2 мкг липидного фосфора/мл), или суспензию сурфактанта из легких с формирующимся фиброзом (4,8 мкг липидного фосфора/мл). А. Лимфоциты легких контрольных животных (контроль) и с формирующимся пневмофиброзом через 21 день после введения блеомицина (фиброз) в исходном состоянии. "1" — доля розеткообразующих лимфоцитов; "2" — доля лимфоцитов, не образующих комплексы с эритроцитами барана. Б. Влияние сурфактанта из легких контрольных животных (СФ контроль) и с формирующимся фиброзом (СФ фиброз) на лимфоциты контрольных животных. "NaCl" — клетки культивировались без сурфактанта, но в присутствии эквивалентного объема изотонического раствора NaCl. В. Влияние сурфактанта легких на Е-РО лимфоцитов из легких с формирующимся фиброзом. Все данные представлены как $M \pm m$. Каждое значение — результат 5 независимых экспериментов. * — здесь и на последующих рисунках $p < 0,05$ по сравнению с "NaCl".

танта. Конечная концентрация сурфактанта контрольных животных в культуральной среде — 3,2 мкг липидного фосфора/мл, для сурфактанта из легких с формирующимся фиброзом — 4,8 мкг липидного фосфора/мл. В контрольные пробы вместо сурфактанта вносили эквивалентный объем изотонического раствора NaCl. Пробы инкубировали 20 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂, затем центрифугировали (250g — 10 мин). Супернатанты стерилизовали фильтрованием через фильтры *Millipore* (Англия) с размером пор 0,2 мкм. В ряде опытов для подавления примеси липополисахарида к макрофагам добавляли полимиксин Б (1000 ед/мл). Активность ИЛ-1 в среде культивирования

макрофагов легких определяли тимоцитарным тестом с использованием тимоцитов 6—8-недельных мышей линии СЗН [18].

Для оценки влияния системы сурфактант-макрофаги на фибробласты вначале получали среду после культивирования в ней макрофагов легких. К прилипшим на пластиковой поверхности чашек Петри макрофагам ($3 \cdot 10^6$ клеток/чашку) в 2 мл среды Мем-Дульбекко (*Gibco*, США) с 10% эмбриональной сыворотки теленка, глутамином (50 мг/100 мл), пенициллином (100 ЕД/мл) и стрептомицином (100 мкг/мл) добавляли суспензию сурфактанта (концентрацию см. выше) или эквивалентный объем изотонического раствора NaCl. Пробы культивировали 8 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. По окончании культивирования супернатанты стерилизовали фильтрованием и добавляли к фибробластам.

Диплоидные кожно-мышечные фибробласты эмбриона человека, 13 пассаж (Предприятие диагностических и лекарственных препаратов МЗ РБ), вносили в бактериологические пробирки в виде суспензии ($3 \cdot 10^5$ клеток/2 мл) с монослоем на боковой стенке под углом 30°. Клетки культивировали 20 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂. Спустя этот период времени в состоянии до монослоя культуральную среду сливали, а к прилипшим фибробластам добавляли эквивалентный объем супернатантов, полученных при культивировании макрофагов. В ряде случаев при инкубации использовалась добавка индометацина — 10 мкг/мл. Одновременно вносили метил-³H-тимидин на весь период последующего культивирования фибробластов. По окончании культивирования клетки обрабатывали 10% раствором ТХУ и определяли радиоактивность нерастворимой фракции на мембранных фильтрах в жидкостном сцинтилляционном счетчике СБС-2.

Все результаты обработаны общепринятыми методами вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента.

Результаты

Установлено, что через 3 и 7 дней после введения блеомицина в легких крыс развивались отек и острое воспаление. Через 7—14 дней явления отека и воспаления нарастают. Максимально активно процесс формирования фиброзных изменений идет через 3 нед после введения блеомицина. В последующем, через 30—60 дней еще имеет место фиброобразование, хотя процесс явно теряет первоначальную активность.

Сравнение доли Е-РО лимфоцитов легких через 3 нед после введения блеомицина показало значительное превышение контрольного уровня (рис.1,А). Совместное культивирование клеток легких и сурфактанта, выделенных от здоровых животных, уже через 1 ч приводило к уменьшению доли Е-РО лимфоцитов (рис.1,Б). Еще большее снижение, в 2,5 раза, наблюдалось при дальнейшем культивировании. Сурфактант, полученный из фиброзоизмененных легких (через 3 нед после введения блеомицина) оказывал на клетки контрольных животных менее выраженное действие (см.рис.1,Б). В случае же культивирования лимфоцитов с сурфактантом, выделенных из легких с фиброзом, вообще не

наблюдалось существенной разницы с теми клетками, которые инкубировались без сурфактанта (рис.1,В). Такая потеря регуляторного влияния сурфактанта легких сопровождалась прогрессирующим снижением Е-РО лимфоцитов по мере увеличения периода культивирования.

Совместное культивирование сурфактанта легких с макрофагами контрольных животных показало, что он не оказывал влияния на активность секретируемого ИЛ-1, в то время как культивирование макрофагов с сурфактантом, выделенных из легких с фиброзом, сопровождалось повышением активности монокина (рис.2). В опытах с использованием полимиксина Б сурфактант легких индуцировал значительное увеличение активности секретируемого ИЛ-1 (см.рис.2). Особенно ярко такое влияние сурфактанта прослеживалось при культивировании макрофагов из легких контрольных животных. Оно имело место и в случае клеток, выделенных из легких с фиброзом, однако было менее выраженным вследствие высокой активности ИЛ-1 в исходном состоянии, без введения в культуральную среду сурфактанта легких.

В соответствии с имеющимися представлениями логично было роль взаимодействия сурфактанта с макрофагами в формировании фиброза оценивать не только по активности секретируемого ИЛ-1, а по конечному эффекту на пролиферацию фибробластов. Был применен стандартный методический подход для экспериментов подобного рода. Сурфактант культивировали с макрофагами. Затем среда их культивирования добавлялась к растущим фибробластам и оценивалась их пролиферативная способность по включению ^3H -тимидина в ДНК клеток.

Культивирование фибробластов со средой инкубации макрофагов, контактировавших с сурфактантом легких (МФ+СФ), выявило ярко выраженное ингибирование включения ^3H -тимидина в кислотоустойчи-

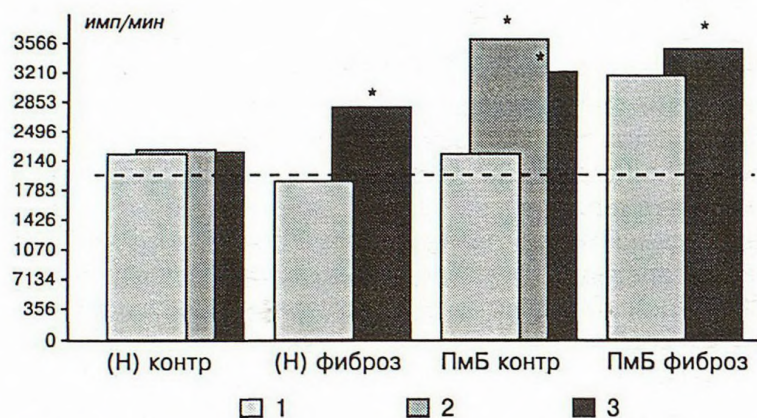


Рис.2. Влияние сурфактанта легких на активность секретируемого ИЛ-1.

Интерстициальные макрофаги культивировали (условия — см. раздел "Методика" с сурфактантом контрольных животных "2" или животных с развивающимся фиброзом "3", или с эквивалентным объемом изотонического раствора NaCl "1". Затем супернатанты использовали для тимощитного теста. (Н) контроль и (Н) фиброз — макрофаги, соответственно, контрольных животных и с пневмофиброзом культивировались без добавки полимиксина Б. "ПмБ контроль" и "ПмБ фиброз" — с добавкой полимиксина Б. Пунктирная линия — включение ^3H -тимидина в тимощиты, которые культивировались с конканавалином А (1 мкг/мл) без добавления супернатантов. Все данные — результат 3 независимых экспериментов (по 5 параллельных проб в каждом).

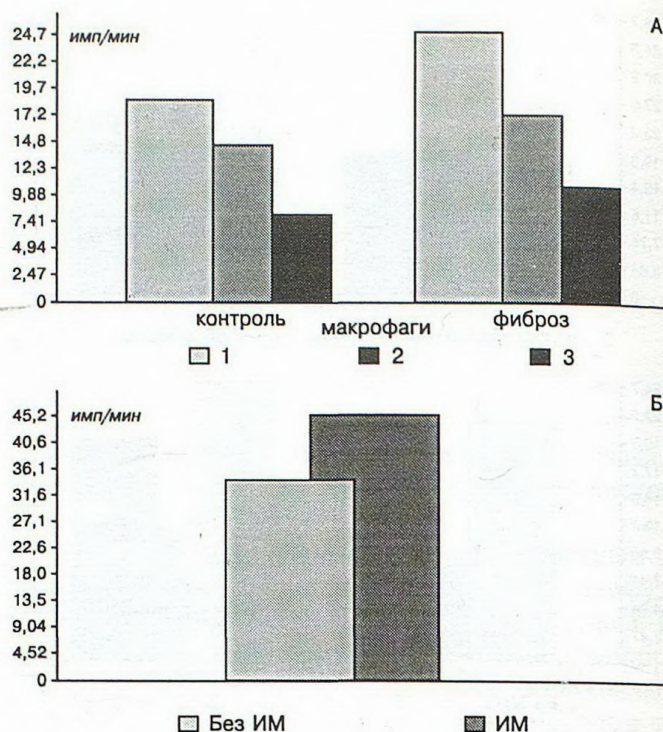


Рис.3. Ингибирование включения ^3H -тимидина в кислотоустойчивую фракцию фибробластов под влиянием среды, полученной после культивирования макрофагов с сурфактантом легких (А), влияние индометацина (Б).

А. "1" — макрофаги инкубировались без сурфактанта; "2" — макрофаги+сурфактант контрольных животных; "3" — макрофаги+сурфактант животных с пневмофиброзом. Каждое значение — результат трех независимых экспериментов. Б. ИМ — макрофаги с сурфактантом из легких с формирующимся фиброзом культивировали в присутствии индометацина; БЕЗ ИМ — то же, но без индометацина. * — $p < 0,05$ по сравнению с "БЕЗ ИМ", $n=5$.

вый материал фибробластов (рис.3,А). Характерно, что супрессивный эффект был выражен однотипно в случаях использования макрофагов, полученных из легких контрольных животных и при фиброзе. Наиболее выраженным влиянием (снижение почти в 2,5 раза) обладал сурфактант из легких с фиброзом.

Ингибирование циклоксигеназного пути синтеза простагландинов индометацином сопровождалось увеличением включения ^3H -тимидина в ТХУ-устойчивый материал фибробластов по сравнению с пробами без индометацина, когда фибробласты культивировались в среде предварительной инкубации макрофагов с сурфактантом из легких с формирующимся фиброзом (3 недели после введения блеомицина) — рис.3,Б. Для ответа на вопрос, сохраняется ли супрессорное действие сурфактанта в условиях ингибирования синтеза простагландинов, был поставлен опыт, в ходе которого к фибробластам добавлялась среда: а) без предварительного культивирования в ней клеток; б) после культивирования в ней макрофагов с блеомицини-дуцированным фиброзом; в) МФ+СФ из легких животных с формирующимся фиброзом. Во все пробы был внесен индометацин. Из результатов, представленных в таблице, следует, что сурфактант потерял свой ингибирующий эффект. Макрофаги же сохранили ингибиторное влияние на фибробласты, хотя и в менее выраженной степени, чем то, которое наблюдалось без индометацина.

Т а б л и ц а

Эффект культуральной среды на включение ^3H -тимидина в ТХУ-устойчивый материал фибробластов в условиях блокированного синтеза простагландинов

Условия получения среды для фибробластов	Включение ^3H -тимидина в фибробласты (имп/мин)	
МФ 1	6600	464*,**
МФ 2	5926	295*,**
МФ 3	5118	226*
МФ + СФ	6202	746*
СФ	8690	751
Исходная среда	7774	562

П р и м е ч а н и е. Условия культивирования — см. раздел "Методика". МФ 1, МФ+СФ — индометацин вносили в пробы на этапе культивирования макрофагов; МФ 2 — индометацин вносили на этапе культивирования фибробластов; МФ 3 — макрофаги культивировали без добавки индометацина; МФ+СФ — макрофаги культивировали с сурфактантом; СФ — исходная среда с добавкой сурфактанта без макрофагов; * — статистически достоверная разница по сравнению с исходной средой и с СФ; ** — статистически достоверная разница по сравнению с МФ 3.

Обсуждение

Ранее нами было установлено, что уже через 3 дня после введения блеомицина имела тенденция к увеличению количества форфолипидов сурфактанта, которая через 7 дней становилась более выраженной. Наиболее существенное повышение определялось в период с 14 по 21-й день, главным образом за счет фосфатидилхолинов [5,7]. Полученные результаты сочетались с выявленными нами, как и другими исследователями, морфологическими признаками гиперфункции пневмоцитов II типа [5,8]. Наиболее выраженными они были через 3 недели после введения блеомицина, то есть в период интенсивного фиброобразования. В дальнейшем на этом этапе развития патологического процесса анализировалось включение метки (метил- ^3H -холина) после ее внутривенного введения в составе фосфатидилхолинов сурфактанта и альвеолярных макрофагов [6]. Содержание новосинтезированных фосфолипидов сурфактанта через 2 ч после введения метки существенно превышало контрольных уровень. Через 4 ч, когда имел место максимум включения метки в фосфолипиды сурфактанта в контроле, оно уже снижалось и разницы по сравнению с контролем здесь уже не было. Содержание новосинтезированных фосфолипидов возросло также в альвеолярных макрофагах.

Из приведенных сведений следует вывод об ускоренном обороте фосфолипидов сурфактанта в альвеолах легких. Вся совокупность перечисленных данных свидетельствует о том, что в период формирования фиброза, особенно на этапе увеличенного синтеза коллагена, в интерстициальной ткани легких имеет место гиперпродукция сурфактанта. Такое явление не следует расценивать как патогномичное только блеомициновой модели пневмофиброза, поскольку отдельные

признаки гиперфункции пневмоцитов II типа описаны при ряде фиброгенных заболеваний [17,21].

Эксперименты, результаты которых изложены в настоящей работе, показали, что явление гиперпродукции сурфактанта имеет патогенетическое значение, поскольку вследствие его изменяется регулирующее влияние сурфактанта на метаболизм клеток, которые принимают участие в развитии этого заболевания. В качестве тестов, характеризующих состояние клеток, были избраны Е-розеткообразование для лимфоцитов, активность секретируемого ИЛ-1 для макрофагов. Оценивалось также опосредованное через макрофаги влияние сурфактанта легких на синтез ДНК в фибробластах.

Установленное снижение Е-РО лимфоцитов в процессе совместного культивирования клеток с сурфактантом, выделенным из легких контрольных животных, и потеря регуляторного влияния в случае сурфактанта из легких с активным фиброобразованием, по-видимому, отражает значительные изменения иммунореактивности в легких при развитии фиброза. Обусловлено ли оно модификацией клеточной поверхности, рецепторов, взаимодействующих с эритроцитами, или нарушением гуморального звена, индуцирующего эту реакцию, остается предметом дальнейшего изучения. С большой степенью вероятности можно рассматривать реакцию Е-РО в нашем исследовании как отражение иммунорецепции эритроцитов барана на поверхности мембран лимфоцитов из легких крысы. Тогда обнаруженное снижение Е-РО под влиянием сурфактантов для лимфоцитов здоровых животных свидетельствует о модификации функциональных свойств клеточных мембран. Эти результаты дополняют данные относительно иммуносупрессивного действия сурфактанта на лимфоциты [9]. Очевидно, что потеря влияния сурфактанта на Е-РО лимфоцитов при фиброобразовании связана с изменением сурфактанта и самих лимфоцитов.

Как известно, ИЛ-1 является одним из факторов, инициирующих активацию лимфоцитов и поддерживающих эти клетки в активном состоянии [1]. С другой стороны, это один из тех цитокинов, которые регулируют функциональную способность фибробластов, в частности, способность к синтезу коллагена [20]. При пневмофиброзе, как гранулематозной, так и негранулематозной природы, описана секреция альвеолярными макрофагами повышенного количества ИЛ-1 [15,29]. Результаты настоящей работы раскрывают один из механизмов указанного феномена. Культивирование макрофагов с сурфактантом, выделенным из легких с фиброзом, сопровождалось повышением активности секретируемого монокина. Аналогичные опыты, проведенные в присутствии полимиксина В, показывают, что в основе влияния сурфактанта на секрецию ИЛ-1 макрофагами может быть модификация фосфолипидного состава клеточных мембран. Дело в том, что полимиксин В — антибиотик, который изменяет проницаемость биологических мембран, причем тем больше, чем больше в мембранах липидного фосфора [2].

Действие ИЛ-1 на пролиферацию фибробластов неоднозначно. Имеются данные о том, что ИЛ-1 стиму-

лирует продукцию коллагеназы фибробластами и ингибирует синтез коллагена [19]. Поэтому наблюдаемую гиперактивность ИЛ-1 под влиянием сурфактанта при формирующемся фиброзе можно отнести и к фиброиндуцирующей, и направленной на сдерживание развития фиброза. Тем более что фундаментальные исследования *J.A.Elias* к концу 80-х годов привели к представлению, что конечный эффект на фибробласты определяется взаимодействием цитокинов между собой [11]. Включение изотоп-меченного тимидина в ДНК клеток является одним из самых чувствительных тестов, характеризующих их пролиферативные свойства. Поэтому есть все основания рассматривать обнаруженное снижение включения ^3H -тимидина в кислотоустойчивый материал фибробластов при культивировании их в среде предварительной инкубации макрофагов с сурфактантом как показатель супрессивного действия на пролиферацию фибробластов. Наибольшим влиянием обладал сурфактант из легких с развивающимся фиброзом. При ингибировании циклоксигеназного пути синтеза простагландинов индометацином сурфактант терял свое ингибирующее влияние. Значит, индуцированный контактом с сурфактантом эффект макрофагов легких на фибробласты является простагландинзависимым процессом.

Имеется много фактов в пользу того, что простагландины, в частности группы Е, снижают клеточный рост [14]. Считается, что они выступают в качестве вторичных мессенджеров в воздействии макрофагов на пролиферацию фибробластов. Нам представляется таким же механизм обнаруженной индукции сурфактантом легких супрессорного действия макрофагов на фибробласты.

Заключение

Таким образом, сурфактант легких, контактируя с лимфоцитами и макрофагами, оказывает на них заметное влияние. Выраженность последнего зависит как от состава, свойств сурфактанта, так и от изначального функционального состояния клеток. Сурфактант, контактируя с макрофагами в легких, оказывает ингибирующее действие на пролиферацию фибробластов. В легких с активно протекающими процессами фиброобразования сурфактант теряет супрессивное влияние на Е-РО лимфоцитов, повышает секрецию ИЛ-1 макрофагами, обладает более выраженным ингибирующим воздействием на пролиферацию фибробластов через стимуляцию синтеза простагландинов.

Вся совокупность полученных данных дает основание думать о протекторной роли сурфактанта в фиброзообразовании. Она реализуется через влияние на клетки легких — лимфоциты, макрофаги. Не исключено, что действие его распространяется и на другие клеточные структуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войтенок Н.Н. Интерлейкин-1 // Успехи соврем. биол.— 1988.— Т.106, вып.1 (4).— С.102—114.
2. Гэйл Э., Кандлиф Э., Рейнолдс П. и др. Молекулярные основы действия антибиотиков: Пер. с англ.— М.: Мир, 1975.
3. Ерохин В.В. Функциональная морфология легких.— М.: Медицина, 1987.
4. Новиков Д.К. Справочник по клинической иммунологии и аллергологии.— Минск: Беларусь, 1987.
5. Слук Б.А., Таганович А.Д. Обоснование явления гиперпродукции сурфактанта в легких при развитии блеомycin-индуцированного пневмофиброза // Сурфактантная и антисурфактантная система легких.— Ялта, 1991.— С.103—104.
6. Таганович А.Д., Кухта В.К., Лексина А.К. Метаболизм сурфактанта и его влияние на жидкостные свойства мембран макрофагов из легких крыс с блеомycin-индуцированным фиброзом // Актуальные проблемы современной биохимии.— Минск, 1991.— С.94—95.
7. Abrams M.E. Isolation and quantitative estimation of pulmonary surface active lipoprotein // J. Appl. Physiol.— 1966.— Vol.21, № 2.— P.718—720.
8. Adler K.B., Callahan L.M., Evans J.N. Cellular alterations in the alveolar wall in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. An ultrastructural morphometric study // Am. Rev. Respir. Dis.— 1986.— Vol.133, № 6.— P.1043—1046.
9. Ansfield M.J., Benson B.J. Identification of the immunosuppressive components of canine pulmonary surface active material // J. Immunol.— 1980.— Vol.125, № 3.— P.1093—1098.
10. Bowden D., Adamson I. Role of monocytes and interstitial cells in the generation of alveolar macrophages. I. Kinetic studies of normal mice // Am. J. Pathol.— 1972.— Vol.68, № 3.— P.521—536.
11. Elias J.A. Tumor necrosis factor interacts with interleukin-1 and interferons to inhibit fibroblast proliferation via fibroblast prostaglandin-dependent and independent mechanisms // Am. Rev. Respir. Dis.— 1988.— Vol.138, № 3.— P.652—658.
12. Hayakawa H., Myrwick Q.N., Clair R.W.S. Pulmonary surfactant inhibits priming of rabbit alveolar macrophages // Ibid.— 1989.— Vol.140, № 5.— P.1390—1397.
13. Holt P.G. Alveolar macrophages. A simple technique for the preparation of high numbers of viable alveolar macrophages from small laboratory animals // J. Immunol. Meth.— 1979.— Vol.27, № 2.— P.189—198.
14. Honda M., Steinberg A.D. Effect of prostaglandin E₂ of responses of T-cell subsets to mitogen and autogenous non-T-cell stimulation // Clin. Immunol. Immunopathol.— 1984.— Vol.33, № 1.— P.111—122.
15. Hunninghake G.W. Release of interleukin-1 by alveolar macrophages of patients with active pulmonary sarcoidosis // Am. Rev. Respir. Dis.— 1985.— Vol.129, № 4.— P.569—572.
16. Jondall M., Holm G., Wigzel H. Surface markers of human T and B lymphocytes. 1. A large population of lymphocytes forming non-immune rosettes with sheep red blood cells // J. Exp. Med.— 1972.— Vol.136, № 2.— P.207—213.
17. Kissler W. Die alveolarproteinose als krankhafte störung von regelmechanismen der lunge // Prax. Klin. Pneumol.— 1983.— Bd 37.— S.845—846.
18. Larrick J.W., Brindley L., Doyle M.V. An improved assay for the detection of interleukin-1 // J. Immunol. Meth.— 1985.— Vol.79, № 1.— P.39—45.
19. Lefebvre V., Peeters-Joris C., Vaes G. Modulation by interleukin 1 and tumor necrosis factor of production of collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinases and collagen types in differentiated and dedifferentiated articular chondrocytes // Biochim. Biophys. Acta.— 1990.— Vol.1052, № 3.— P.366—378.
20. Leibovich S.J., Ross R.A. A macrophage-dependent factor that stimulates the proliferation of fibroblasts in vitro // Am. J. Pathol.— 1976.— Vol.84, № 4.— P.501—514.
21. Mason R.J. Pulmonary alveolar type II epithelial cells and adult respiratory distress syndrome // West. J. Med.— 1985.— Vol.143, № 11.— P.611—615.
22. Patterson-Delafield J.P., Lehrer R.I. Preparation of rabbit alveolar macrophages in high purity and yield // J. Immunol.— 1980.— Vol.38, № 3—4.— P.291—294.
23. Pozzi E., Salmona M., Masturzo P. et al. Role of alveolar phospholipids in bleomycin-induced pulmonary fibrosis in the rat // Respiration.— 1987.— Vol.51, Suppl.— P.23—32.
24. Rennard S.I., Bitterman P.B., Crystall R.G. Pathogenesis of granulomatous lung disease. IV. Mechanisms of fibrosis // Am. Rev. Respir. Dis.— 1984.— Vol.130, № 3.— P.492—496.

25. Thrall R.S., Barton R.W. A comparison of lymphocyte population in lung tissue and bronchoalveolar lavage fluid of rats at various times during the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis // *Ibid.*— Vol.129, № 2.— P.279—283.
26. van Iwaarden J.F. Surfactant and the pulmonary defense system // *Pulmonary Surfactant from Molecular Biology to Clinical Practice.*— Amsterdam: Elsevier, 1992.— P.215—227.
27. Weatherstone K.B., Wallis R.S., Davis P. et al. Regulation by surfactant of alveolar macrophage and blood monocyte expression of interleukin-1 and tumor necrosis factor // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.137, № 4.— Suppl.— P.278.
28. Wright J.R., McIntosh J.C. Regulation of macrophage function by surfactant protein A (SpA) // *Appl. Cardiopulmon. Pathophysiol.*— 1995.— Vol.5, Suppl.3.— P.136—137.
29. Yamaguchi E., Okazaki N., Tsuneta Y. et al. Interleukins in pulmonary sarcoidosis. Dissociative correlations of lung interleukins 1 and 2 with the intensity of alveolitis // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1988.— Vol.138, № 3.— P.645—651.
30. Yoshida T. Role of lymphokines in the induction and maintenance of the granuloma // *Basic and Chemical Aspects of Granuloma Disease.*— New York: Elsevier, 1980.— P.81—96.

Поступила 16.02.96.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.24-002-085.849.19

*Н.Г.Хмелькова, В.Л.Макарова, Е.М.Мелентьева, А.Ф.Абубикиров,
Е.И.Шмелев*

ПРИМЕНЕНИЕ ЛАЗЕРА “УЗОР” ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПНЕВМОНИЙ

Центральный НИИ туберкулеза РАМН, Городская клиническая больница № 11, Москва

THE “UZOR” LASER DEVICE USE DURING PNEUMONIA TREATMENT

N.G.Khmelkova, V.L.Makarova, E.M.Melentieva, A.F.Abubikirov, E.I.Shmeleva

S u m m a r y

The possibilities of low energetic transcutaneous laser exposure use during pneumonia treatment were studied in 71 patients. It was shown, that that laser use in therapy complex results in fastening clinical disease manifestation regression and lysis of pneumonia infiltration, in decreasing residual abnormalities in lungs. It was concluded about antiinflammatory action of laser transcutaneous radiation exposure. The latter is recommended for the practical use.

Р е з ю м е

Изучены возможности применения низкоэнергетического чрескожного лазерного облучения при лечении пневмоний у 71 больного. Результаты исследования показали, что при включении лазерного облучения в комплекс терапии происходит ускорение регрессии клинических проявлений заболевания и рассасывания пневмонической инфильтрации, уменьшение остаточных изменений в легких. Сделан вывод о противовоспалительном действии транскутанного лазерного облучения. Рекомендовано использование его в практике.

При лечении пневмонии широко используются различные немедикаментозные методы. В последние годы получила распространение квантовая терапия, причем наибольшую популярность приобрело использование внутривенного гелий-неонового лазерного излучения. Были показаны его противовоспалительное, иммуностимулирующее действие, нормализующее воздействие на перекисное окисление липидов [1,2].

Транскутанный метод лазерного облучения с использованием аппарата “Узор”, несмотря на простоту применения, не нашел еще широкого распространения, хотя имеющийся небольшой опыт свидетельствует о его эффективности [3,5].

Целью настоящей работы явилось дальнейшее изучение возможностей применения низкоэнергетического чрескожного лазерного излучения при лечении пневмонии.

В исследование был включен 71 больной пневмонией в возрасте 18—75 лет. Основную группу составили 56 больных, которым проводилась лазеротерапия, контрольную группу — 15 больных, которым проводились сеансы УВЧ. Во всех случаях пневмония имела среднетяжелое или тяжелое течение с поражением нескольких долей (14 и 13% в основной и контрольной группах соответственно), развитием плеврита, абсцедирования. Тяжесть состояния больных усугублялась наличием эмфиземы легких, пневмосклероза, сопутствующей ишемической болезнью сердца, развитием дыхательной недостаточности (табл.1).

Всем больным проводилось объективное и рентгенологическое обследование, рутинные лабораторные анализы мокроты, крови, мочи.

Для квантовой терапии использовался полупроводниковый арсенид-галлиевый лазер “Узор” с длиной