

## **МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

---

*Хроническая обструктивная болезнь легких представляет собой прогрессирующее воспалительное заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием необратимой или частично обратимой обструкции дыхательных путей. В статье раскрываются молекулярно-клеточные механизмы участия нейтрофилов, макрофагов, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов в патогенезе этого заболевания, описывается взаимодействие рецепторов лимфоцитов (CXCR3, CXCR6, CCR3, CCR5) с соответствующими лигандами, обсуждается связь заболевания с различными факторами риска.*

**Ключевые слова:** *хроническая обструктивная болезнь легких, лимфоциты, рецепторы, хемокины.*

***A.H. Kadushkin, A.D. Tahanovich***

### **MOLECULAR AND CELLULAR MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

*Chronic obstructive pulmonary disease is a progressive inflammatory disease characterized by limitation of airflow with the development of irreversible or partially reversible airway obstruction. In this article molecular and cellular mechanisms of neutrophils, macrophages, T-lymphocytes and B-lymphocytes participation in the pathogenesis of this disease are revealed, the interactions of lymphocyte receptors*

*(CXCR3, CXCR6, CCR3, CCR5) with the corresponding ligands are described, the connection of the disease with different risk factors is discussed.*

**Key words:** *chronic obstructive pulmonary disease, lymphocytes, receptors, chemokines.*

При хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) воспалительный процесс поражает дистальные отделы дыхательных путей, легочную паренхиму, что постепенно ограничивает скорость воздушного потока. В структуре причин смертности это заболевание занимает четвертое место.

Одним из главных факторов риска развития ХОБЛ является курение табака, но не менее важны и другие факторы. К ним относятся вдыхание дыма биоорганического топлива, а также нахождение в атмосферном воздухе профессиональных пылей и химикатов. Ранее считалось, что число некурящих лиц в общей структуре больных ХОБЛ составляет 10-15 %. В настоящее время пришли к заключению, что 25-45 % пациентов с ХОБЛ никогда не курили [12, 33]. Недавние исследования в Швеции и в США показали, что риск развития ХОБЛ, связанный с курением, составляет 45 и 44 %, то есть, более половины всех случаев развития ХОБЛ не связаны с курением табака [35].

Течению ХОБЛ сопутствуют низкая эффективность медикаментозного лечения, первичной и вторичной профилактики, трудности прогноза. В стремлении исправить сложившуюся ситуацию на протяжении последних десятилетий внимание ученых было сосредоточено на попытках выяснения молекулярных и клеточных механизмов развития ХОБЛ. При этом исследования были сосредоточены, главным образом, на курящих людях. Было установлено, что в формировании хронического воспаления легочной ткани у них вовлечены клетки легких, среди которых наибольшее значение имели нейтрофилы, макрофаги и CD8<sup>+</sup> Т-клетки.

В настоящее время уже совершенно очевидно, что ключ к пониманию механизмов формирования ХОБЛ находится в раскрытии закономерностей функционирования клеток легочной ткани. Что заставляет их менять место расположения, концентрируясь в определенных зонах? Почему и как изменяется их функциональная активность, направленная на модификацию межклеточных контактов, образование про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов, активных форм кислорода? В реализации этих эффектов принимают участие многочисленные рецепторы и их лиганды, которые, в свою очередь, продуцируются клетками легких. В настоящее время идет накопление данных. Выясняются количественные изменения, дифференцируются роль курения и ХОБЛ в их происхождении. Данный обзор – попытка суммировать имеющиеся сведения, проанализировать их и попытаться оценить на этой основе перспективу дальнейших исследований молекулярно-клеточных механизмов столь сложного для лечения заболевания.

### **Роль нейтрофилов и макрофагов**

Сведения относительно участия нейтрофилов и макрофагов в формировании ХОБЛ большей частью однотипны. Эти клетки служат источником ферментов, активных форм кислорода (АФК), воспалительных цитокинов [27]. Ферменты нейтрофилов и макрофагов в состоянии деградировать почти все компоненты внеклеточ-

ного матрикса в легочной ткани. Повышенное их количество приводит к повреждению дыхательных путей и легочной паренхимы.

Нейтрофилы, как известно, служат источником катепсина, матриксных металлопротеиназ (ММП), эластазы. Макрофаги также высвобождают ММП, преимущественно ММП9, и другие ферменты, такие как коллагеназы 1 и 2, желатиназа А [40]. Макрофаги считаются главным источником ММП в воздушных путях. Повышенный уровень ММП был обнаружен в мокроте и бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) пациентов с ХОБЛ [26].

АФК, имея в своем составе неспаренные электроны, обладают выраженной способностью к окислению. Эти вещества постоянно присутствуют в легких, поскольку образуются непосредственно в клетках легочной ткани (в результате функционирования в митохондриальной цепи переноса электронов или активации фагоцитов) или попадают туда из вдыхаемого воздуха. Образование АФК имеет прямое отношение к окислению белков, ДНК и липидов. АФК могут повреждать внеклеточный матрикс и кровеносные сосуды, стимулировать слизеобразование, ингибировать антипротеазы, вызывать апоптоз клеток, оказывать регуляторное воздействие на клеточную пролиферацию [34]. Гиперсекреция слизи, в частности, обусловлена тем обстоятельством, что эластаза и АФК, образующиеся в нейтрофилах, могут повышать экспрессию гена муцина [29]. В результате ускоряется дифференцировка эпителиальных клеток в бокаловидные и, соответственно, повышается секреция слизи.

Участие нейтрофилов в развитии ХОБЛ подтверждают данные об увеличении их количества в стенке бронхов, БАЛЖ, мокроте пациентов [28]. Число нейтрофилов в бронхиальных биоптатах и индуцированной мокроте коррелировало со степенью снижения легочной функции и тяжестью заболевания [17].

Повышенное количество макрофагов отмечено в составе бронхиальных биоптатов, БАЛЖ и мокроты, в стенке воздухопроводящих путей и альвеолах резецированной ткани легкого у курильщиков с ХОБЛ [13]. Обнаружена корреляция между количеством макрофагов в воздухоносных путях и тяжестью ХОБЛ [36].

### **Молекулярные механизмы участия CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в развитии ХОБЛ**

Основными популяциями лимфоцитов являются Т-лимфоциты (или Т-клетки) и В-лимфоциты (или В-клетки). Зрелые Т-клетки в зависимости от поверхностного гликопротеина (CD4 или CD8) разделяются на две большие группы. Лимфоциты, содержащие белок CD4, называются Т-хелперами (другое их название CD4<sup>+</sup> Т-клетки). Лимфоциты, на поверхности которых находится молекула CD8, носят название Т-киллеры (или CD8<sup>+</sup> Т-клетки).

Для того, чтобы зрелый покоящийся CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцит дифференцировался в зрелую Т-киллерную клетку, ему необходимо распознать антиген. Чужеродный ма-

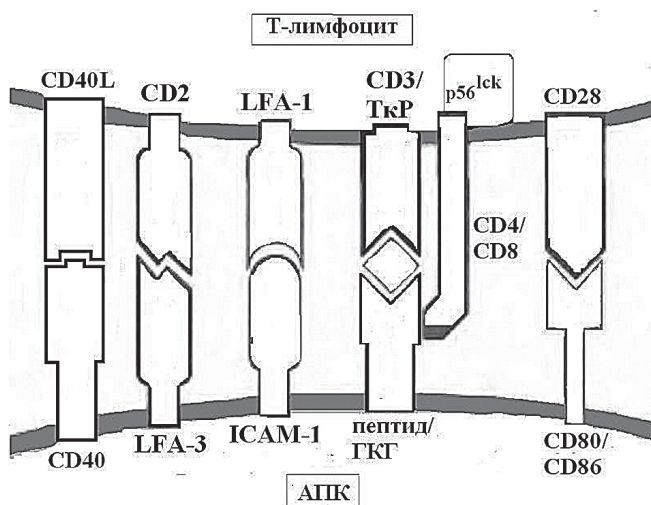
териал (компоненты табачного дыма) поглощается антигенпредставляющими клетками (АПК). Преобладающими среди них являются дендритные клетки (ДК). В легком человека имеются 4 подтипа легочных дендритных клеток: миелоидные ДК 1, миелоидные ДК 2, плазмоцитоидные ДК и CD1a<sup>+</sup> ДК. В АПК антиген подвергается внутриклеточному расщеплению до пептидных фрагментов. Эти фрагменты располагаются на поверхности АПК, будучи связанными с молекулой I класса главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Распознают эти фрагменты CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты. Для этого в их составе имеется специальный рецептор (ТКР – Т-клеточный рецептор) и корецептор, которые взаимодействуют по принципу комплементарности с парой пептид/молекула I класса ГКГ.

Обеспечение взаимодействия антигена с ТКР включает и других участников. Так, белок CD28 (в Т-клетке) взаимодействует с белком CD80 или CD86 (в АПК), LFA-1 (в Т-лимфоците) с ICAM-1 (в АПК), LFA-3 (в АПК) с CD2 (в Т-клетке), CD40L (в Т-лимфоците) с CD40 (в АПК) (рисунок 1).

Если контакт ТКР с парой пептид/ГКГ длится больше порогового времени, то наивный Т-лимфоцит начинает активироваться, что ведет к клеточной пролиферации и дифференцировке в цитотоксические эффекторные клетки. CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты могут превращаться в клетки, которые продуцируют интерферон  $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ), то есть, Тс1 лимфоциты, и клетки, которые образуют интерлейкин-4 (ИЛ-4), то есть Тс2 лимфоциты. Полагают, что CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, вовлеченные в ХОБЛ, имеют Тс1 фенотип [5].

Примечание: CD40L-CD40 ligand, англ.; LFA-1 (-3)-lymphocyte function-associated antigen 1 (3), англ.; ICAM-1-inter-cellular adhesion molecule 1, англ.

CD28 является одной из важнейших коstimуляторных молекул, вовлеченных в активацию Т-клеток. Сообщается, что сигаретный дым вызывает повышение ее экспрессии на CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитах в крови курильщиков с обструкцией дыхательных путей [25]. Другие исследователи, наоборот, пришли к заключению, что у курильщиков с ХОБЛ повышается количество CD8<sup>+</sup> Т-лим-



**Рисунок 1.** Участники активации Т-лимфоцитов антигенпрезентирующими клетками

фоцитов, лишенных CD28. В отсутствие CD28 такие клетки экспрессируют больше ИФН- $\gamma$ , CTLA4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte antigen 4), гранзима и перфорина, чем CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты, содержащие CD28.

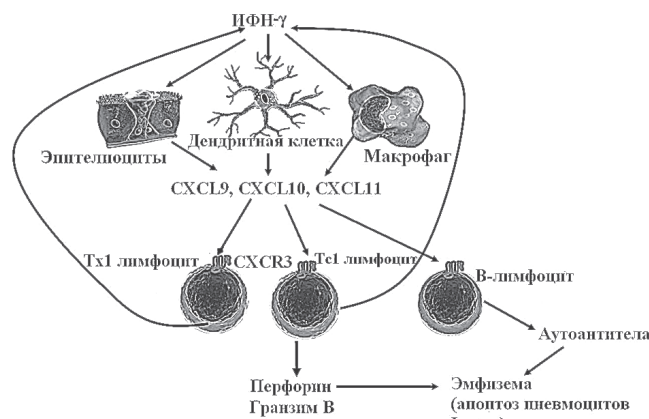
Активированные Т-лимфоциты привлекаются в легкие через взаимодействие их хемокиновых рецепторов с соответствующими лигандами. Там эффекторные CD8<sup>+</sup> Т-лимфоциты вызывают мембранолизис других клеток и их апоптоз.

Рецепторы к хемокинам относятся к группе 7-ТМС рецепторов (7 раз пронизывают плазматическую мембрану). Поэтому посредниками проведения сигнала от хемокинов в клетку выступают G-белки. К настоящему времени выявлено около 50 хемокинов и 20 хемокиновых рецепторов. Все они классифицируются на 4 подгруппы в зависимости от взаимного расположения двух первых остатков аминокислоты цистеина на N-конце полипептидной цепи: CXC, CC, C и CX3C. Помимо способности вызывать миграцию, хемокины вовлечены в пролиферацию, дифференцировку и выживание лимфоцитов.

В результате активации Т-лимфоцитов изменяется набор хемокиновых рецепторов, что обеспечивает их способность к миграции. На CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитах у курящих пациентов с ХОБЛ было показано изменение экспрессии хемокиновых рецепторов CCR5 (англ. CC chemokine receptor 5), CXCR3 (англ. CXC chemokine receptor 3) и CXCR6 (англ. CXC chemokine receptor 6).

CXCR3 рецепторы играют решающую роль в перемещении Т-клеток в места воспаления [2]. Помимо активированных Т-клеток, CXCR3 могут также экспрессироваться естественными киллерами, В-лимфоцитами, макрофагами, эпителиальными клетками, эозинофилами [15, 24].

Было продемонстрировано повышение экспрессии рецептора CXCR3 на CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитах крови у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с курящими людьми без ХОБЛ [25]. Согласно другим данным, экспрессия CXCR3 рецептора в крови повышалась у курящих пациентов с ХОБЛ, больных ХОБЛ, бросивших курить, и здоровых курильщиков по сравнению со здоровыми некурящими людьми [10]. Несмотря на кажущееся противоречие, приведенные результаты исследований свидетельствуют о значимости курения, а также о значении ХОБЛ у курильщиков в появлении на поверхности Т-лимфоци-



**Рисунок 2.** Роль рецепторов CXCR3 при ХОБЛ

тов большого количества рецепторов CXCR3. Подтверждением участия CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, привлеченных в легкие с помощью CXCR3, в развитии легочной дисфункции является обнаруженная обратная зависимость между содержанием CXCR3 в составе лимфоцитов, локализованных в легочных артериях мышечного типа курильщиков с ХОБЛ, и объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [39].

В мокроте процент CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, экспрессирующих CXCR3, был ниже у курящих пациентов с ХОБЛ, чем у курящих здоровых людей. Кроме того, процент CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, экспрессирующих CXCR3, был ниже в мокроте, чем в крови пациентов с ХОБЛ [38].

Лигандами для CXCR3 рецептора являются белки CXCL9 (англ. CXС chemokine ligand), CXCL10 и CXCL11. В активировании этих лигандов важная роль принадлежит ИФН-γ, который могут продуцировать Т-хелперы 1 типа (Тх1) и Тс1 лимфоциты (рисунок 2). Стойкая продукция ИФН-γ обеспечивает непрерывное накопление Т-лимфоцитов в легких, что способствует дополнительно синтезу хемокинов.

ИФН-γ вызывает высвобождение хемокинов CXCL9, CXCL10 и CXCL11 эпителиальными клетками, макрофагами и дендритными клетками. Хемокины стимулируют экспрессию CXCR3 на Тх1 лимфоцитах, Тс1 лимфоцитах и В-лимфоцитах, привлекая их в легкие. Тх1 и Тс1 клетки, в свою очередь, секретуют ИФН-γ, который стимулирует дальнейшее высвобождение лигандов для CXCR3, что приводит к стойкой активации лимфоцитов. Тс1 клетки, высвобождая перфорин и гранзим В, могут индуцировать апоптоз пневмоцитов 1 типа, способствуя тем самым развитию эмфиземы. В-лимфоциты, снабженные такими рецепторами, продуцируют антитела.

У курильщиков с ХОБЛ установлена отрицательная корреляция между параметрами легочной функции (ОФВ<sub>1</sub>, отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких – ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) и количеством CXCL9, CXCL10, CXCL11 в мокроте. Кроме того, обнаружена положительная корреляция между уровнем CXCR3 хемокинов и количеством нейтрофилов в мокроте [14]. CXCL10 экспрессировался в эпителии бронхов и стенке легочной артерии курильщиков с ХОБЛ, но не экспрессировался в этих структурах курильщиков без ХОБЛ [21]. Эти данные доказывают значимость CXCR3 хемокинов в формировании ХОБЛ у курящих людей.

Получены аргументы в пользу того, что перемещение Т-лимфоцитов в легкие пациентов с ХОБЛ, наряду с экспрессией CXCR3, сопровождается появлением на мембране этих клеток еще одного хемокинового рецептора CCR5. В частности, в крови у курящих и бросивших курить пациентов с ХОБЛ отмечено более высокое количество CCR5<sup>+</sup> Т-лимфоцитов по сравнению со здоровыми курильщиками [10]. Повышение экспрессии CCR5 в легочной ткани коррелировало с тяжестью ХОБЛ [19]. Эти данные не согласуются с результатами другого исследования, в котором было продемонстрировано снижение Т-лимфоцитов, содержащих CCR5, в легочной ткани при тяжелой ХОБЛ [16].

Было показано, что CCR5 преимущественно экспрессируется на Тх1 лимфоцитах [7]. Этот рецептор также

необходим для избирательного перемещения лейкоцитов в ответ на хемотаксические стимулы [37]. Лигандами CCR5 являются белки CCL3, CCL4 и CCL5. Экспрессия CCL3, образующегося дендритными клетками, коррелирует с тяжестью ХОБЛ [19]. Концентрация CCL4 была увеличена в БАЛЖ курильщиков, страдающих хроническим бронхитом, по сравнению со здоровыми курильщиками [22].

Обнаружена положительная корреляция между концентрацией CCL5 и количеством нейтрофилов в мокроте курящих пациентов с ХОБЛ. Предполагается, что при ХОБЛ повышается секреция нейтрофилами этого хемокина [14]. Кроме того, из резецированных фрагментов легких курильщиков с ХОБЛ высвобождалось больше CCL5, чем у курящих здоровых людей [8]. У курящих пациентов уровень CCL5 значительно различался в зависимости от степени тяжести ХОБЛ. Между количеством CCL5 в мокроте и параметрами легочной функции (ОФВ<sub>1</sub>, отношение ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ) у курящих больных наблюдалась отрицательная коррелятивная связь [14]. То есть, с прогрессированием заболевания концентрация хемокина CCL5 в легочной ткани растет. В результате в легкие могут перемещаться цитотоксические лимфоциты, которые обладают тканеповреждающим действием. Тем самым угнетается функционирование этого органа.

Хемокиновый рецептор CXCR6 также способствует привлечению активированных CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в места воспаления [41]. Он образуется только на Тх1 и Тс1 клетках. Предполагается, что CXCR6 позволяет CD8<sup>+</sup> Т-клеткам связываться с CD1a<sup>+</sup> дендритными клетками, содействуя антигенному представлению и более эффективной стимуляции других хемокиновых рецепторов, таких как CCR5. Для Т-клеток крови была даже продемонстрирована коэкспрессия CXCR6 и CCR5 [41].

Лигандом для CXCR6 рецептора является белок CXCL16. Он существует в мембраносвязанной и растворимой формах. Растворимый CXCL16 высвобождается из макрофагов и дендритных клеток, вызывая миграцию активированных Т-лимфоцитов, снабженных CXCR6 рецептором. Мембраносвязанный CXCL16, помимо того, что является хемокином для CXCR6, может также функционировать как рецептор-мусорщик, связывая окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и бактерии. Поэтому окисленные ЛПНП могут конкурентно ингибировать хемотаксическую активность CXCL16 в отношении лимфоцитов, экспрессирующих CXCR6 [9].

Полагают, что взаимодействие между CXCR6 и CXCL16 способствует повреждению легких. В частности, Тс1 клетки, содержащие CXCR6, имеют в своем составе фермент гранзим А, который причастен к мембранолизису, и, как следствие, к лизису клеток-мишеней [6].

Еще одним участником процесса привлечения CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в легкие курильщиков и курящих пациентов с ХОБЛ служит рецептор CCR3. Его экспрессия происходит на эозинофилах, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитах при воспалительном процессе в окружающих тканях [18]. У курящих пациентов с хроническим бронхитом во время обострений выявлено повышение количества клеток, содержащих CCR3, в слизистой оболочке бронхов [18]. Однако лимфоциты, изолированные из легоч-

ной ткани бывших курильщиков с ХОБЛ, проявляли низкий уровень экспрессии CCR3 [3].

Было продемонстрировано повышение уровня одного из лигандов для рецептора CCR3-белка CCL11 (эотаксин) в БАЛЖ у курящих людей с ХОБЛ по сравнению с курящими без ХОБЛ [11]. Согласно результатам, полученным в другой лаборатории, уровень экспрессии CCL11 значительно повышался в БАЛЖ у курильщиков без ХОБЛ и курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми некурящими, что свидетельствует о зависимости от курения повышении экспрессии данного рецептора [8]. В то же время в резецированных фрагментах легких пациентов с ХОБЛ определялось низкое количество CCL11 [8]. Подобная разноплановость и противоречивость результатов различных исследований затрудняет определение причастности CCL11 к патогенезу ХОБЛ.

Уровень эотаксина-2 (CCL24), еще одного лиганда CCR3, у курящих пациентов с ХОБЛ и положительным ответом на бронходилатационный тест был значительно выше, чем у курящих пациентов с ХОБЛ и отрицательным ответом на бронходилатационный тест, а также курящих без ХОБЛ [11].

Таким образом, у курильщиков с ХОБЛ в результате действия хемокинов на соответствующие хемокиновые рецепторы лимфоцитов увеличивается популяция CD8<sup>+</sup> Т-клеток в легочной паренхиме и стенке легочных артерий, субэпителиальной зоне бронхов, индуцированной мокроте и БАЛЖ по сравнению с курящими здоровыми людьми. При этом в крови курящих пациентов с ХОБЛ отмечено снижение пула CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов [30]. Такое перераспределение наводит на мысль о перемещении CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов из крови в дыхательные пути, что сопровождается снижением их количества в крови. У курильщиков с ХОБЛ сниженная доля CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в крови коррелировала со снижением отношения диффузионной способности легких к альвеолярному объему (DLCO/VA) [1]. Это свидетельствует о причастности изменений в популяции CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов к патогенезу ограничения скорости воздушного потока.

#### **Молекулярные механизмы участия CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов в развитии ХОБЛ**

Т-лимфоциты-хелперы, в отличие от CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, распознают антигенный пептид, который представляется им совместно с молекулой ГКГ класса II на поверхности АПК. Но, как и в случае с CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитами, для полной активации наивных CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов необходимо одновременное взаимодействие дополнительных молекул Т-клеток с соответствующими ко-стимуляционными молекулами АПК. Активированные Т-лимфоциты-хелперы начинают продуцировать провоспалительные цитокины, которые координируют работу клеток, вовлеченных в развитие ХОБЛ.

В зависимости от профиля цитокинов, которые продуцируют CD4<sup>+</sup> Т-лимфоциты, они делятся на тех, которые продуцируют ИФН- $\gamma$ , ИЛ-2 и фактор некроза опухоли  $\beta$  (ФНО- $\beta$ ), то есть, Т-хелперы 1 типа (Th1) и тех, которые образуют ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13, то есть, Т-хелперы 2 типа (Th2) [42]. Было установлено, что у пациентов с ХОБЛ CD4<sup>+</sup> Т-клетки крови синтезировали преимущественно цитокины, характерные для Т-хелперов 1 типа [32].

Несмотря на кажущуюся однозначной точку зрения относительно участия CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в патогенезе ХОБЛ, сведения об изменении их количества при этом заболевании противоречивы. Так, выявлено большее число CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в крови курильщиков с ХОБЛ по сравнению с курильщиками без ограничения скорости воздушного потока [25]. Согласно другим данным, количество CD4<sup>+</sup> Т-клеток в крови у здоровых курильщиков больше, чем у курильщиков с ХОБЛ [20]. При этом в БАЛЖ курильщиков с ХОБЛ, некурящих здоровых людей и курильщиков без ХОБЛ количество CD4<sup>+</sup> Т-клеток не изменялось.

В-лимфоциты связывают антиген своим антигенраспознающим рецептором, поглощают и переваривают его. Затем продукты переваривания в комплексе с молекулой ГКГ II класса на поверхности В-лимфоцитов связываются с Т-клеточным рецептором CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, которые начинают продуцировать интерлейкины 2, 4, 5. Эти интерлейкины действуют на В-клетки, в результате чего В-лимфоциты начинают пролиферировать и дифференцироваться в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Для дифференцировки В-клеток необходимо дополнительное связывание белка CD40L, расположенного на активированном CD4<sup>+</sup> Т-лимфоците, с поверхностным белком CD40 В-лимфоцита [43].

Общее количество В-лимфоцитов периферической крови у больных ХОБЛ (курящих и экс-курильщиков) снижается по сравнению со здоровыми людьми (курильщиками, экс-курильщиками и никогда не курившими людьми) [23]. В то же время в слизистой оболочке дыхательных путей курящих пациентов с ХОБЛ выявлено повышенное количество В-клеток по сравнению с курящими здоровыми людьми [4]. Снижение В-лимфоцитов в крови и повышение их в легочной ткани свидетельствует об усиленном привлечении В-клеток из крови в легкие. Опираясь на вышеприведенные механизмы, предполагают, что привлеченные в легкие В-лимфоциты под влиянием интерлейкинов становятся плазматическими клетками и приобретают способность синтезировать аутоантитела против эпителиальных и эндотелиальных клеток дыхательных путей, структурного компонента легких белка эластина, что приводит к эмфиземе легких [4].

Несмотря на достигнутые успехи, практически не изучены механизмы развития ХОБЛ у некурящих людей. Приведенные выше данные литературы дают основание полагать, что и в патогенезе заболевания у некурящих людей лимфоциты выполняют важную роль.

Сообщается, что процент CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в крови значительно выше у некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с некурящими здоровыми людьми. Кроме того, в крови у некурящих пациентов с ХОБЛ было выявлено низкое соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов по сравнению с некурящими здоровыми людьми [31]. Однако у курящих пациентов с ХОБЛ процент CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в крови ниже, чем у курильщиков без ХОБЛ, а соотношение CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов увеличивается у курильщиков с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курящими людьми [25]. Общее количество В-лимфоцитов крови у некурящих пациентов с ХОБЛ ниже по сравнению с курящими больными ХОБЛ [31].

Предстоящие исследования призваны восполнить имеющийся недостаток информации относительно особенностей (если таковые имеются) развития ХОБЛ у некурящих людей. Кроме того, сравнение фенотипических особенностей лимфоцитов у некурящих людей с ХОБЛ с таковыми у курящих пациентов, возможно, позволит дать ответ на вопрос, почему ХОБЛ развивается только у части курящих людей и людей, которые ранее никогда не курили. Это поможет не только в осмыслении патогенеза, но и в определении тактики диагностики, лечения и прогнозирования исхода этого заболевания.

### Литература

1. *Abnormal peripheral blood T-lymphocyte subsets in a subgroup of patients with COPD* / W.D. Kim [et al.] // *Chest*. 2002. Vol. 122. № 2. P. 437 – 444.
2. *Antibody-mediated blockade of the CXCR3 chemokine receptor results in diminished recruitment of T helper 1 cells into sites of inflammation* / J.H. Xie [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* 2003. Vol. 73. № 6. P. 771 – 780.
3. *An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema* / S. Grumelli [et al.] // *PLoS Med.* 2004. Vol. 1. P. 75 – 83.
4. *Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease* / C.A. Feghali-Bostwick [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 177. № 2. P. 156 – 163.
5. *Barnes, P. J. Characterization of T-lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease* / P. J. Barnes, M. G. Cosio // *PLoS Med.* 2004. Vol. 1. P. 25 – 27.
6. *Bonzo/CXCR6 expression defines type 1-polarized T-cell subsets with extralymphoid tissue homing potential* / C.H. Kim [et al.] // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107. № 5. P. 595 – 601.
7. *CCR5 is characteristic of Th1 lymphocytes* / P. Loetscher [et al.] // *Nature*. 1998. Vol. 391. P. 344 – 345.
8. *CD8 chemokine receptors in chronic obstructive pulmonary disease* / L. J. C. Smyth [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* 2008. Vol. 154. № 1. P. 56 – 63.
9. *Chemokines Generally Exhibit Scavenger Receptor Activity through Their Receptor-binding Domain* / T. Shimaoka [et al.] // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279. № 26. P. 26807 – 26810.
10. *Chemotactic mediators of Th1 T-cell trafficking in smokers and COPD patients* / S. Brozyna [et al.] // *COPD*. 2009. Vol. 6. № 1. P. 4 – 16.
11. *Computed tomographic scan – diagnosed COPD – emphysema: CCL11-1 is associated with bronchodilator response and extent of emphysema* / M. Miller [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. № 5. P. 1118 – 1125.
12. *COPD in Chinese nonsmokers* / Y. Zhou [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 33. № 3. P. 509 – 518.
13. *Cosio, M. G. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways* / M. G. Cosio, K. A. Hale, D. E. Niewoehner // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1980. Vol. 122. № 2. P. 265 – 271.
14. *CXCR3 and CCR5 chemokines in induced sputum from patients with COPD* / C. Costa [et al.] // *Chest*. 2008. Vol. 133. № 1. P. 26 – 33.
15. *CXCR3 expression and activation of eosinophils: role of IFN- $\gamma$ -inducible protein-10 and monokine induced by IFN- $\gamma$*  / T. Jinquan [et al.] // *J. Immunol.* 2000. Vol. 165. № 3. P. 1548 – 1556.
16. *Decreased T lymphocyte infiltration in bronchial biopsies of subjects with severe chronic obstructive pulmonary disease* / A. Di Stefano [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. 2001. Vol. 31. № 6. P. 893 – 902.
17. *Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma* / V. M. Keatings [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol. 153. № 2. P. 530 – 534.
18. *Eotaxin and CCR3 are up-regulated in exacerbations of chronic bronchitis* / V. Bocchino [et al.] // *Allergy*. 2002. Vol. 57. № 1. P. 17 – 22.
19. *Freeman, C. M. CC Chemokine Receptor 5 and CXC Chemokine Receptor 6 Expression by Lung CD8<sup>+</sup> Cells Correlates with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Severity* / C. M. Freeman, J. L. Curtis, S. W. Chensue // *Am. J. Pathol.* 2007. Vol. 171. № 3. P. 767 – 776.
20. *Glader, P. Systemic CD4<sup>+</sup> T-cell activation is correlated with FEV<sub>1</sub> in smokers* / P. Glader, K. von Wachenfeldt, C.G. Lofdahl // *Respir. Med.* 2006. Vol. 100. № 6. P. 1088 – 1093.
21. *Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease* / M. Saetta [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 165. P. 1404 – 1409.
22. *Increased MCP-1 and MIP-1 $\beta$  in bronchoalveolar lavage fluid of chronic bronchitis* / Capelli A [et al.] // *Eur. Respir. J.* 1999. Vol. 14. P. 160 – 165.
23. *Increased number of B-cells in bronchial biopsies in COPD* / M.M. Gosman [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 27. № 1. P. 60 – 64.
24. *Lymphocyte-specific chemokine receptor CXCR3: regulation, chemokine binding and gene localization* / M. Loetscher [et al.] // *Eur. J. Immunol.* 1998. Vol. 28. № 11. P. 3696 – 3705.
25. *Modification of surface antigens in blood CD8<sup>+</sup> T-lymphocytes in COPD: effects of smoking* / A. Koch [et al.] // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 29. № 1. P. 42 – 50.
26. *Morphometry of small airways in smokers and its relationship to emphysema type and hyperresponsiveness* / R. Finkelstein [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. Vol. 152. № 1. P. 267 – 276.
27. *Neutrophil granule proteins in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema* / T. Betsuyaku [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999. Vol. 159. № 6. P. 1985 – 1991.
28. *Neutrophilic infiltration within the airway smooth muscle in patients with COPD* / S. Baraldo [et al.] // *Thorax*. 2004. Vol. 59. P. 308 – 312.
29. *Oxidative stress causes mucin synthesis via transactivation of epidermal growth factor receptor: role of neutrophils* / K. Takeyama [et al.] // *J. Immunol.* 2000. Vol. 164. № 3. P. 1546 – 1552.
30. *Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8<sup>+</sup> lymphocytes in patients with COPD* / G. Chrysofakis [et al.] // *Chest*. 2004. Vol. 125. № 1. P. 71 – 76.
31. *Peripheral blood lymphocyte cell subsets in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: association with smoking, IgE and lung function* / J.W. de Jong [et al.] // *Respir. Med.* 1997. Vol. 91. № 2. P. 67 – 76.
32. *Predominant Th1 cytokine pattern in peripheral blood from subjects with chronic obstructive pulmonary disease* / M. Majori [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999. Vol. 103. P. 458 – 462.
33. *Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition* / G. Viegi [et al.] // *Chest*. 2000. Vol. 117. № 5. P. 339 – 345.
34. *Rahman, I. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD* / I. Rahman, I.M. Adcock // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol. 28. № 1. P. 219 – 242.
35. *Salvi, S. S. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers* / S. S. Salvi, P. J. Barnes // *Lancet*. 2009. Vol. 374. P. 733 – 743.
36. *Severity of airflow limitation is associated with severity of airflow inflammation in smokers* / A. Di Stefano [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998. Vol. 158. № 4. P. 1277 – 1285.
37. *Springer, T. A. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm* / T. A. Springer // *Cell*. 1994. Vol. 76. № 2. P. 301 – 314.
38. *Sputum T lymphocytes in asthma, COPD and healthy subjects have the phenotype of activated intraepithelial T cells (CD69<sup>+</sup> CD103<sup>+</sup>)* / M.J. Leckie [et al.] // *Thorax*. 2003. Vol. 58. № 1. P. 23 – 29.
39. *The changes and significance of interleukin-16 and CXC chemokine receptor 3 expression in pulmonary artery of smokers with chronic obstructive pulmonary disease* / P. Wan [et al.] // *Zhonghua*

## ☆ **Обзоры и лекции**

---

Nei Ke Za Zhi [Chinese journal of internal medicine]. 2009. Vol. 48. № 10. P. 841 – 845.

40. *The morphologic features of the bronchi, bronchioles, and alveoli in chronic airway obstruction: a clinicopathologic study* / R.S. Mitchell [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. 1976. Vol. 114. № 1. P. 137 – 145.

41. *The primate lentiviral receptor Bonzo/STRL33 is coordinately regulated with CCR5 and its expression pattern is conserved be-*

*tween human and mouse* / D. Unutmaz [et al.] // J. Immunol. 2000. Vol. 165. № 6. P. 3284 – 3292.

42. *Two types of murine helper T cell clones: 1. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins* / T.R. Mosmann [et al.] // J. Immunol. 1986; Vol. 136. № 7. P. 2348 – 2357.

43. *Van Kooten C. CD40-CD40 ligand* / C. van Kooten, J. Banchereau // J. Leukoc. Biol. 2000. Vol. 67. № 1. P. 2 – 17.

*Поступила 16.02.2012 г.*