

А.Н.Микеров

**ФАКТОРЫ, УЧАСТВУЮЩИЕ В МОДУЛИРОВАНИИ МЕХАНИЗМОВ  
ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ ЛЕГКИХ ПРИ ПНЕВМОНИИ***ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского», Саратов*

В обзоре представлены современные данные о факторах, участвующих в модулировании механизмов иммунной защиты легких при пневмонии. Рассмотрена роль белка SP-A в обеспечении резистентности к инфекционным болезням легких. Показано отрицательное воздействие озона на белок SP-A. Отмечено наличие гендерных особенностей в заболеваемости пневмонией и чувствительности к озону.

*Ключевые слова:* иммунная защита легких, сурфактантный белок А, иммуномодуляторы, озон, гендер, пневмония.

А.Н.Микеров

**Factors Participating in Modulating the Mechanisms of Immune Protection  
of Lungs during Pneumonia***Saratov State Medical University, Saratov*

Presented are the modern data about factors modulating the mechanisms of immune protection of lungs during pneumonia. Considered is the role of protein A (SP-A) in provision of lungs resistance to infectious disease. The negative impact on protein A (SP-A) by ozone is shown. Noted is the existence of the gender particularities in pneumonia morbidity and sensitivity to ozone.

*Key words:* lung immune defense, surfactant protein A, immunomodulators, ozone, gender, pneumonia.

Заболевания легких остаются одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения. Согласно статистическим данным Министерства здравоохранения и социального развития ([www.minzdravsoc.ru](http://www.minzdravsoc.ru)), в России в 2009 г. зарегистрировано около 600 тыс. больных пневмонией, включая приблизительно 200 тыс. детей в возрасте до 14 лет. Показатели заболеваемости имеют тенденцию к росту. В связи с этим является актуальной идентификация факторов, участвующих в модулировании механизмов иммунной защиты легких при пневмонии и, соответственно, влияющих на заболеваемость населения инфекционными легочными болезнями.

Поверхность альвеолярного эпителия легких покрыта сурфактантом, функция которого связана со снижением поверхностного натяжения в легких, необходимым для осуществления дыхания, и регулированием механизмов иммунного ответа. Основным белком легочного сурфактанта, обладающим выраженными иммуномодулирующими свойствами, является белок SP-A (Surfactant Protein A). Опсонизация и агрегация патогенных микроорганизмов белком SP-A способствуют их последующему фагоцитозу и киллингу. Показано, что белок SP-A влияет на размножение и жизнеспособность микроорганизмов, повышая проницаемость микробной клеточной мембраны [39], стимулирует хемотаксис макрофагов [38], влияет на пролиферацию клеток иммунного ответа [5] и продукцию провоспалительных цитокинов [36], повышает продукцию реактивных оксидантов [33], стимулирует фагоцитоз бактерий и вирусов [15,

16, 23, 27], регулирует механизмы иммунной защиты в легких путем связывания звеньев врожденного и приобретенного компонентов иммунитета [6]. О ведущей роли белка SP-A в обеспечении резистентности к инфекционным заболеваниям легких свидетельствуют данные, полученные при использовании генетически модифицированных SP-A (-/-) нокаут мышей, у которых отсутствует ген *SP-A*. Показано, что SP-A (-/-) мыши были более восприимчивы к экспериментальной пневмонии [21].

Функции SP-A, описанные выше, были изучены, при использовании SP-A грызунов или SP-A человека, полученного из бронхоальвеолярного лаважа. Однако SP-A человека состоит из двух генных продуктов – SP-A1 и SP-A2, структура и функция которых различна. При этом уровни SP-A1 и SP-A2 у различных индивидуумов в бронхоальвеолярном лаваже могут быть различными [32]. Белок SP-A собирается как октадекамер, состоящий из шести тримерных субъединиц, хотя ранее было показано, что каждый тример SP-A человека состоит из двух молекул SP-A1 и одной молекулы SP-A2 [34]. Недавние данные [23, 24, 36] показали, что также могут существовать тримеры, состоящие из продукта только одного гена белка SP-A. Функциональные различия между SP-A1 и SP-A2 касаются их способности стимулировать фагоцитоз [23], связывать углеводы [28], стимулировать продукцию TNF- $\alpha$  [36]. Во всех этих случаях SP-A2 обладал большей активностью, чем SP-A1. Было показано, что аминокислотный остаток в позиции 85 отвечает за структурные и функциональные разли-

чия между SP-A1 и SP-A2 вариантами [35].

Поскольку продукты гена SP-A2 функционально более активны, чем продукты гена SP-A1, мы предполагаем, что общая активность SP-A в легких зависит не столько от общего содержания SP-A, сколько от соотношения SP-A1 к SP-A2. Поэтому изменения в экспрессии генов SP-A1 и SP-A2 могут привести к неадекватному или неблагоприятному соотношению SP-A вариантов в легких, что, в свою очередь, может внести вклад в неэффективное модулирование механизмов иммунной защиты в легких и, соответственно, повлиять на остроту и продолжительность легочных инфекционных заболеваний.

Легкие человека находятся в постоянном контакте с вредными компонентами воздушной среды. Поэтому повышенный уровень антропогенного загрязнения воздуха в крупных городах может отражаться на антиинфекционной резистентности легких и негативно влиять на иммунный статус населения. Известно, что тропосферный озон является вторичным фотохимическим загрязнителем воздуха и активным оксидантом. В последние годы во всем мире уделяется большое внимание озону в связи с его значительным воздействием на здоровье населения. Установлено, что повышенная концентрация озона в приземном слое воздуха вызывает раздражение органов дыхания, кашель, тяжесть в груди, способствует развитию астмы и увеличивает количество ее приступов, может повреждать ткани и подвергать белки окислительной модификации, что, в свою очередь, может приводить к снижению защитной функции легких и повышению восприимчивости к респираторным инфекциям [4, 12]. Нарушение целостности респираторного эпителия [14] и рекрутирование нейтрофилов в респираторный тракт [3] в результате ингаляции озона оказывают повреждающее действие на легочную ткань [1] и могут влиять на иммунный статус легких [12].

Оксиданты, такие как озон, влияют на структуру и функции сурфактантной системы [25]. Функционирование белка SP-A в системе иммунной защиты легких в условиях повышенного содержания озона в воздухе может отличаться от такового в нормальных условиях, что, в свою очередь, может повлиять на восприимчивость организма к легочным инфекциям. Как сильный окислитель озон может оказывать влияние на способность белка SP-A модулировать механизмы иммунной защиты легких. Действительно, окисление SP-A озоном приводило к снижению его способности взаимодействовать с альвеолярными макрофагами [30] и регулировать продукцию цитокинов [37]. После обработки озоном снижалась способность SP-A связываться с углеводными лигандами [29], повышать фагоцитоз вирусов [30], а также грамположительных и грам-отрицательных бактерий [22]. При этом функция SP-A2 была более подвержена влиянию озона, чем функция SP-A1 [22]. Более того, блокирование функции SP-A в легких (*in*

*vivo*) путем его окисления повышало чувствительность мышей к экспериментальной пневмонии после ингаляции озона [21].

Таким образом, нарушение функциональной активности белка SP-A вследствие его окислительной модификации озоном может быть одним из механизмов, которые играют значительную роль в повышении восприимчивости населения к пневмонии при увеличении содержания озона в воздухе [9, 19, 31]. В то же время, для разных индивидуумов отмечена различная восприимчивость к воздействию ингаляции озона [8, 13, 17]. Поскольку SP-A1 и SP-A2 имеют различную активность, а разные индивидуумы могут обладать различными соотношениями SP-A1 и SP-A2 в легких [32], окисление белка SP-A озоном воздуха может объяснять индивидуальную вариабильность в чувствительности к пневмонии.

Для ряда легочных заболеваний человека характерно влияние гендера. Известно, что недоношенные новорожденные мальчики подвержены респираторному дистресс-синдрому чаще, чем девочки [26], а мужчины в большей степени, чем женщины – идиопатическому легочному фиброзу и хронической обструктивной болезни легких [7, 11]. В большинстве случаев мужчины более подвержены заболеванию пневмонией, чем женщины, и имеют менее благоприятный прогноз течения болезни [10, 11, 18]. Все это свидетельствует о комплексном влиянии гендера на возникновение легочных заболеваний и их течение.

Вопрос влияния гендера в человеческой популяции на чувствительность к загрязнению воздушной среды остается открытым. В ряде исследований показано, что представители женского пола более чувствительны к загрязнению воздуха. Однако в других работах гендерные различия не обнаружены [2]. Более того, в подавляющем большинстве работ гендер как фактор не рассматривался, а восприимчивость представителей разного пола к инфекционным заболеваниям легких в условиях загрязнения воздуха, в частности в условиях оксидантной нагрузки, не исследовалась. Использование экспериментальных моделей позволило комплексно изучить эффект ингаляции озона на выживание лабораторных мышей после заражения пневмонией. Было показано, что, хотя самцы изначально были более чувствительны к пневмонии, чем самки, ингаляция озона изменяла тренд на противоположный, делая самок мышей более восприимчивыми к пневмонии [20]. Следовательно, изначальное преимущество самок перед самцами в отношении смертности от легочной инфекции элиминировалось и оказывалось даже фактором риска в случае ингаляции озона перед заражением пневмонией.

Таким образом, благоприятное течение и исход пневмонии зависит не только от эффективного функционирования механизмов иммунной защиты легких, но и от таких факторов, как степень загрязнения

воздушной среды и гендер, что подчеркивает актуальность комплексного подхода к оценке факторов, участвующих в модулировании механизмов иммунной защиты при пневмонии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Abraham E. Neutrophils and acute lung injury. *Crit Care Med.* 2003; 31:S195–9.
2. Annesi-Maesano I, Agabiti N, Pistelli R, Couilliot M.F, Forastiere F. Subpopulations at increased risk of adverse health outcomes from air pollution. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003; 40:57s–63s.
3. Bassett D, Elbon-Copp C, Otterbein S, Barraclough-Mitchell H, Delorme M, Yang H. Inflammatory cell availability affects ozone-induced lung damage. *J. Toxicol. Environ. Health A.* 2001; 64:547–65.
4. Bernstein J.A., Alexis N., Barnes C., Bernstein I.L., Bernstein J.A., Nel A., Peden D., Diaz-Sanchez D., Tarlo S.M., Williams P.B. Health effects of air pollution. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114:1116–23.
5. Borron P., McCormack F.X., Elhalwagi B.M., Chroneos Z.C., Lewis J.F., Zhu S., Wright J.R., Shepherd V.L., Possmayer F., Inchley K., Fraher L.J. Surfactant protein A inhibits T cell proliferation via its collagen-like tail and a 210-kDa receptor. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 1998; 275:L679–86.
6. Brinker K.G., Garner H., Wright J.R. Surfactant protein A modulates the differentiation of murine bone marrow-derived dendritic cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2003; 284:L232–41.
7. Caracta C.F. Gender differences in pulmonary disease. *Mt. Sinai. J. Med.* 2003; 70:215–24.
8. Devlin R.B., McDonnell W.F., Mann R., Becker S., House D.E., Schreinemachers D., Koren H.S. Exposure of humans to ambient levels of ozone for 6.6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1991; 4:72–81.
9. Fischer P., Hoek G., Brunekreef B., Verhoeff A., van Wijnen J. Air pollution and mortality in The Netherlands: are the elderly more at risk? *Eur. Respir. J.* 2003; 21(40 Suppl):34s–38s.
10. Gannon C.J., Pasquale M., Tracy J.K., McCarter R.J., Napolitano L.M. Male gender is associated with increased risk for postinjury pneumonia. *Shock.* 2004; 21:410–4.
11. Gordon H.S., Rosenthal G.E. The relationship of gender and in-hospital death: increased risk of death in men. *Med. Care.* 1999; 37:318–24.
12. Hollingsworth J.W., Kleeberger S.R., Foster W.M. Ozone and pulmonary innate immunity. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2007; 4:240–6.
13. Horstman D.H., Folinsbee L.J., Ives P.J., Abdul-Salaam S., McDonnell W.F. Ozone concentration and pulmonary response relationships for 6.6-hour exposures with five hours of moderate exercise to 0.08, 0.10, and 0.12 ppm. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 142:1158–63.
14. Kehrl H.R., Vincent L.M., Kowalsky R.J., Horstman D.H., O'Neil J.J., McCartney W.H., Bromberg P.A. Ozone exposure increases respiratory epithelial permeability in humans. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1987; 135:1124–8.
15. Khubchandani K.R., Oberley R.E., Snyder J.M. Effects of surfactant protein A and NaCl concentration on the uptake of *Pseudomonas aeruginosa* by THP-1 cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 25:699–706.
16. Kudo K., Sano H., Takahashi H., Kurokawa K., Yokota S., Fujii N., Shimada K., Yano I., Kumazawa Y., Voelker D.R., Abe S., Kuroki Y. Pulmonary collectins enhance phagocytosis of *Mycobacterium avium* through increased activity of mannose receptor. *J. Immunol.* 2004; 172:7592–602.
17. Kulle T.J., Sauder L.R., Hebel J.R., Chatham M.D. Ozone response relationships in healthy nonsmokers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1985; 132:36–41.
18. Loeb M., McGeer A., McArthur M., Walter S., Simor A.E. Risk factors for pneumonia and other lower respiratory tract infections in elderly residents of long-term care facilities. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159:2058–64.
19. Medina-Ramon M., Zanobetti A., Schwartz J. The effect of ozone and PM10 on hospital admissions for pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease: a national multicity study. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 163:579–88.
20. Mikerov A.N., Gan X., Umstead T.M., Miller L., Chinchilli V.M., Phelps D.S., Floros J. Sex differences in the impact of ozone on survival and alveolar macrophage function of mice after *Klebsiella pneumoniae* infection. *Respir. Res.* 2008; 9:24.
21. Mikerov A.N., Haque R., Gan X., Guo X., Phelps D.S., Floros J. Ablation of SP-A has a negative impact on the susceptibility of mice to *Klebsiella pneumoniae* infection after ozone exposure: sex differences. *Respir. Res.* 2008; 9:77.
22. Mikerov A.N., Umstead T.M., Gan X., Huang W., Guo X., Wang G., Phelps D.S., Floros J. Impact of ozone exposure on the phagocytic activity of human surfactant protein A (SP-A) and SP-A variants. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2008; 294:L121–30.
23. Mikerov A.N., Wang G., Umstead T.M., Zacharatos M., Thomas N.J., Phelps D.S., Floros J. Surfactant protein A2 (SP-A2) variants expressed in CHO cells stimulate phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa* more than Do SP-A1 variants. *Infect. Immun.* 2007; 75:1403–12.
24. Mikerov A.N., White M., Hartshorn K., Wang G., Floros J. Inhibition of hemagglutination activity of influenza A viruses by SP-A1 and SP-A2 variants expressed in CHO cells. *Med. Microbiol. Immunol.* 2008; 197(1):9–12.
25. Muller B., Seifart C., Barth P.J. Effect of air pollutants on the pulmonary surfactant system. *Eur. J. Clin. Invest.* 1998; 28:762–77.
26. Nielsen H.C. Testosterone regulation of sex differences in fetal lung development. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1992; 199:446–52.
27. Oberley R.E., Ault K.A., Neff T.L., Khubchandani K.R., Crouch E.C., Snyder J.M. Surfactant proteins A and D enhance the phagocytosis of *Chlamydia* into THP-1 cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2004; 287:L296–306.
28. Oberley R.E., Snyder J.M. Recombinant human SP-A1 and SP-A2 proteins have different carbohydrate-binding characteristics. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2003; 284:L871–81.
29. Oosting R.S., van Greevenbroek M.M., Verhoef J., van Golde L.M., Haagsman H.P. Structural and functional changes of surfactant protein A induced by ozone. *Am. J. Physiol.* 1991; 261:L77–83.
30. Oosting R.S., Van Iwaarden J.F., Van Bree L., Verhoef J., Van Golde L.M., Haagsman H.P. Exposure of surfactant protein A to ozone *in vitro* and *in vivo* impairs its interactions with alveolar cells. *Am. J. Physiol.* 1992; 262:L63–8.
31. Peel J.L., Tolbert P.E., Klein M., Metzger K.B., Flanders W.D., Todd K., Mulholland J.A., Ryan P.B., Frumkin H. Ambient air pollution and respiratory emergency department visits. *Epidemiology.* 2005; 16(2):164–74.
32. Tagaram H.R., Wang G., Umstead T.M., Mikerov A.N., Thomas N.J., Graff G.R., Hess J.C., Thomassen M.J., Kavuru M.S., Phelps D.S., Floros J. Characterization of a human surfactant protein A1 (SP-A1) gene-specific antibody; SP-A1 content variation among individuals of varying age and pulmonary health. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2007; 292(5):L1052–63.
33. van Iwaarden F., Welters B., Verhoef J., Haagsman H.P., van Golde L.M. Pulmonary surfactant protein A enhances the host-defense mechanism of rat alveolar macrophages. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1990; 2:91–8.
34. Voss T., Melchers K., Scheirle G., Schaffer K.P. Structural comparison of recombinant pulmonary surfactant protein SP-A derived from two human coding sequences: implications for the chain composition of natural human SP-A. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1991; 4:88–94.
35. Wang G., Myers C., Mikerov A., Floros J. Effect of cysteine 85 on biochemical properties and biological function of human surfactant protein A variants. *Biochemistry.* 2007; 46:8425–35.
36. Wang G., Phelps D.S., Umstead T.M., Floros J. Human SP-A protein variants derived from one or both genes stimulate TNF- $\alpha$  production in the THP-1 cell line. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2000; 278:L946–54.
37. Wang G., Umstead T.M., Phelps D.S., Al Mondhiry H., Floros J. The effect of ozone exposure on the ability of human surfactant protein A variants to stimulate cytokine production. *Environ. Health Perspect.* 2002; 110:79–84.
38. Wright J.R., Youmans D.C. Pulmonary surfactant protein A stimulates chemotaxis of alveolar macrophage. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 1993; 264:L338–44.
39. Wu H., Kuzmenko A., Wan S., Schaffer L., Weiss A., Fisher J.H., Kim K.S., McCormack F.X. Surfactant proteins A and D inhibit the growth of Gram-negative bacteria by increasing membrane permeability. *J. Clin. Invest.* 2003; 111:1589–602.

## Authors:

Mikerov A.N. Saratov State Medical University. Saratov, Russia.  
E-mail: a\_mikerov@mail.ru

## Об авторах:

Микеров А.Н. Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского. Саратов, Россия. E-mail: a\_mikerov@mail.ru

Поступила 15.12.11.