



© Н.А. Кузубова, Е.С. Лебедева, И.В. Двораковская, И.С. Платонова, Е.А. Суркова, 2011

УДК 616.24-007.271-092+612.017.1

## ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ФОРМИРОВАНИИ БРОНХОЛЕГОЧНОГО ВОСПАЛЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**НАТАЛИЯ АНАТОЛЬЕВНА КУЗУБОВА**, докт. мед. наук, зам. директора Научно-исследовательского института пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (e-mail: kuzubova@mail.ru)

**ЕЛЕНА СЕРГЕЕВНА ЛЕБЕДЕВА**, канд. биол. наук, зав. лабораторией экспериментальной пульмонологии и патоморфологии НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (e-mail: osmelena@mail.ru)

**ИВЕТТА ВЛАДИСЛАВОВНА ДВОРАКОВСКАЯ**, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной пульмонологии и патоморфологии НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (e-mail: i\_dvorakovskaya@mail.ru)

**ИРИНА СЕМЕНОВНА ПЛАТОНОВА**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной пульмонологии и патоморфологии НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (e-mail: is\_platonova@mail.ru)

**ЕЛЕНА АРКАДЬЕВНА СУРКОВА**, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной пульмонологии и патоморфологии НИИ пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова (e-mail: ele3260@yandex.ru)

**Реферат.** В эксперименте изучали особенности иммунного ответа в ходе развития хронического воспалительного процесса в бронхолегочной системе крыс, инициированного длительным воздействием диоксида азота. По результатам гистологических исследований и динамики TNF $\alpha$  и TGF $\beta$  выявлено формирование ХОБЛ-подобного хронического воспалительного процесса. Отмечено угнетение макрофагального звена иммунитета, образование значительного количества циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Содержание ЦИК средней молекулярной массы не уменьшалось на протяжении полугода после окончания воздействия диоксида азота, что могло быть следствием развития аутоиммунного процесса и способствовать дальнейшему прогрессированию аутоиммунных реакций, поддерживающих персистенцию воспаления в бронхолегочной системе. Полученные факты подтверждают концепцию роли аутоиммунного компонента в патогенезе ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, хроническое воспаление, аутоиммунный механизм.

## PECULIARITIES OF IMMUNE REACTION IN DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL BRONCHOPULMONARY INFLAMMATION

**N.A. KOUZOUBOVA, E.S. LEBEDEVA, I.V. DVORAKOVSKAYA, I.S. PLATONOVA, E.A. SOURKOVA**

**Abstract.** Some features of immune response were studied during development of chronic inflammatory process in rat's lungs. Prolonged nitrogen dioxide exposure was used as initiating factor. Content of circulatory immune complexes (CIC) characterizing contribution of adaptive immunity in pathologic process formation was studied in serum. Formation of COPD-like chronic inflammatory process has been revealed according to results of histological, TNF $\alpha$  and TGF $\beta$  investigations. Depression of macrophage immunity was revealed. At the same time formation of great number of CIC took place in serum. The content of CIC with average molecular mass was not decreased during six months after nitrogen dioxide exposure. It might be a result of the autoimmune process development and may contribute to subsequent progress of autoimmune reactions supporting persistence of inflammation in bronchi opulmonary system. Findings confirm the conception of autoimmune component role in COPD.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, chronic inflammation, autoimmune mechanism.

В основе формирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) лежит патологический воспалительный ответ легких на действие ингалируемых агрессивных газов и частиц [3, 9]. Самым распространенным фактором риска возникновения ХОБЛ является воздействие сигаретного дыма и антропогенных оксидантных поллютантов. У всех курильщиков развивается воспалительная реакция в дыхательных путях, которая при развитии ХОБЛ усиливается, особенно в период обострения болезни [2]. Доказано также, что воспаление в дыхательных путях

при ХОБЛ персистирует и после прекращения курения [8]. Тем не менее многие аспекты патогенеза ХОБЛ изучены недостаточно. Так, остается непонятным, почему это заболевание развивается лишь у 10—15% курильщиков и почему воспалительный процесс в бронхах не регрессирует после прекращения курения [16]. Не всегда понятна причина обострений ХОБЛ (инфекционная этиология доказана лишь в 50—60% случаев) [10]. В формировании хронического воспаления при этом заболевании участвуют все типы клеток врожденного и адаптивного иммунитета (моноциты,

макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, эозинофилы, естественные киллеры), клетки сосудистого эндотелия и бронхолегочного эпителия [4]. Поэтому, возможно, ответ на эти вопросы может быть получен при дальнейшем исследовании иммунных механизмов формирования ХОБЛ.

**Целью** исследования было изучение некоторых особенностей иммунного ответа в ходе развития хронического воспалительного процесса в бронхолегочной системе экспериментальных животных.

**Материал и методы.** Исследования проводили на крысах-самцах Вистар массой 180—200 г. Для воспроизведения модели ХОБЛ использовали длительное ингаляционное воздействие диоксида азота ( $\text{NO}_2$ ) [1], который является компонентом табачного дыма и агрессивным оксидантным поллютантом. Опытным путем были установлены параметры экспозиции  $\text{NO}_2$ , которые инициировали хронический воспалительный процесс, не вызывая острых токсических повреждений, и обеспечивали 100% выживаемость животных. Диоксид азота получали лабораторным способом в результате химической реакции:  $2\text{NaNO}_2 + \text{H}_2\text{SO}_4 = \text{Na}_2\text{SO}_4 + \text{NO} + \text{NO}_2 + \text{H}_2\text{O}$  и нагнетали в специальную камеру объемом 90 л, в которой находились животные. Концентрация диоксида азота в камере определялась колориметрическим методом и составляла 30—40 мг/м<sup>3</sup>. Животные подвергались 30-минутным экспозициям  $\text{NO}_2$  три раза в день с интервалом между экспозициями 30 мин на протяжении 15 ( $n=30$ ), 30 ( $n=30$ ) и 60 ( $n=40$ ) дней. Контролем к каждой группе служили 10 интактных крыс, которые на те же сроки помещались в аналогичную камеру, заполненную воздухом. После завершения 60-дневного периода экспозиции  $\text{NO}_2$  за 10 животными продолжали наблюдение в течение шести месяцев (восстановительный период). Эвтаназию животных осуществляли путем цервикальной дислокации.

Бронхоальвеолярный лаваж выполняли на изолированных легких изотоническим раствором хлорида натрия комнатной температуры. В бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) рассчитывали общее содержание клеток в 1,0 мл с помощью гемоцитомера и проводили дифференциальный клеточный анализ. Определение функциональной активности альвеолярных макрофагов производилось с использованием стандартных частиц латекса, поглотительную способность фагоцитов оценивали с помощью фагоцитарного числа (ФЧ) и фагоцитарного индекса (ФИ). Определяли содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови методом селективной преципитации полиэтиленгликолем. Концентрации фактора некроза опухоли альфа ( $\text{TNF}\alpha$ ) и трансформирующего фактора роста бета ( $\text{TGF}\beta$ ) в сыворотке крови и БАЛЖ определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием видоспецифичных коммерческих тест-систем фирмы DRG (США). Показатели оптической плотности образцов измеряли на фотометре «DLM-3000» фирмы DRG (США) при длине волны 450 нм. Морфологическое исследование легких осуществлялось с помощью стандартной световой микроскопии. Для уточнения характера морфологических изменений проводили морфометрический анализ ткани легкого. Количественные данные обрабатывались методами математической статистики.

**Результаты и их обсуждение.** У животных контрольных групп структура легочной ткани имела нормальное строение. В просветах крупных и мелких бронхов животных, подвергшихся воздействию диоксида азота в течение 15 дней, сохранялась складчатость слизистой оболочки, характерная для интактных животных, выявлялись отек подслизистого слоя бронхов, участки перерастяжения легочной ткани (рис. 1), пласты десквамированного эпителия. Отмечались очаговая пролиферация бронхиального эпителия и гиперплазия лимфоидных образований в стенке бронхов, признаки умеренной дистрофии и нарушения образования секрета бронхиальными железами. У половины животных отмечались гиперплазия бокаловидных клеток в эпителии крупных бронхов, отек и клеточная инфильтрация интерстиция, расширение лимфатических сосудов. В инфильтратах преобладали гистиоциты с примесью лимфоцитов и единичных нейтрофилов. Встречалась очаговая инфильтрация утолщенных межальвеолярных перегородок с набуханием альвеолярного эпителия и скопления макрофагов в просвете.

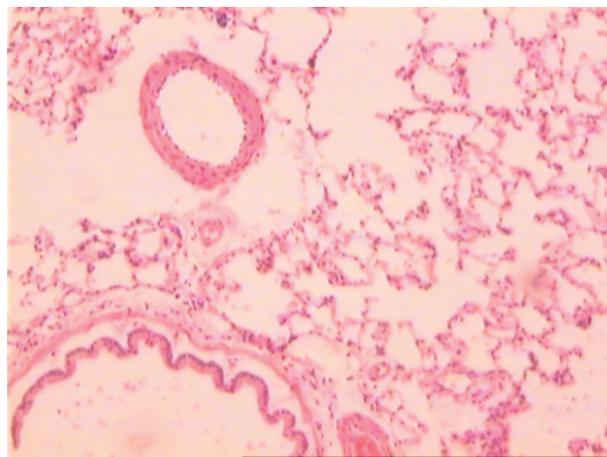


Рис. 1. Легкое крысы после 15 дней ингаляции диоксида азота. Складчатость слизистой оболочки бронха, отек подслизистого слоя бронха, очаги перерастяжения легочной ткани ( $\times 100$ )

После 30 дней воздействия  $\text{NO}_2$  в стенках трахеи, крупных и сегментарных бронхов выявлялись отек стромы, лимфоцитарно-лейкоцитарная инфильтрация подслизистого слоя и дистрофические изменения в эпителии бронхиальных желез. Наблюдались гиперплазия бокаловидных клеток, наиболее выраженная в области разветвления бронхов, и десквамация эпителия с обнажением базальных отделов (рис. 2). Инфильтрация лейкоцитами с примесью лимфоцитов и плазмочитов выявлялась в перибронхиальной и периваскулярной клетчатке. Неоднородные изменения отмечались на уровне мелких бронхов: от расширения просвета с истончением стенки и атрофии мышечной пластинки до спазмирования просвета с сохранением складчатости слизистой. В респираторной части легких выявлялись участки перерастяжения и зоны, в которых межальвеолярные перегородки были утолщены и инфильтрированы лимфоцитами.

После 60-дневной экспозиции  $\text{NO}_2$  в эпителиальной выстилке крупных бронхов возникали дисрегенераторные изменения эпителия с участками плоскоклеточной метаплазии и атрофии бронхиальных желез (рис. 3). Просвет мелких бронхов был расширен, мышечная

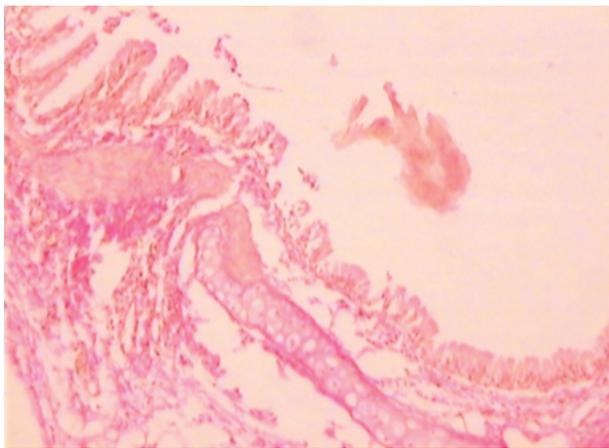


Рис. 2. Легкое крысы после 30 дней ингаляции диоксида азота. Отек стромы и полиморфноклеточная инфильтрация подслизистого слоя бронха, дистрофические изменения бронхиального эпителия ( $\times 100$ )

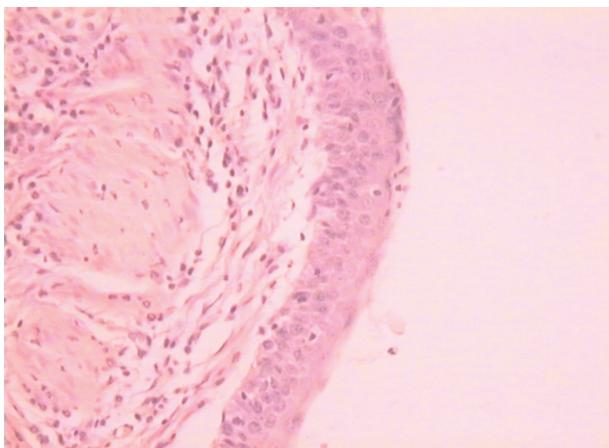


Рис. 3. Легкое крысы после 60 дней ингаляции диоксида азота. Плоскоклеточная метаплазия бронхиального эпителия ( $\times 100$ )

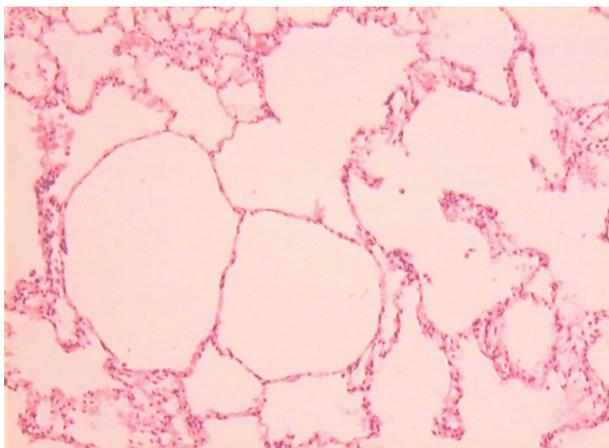


Рис. 4. Легкое крысы после 60 дней ингаляции диоксида азота. Участки эмфиземы, истончение межалвеолярных перегородок ( $\times 100$ )

пластинка истончена. В респираторной части легких выявлялись признаки эмфиземы (рис. 4). Интерстиций, перибронхиальная и периваскулярная ткань были инфильтрированы лейкоцитами и лимфоцитами. Выявленные структурные изменения в бронхах и респи-

раторных отделах легких сохранялись на протяжении полугода наблюдения после прекращения воздействия диоксида азота.

При измерении количества фиброзной ткани в стенке бронха, легочной артерии, межалвеолярных перегородках достоверных изменений в группах с 15- и 30-дневной экспозицией  $\text{NO}_2$  по сравнению с контролем не отмечалось. При удлинении экспозиции  $\text{NO}_2$  до 60 дней наблюдалось уменьшение удельной площади межалвеолярных перегородок и увеличение очагов перерастяжения легочной ткани. В этой группе животных в 50% случаев было выявлено статистически достоверное увеличение количественных показателей, отражающих усиление фиброза. Морфологические изменения, возникающие в легких под влиянием 60-дневного воздействия диоксида азота, позволили сделать вывод о формировании у животных ХОБЛ-подобного варианта хронического воспалительного бронхолегочного процесса.

Об этом свидетельствуют и результаты иммуногистохимического исследования. Проведенная количественная и качественная оценка клеточного инфильтра в стенке мелких и средних бронхов выявила в группе животных с ХОБЛ (экспозиция  $\text{NO}_2$  60 дней) значительное увеличение экспрессии  $\text{CD}_3$  ( $61,6 \pm 1,59$ ;  $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой интактных крыс ( $28,1 \pm 2,36$ ). В интерстициальной ткани легких не было отмечено статистически достоверного увеличения числа Т-лимфоцитов ( $\text{CD}_3$ ).

Экспрессия  $\text{CD}_{68}$ -макрофагов в легочном интерстиции снижалась после 60 дней воздействия  $\text{NO}_2$  до  $2,30 \pm 0,43$  (в контроле  $4,15 \pm 1,65$ ;  $p > 0,05$ ). Макрофаги в просвете бронхов (пристеночные и свободные) не выявлялись. Вероятно, первоначальная активация макрофагов происходит в легочной паренхиме. Определение отношения числа Т-лимфоцитов к числу макрофагов в интерстиции легкого выявило тенденцию к увеличению этого показателя у крыс после 60-дневной экспозиции  $\text{NO}_2$  ( $10,5 \pm 2,96$  против  $6,8 \pm 1,91$  в контроле;  $p > 0,05$ ).

Таким образом, результаты иммуногистохимического анализа свидетельствуют об участии в воспалительном процессе не только клеток врожденного (прежде всего, альвеолярных макрофагов), но и адаптивного иммунитета (Т-лимфоцитов), что подтверждает представление о формировании хронического воспаления у экспериментальных животных на 60-й день воздействия ингаляционного оксиданта.

Изучение клеточного состава БАЛЖ (табл. 1) показало, что наиболее выраженная клеточная реакция отмечалась после 15 дней воздействия  $\text{NO}_2$ : содержание макрофагов снизилось на 33% по сравнению с контролем, в 7,7 раза возросло число нейтрофилов и в 3,1 раза — число лимфоцитов. Содержание лимфоцитов в БАЛЖ оставалось увеличенным в течение всего периода наблюдения, включая восстановительный период. Содержание нейтрофилов к 30-му дню воздействия  $\text{NO}_2$  возвратилось к норме и оставалось на этом уровне до окончания восстановительного периода. Содержание макрофагов в БАЛЖ нормализовалось к концу второго месяца воздействия  $\text{NO}_2$ . Достоверной динамики показателей поглотительной способности альвеолярных макрофагов не было выявлено, хотя по мере увеличения продолжительности воздействия  $\text{NO}_2$  обнаружилась тенденция к увеличению фагоцитарного числа и индекса (табл. 2).

Содержание клеточных элементов в БАЛЖ крыс после различных сроков воздействия диоксида азота ( $M \pm m$ )

Группа животных	Общее содержание клеток в 1 мл БАЛЖ ( $\times 10^6$ )	Макрофаги, %	Нейтрофилы, %	Лимфоциты, %
Контроль	10,4 $\pm$ 1,7	90,8 $\pm$ 2,8	2,9 $\pm$ 0,7	6,3 $\pm$ 2,5
15 дней NO <sub>2</sub>	9,6 $\pm$ 1,1	58,1 $\pm$ 6,3*	22,3 $\pm$ 1,7*	19,6 $\pm$ 1,3*
30 дней NO <sub>2</sub>	8,9 $\pm$ 0,8	75,0 $\pm$ 3,2*	2,0 $\pm$ 0,9	23,0 $\pm$ 1,2*
60 дней NO <sub>2</sub>	8,8 $\pm$ 0,7	84,0 $\pm$ 2,8	2,4 $\pm$ 0,7	18,0 $\pm$ 2,0*
Восстановит. период	9,4 $\pm$ 0,9	81,2 $\pm$ 4,7	1,4 $\pm$ 0,7	17,4 $\pm$ 4,9*

\*Различия с контрольной группой достоверны,  $p < 0,05$ .

Показатели иммунологического статуса крыс после ингаляций диоксида азота ( $M \pm m$ )

Группа животных	Фагоцитарная активность альвеолярных макрофагов		Содержание ЦИК в сыворотке крови (усл. ед.)	
	ФЧ, %	ФИ, ед.	большой мол. массы	средней мол. массы
Контроль	22,4 $\pm$ 4,8	1,64 $\pm$ 0,47	37,2 $\pm$ 4,2	88,2 $\pm$ 8,5
15 дней NO <sub>2</sub>	26,4 $\pm$ 6,2	2,66 $\pm$ 0,62	Не определены	
30 дней NO <sub>2</sub>	29,2 $\pm$ 3,2	2,73 $\pm$ 0,61	46,6 $\pm$ 4,0	128,0 $\pm$ 9,1
60 дней NO <sub>2</sub>	30,0 $\pm$ 3,0	2,65 $\pm$ 0,68	286,0 $\pm$ 21,2*	185,0 $\pm$ 10,8*
Восстановит. период	27,8 $\pm$ 4,1	3,60 $\pm$ 0,70*	76,0 $\pm$ 6,9	169,0 $\pm$ 11,2*

\*Различия с контрольной группой достоверны,  $p < 0,05$ .

После 60-дневной экспозиции NO<sub>2</sub> возросло содержание ЦИК (см. табл. 2): с большой молекулярной массой — в 7,7 раза, со средней молекулярной массой — в 2,1 раза. И если через полгода после прекращения воздействия NO<sub>2</sub> концентрация ЦИК большой молекулярной массы в сыворотке крови существенно снизилась, то содержание ЦИК средней молекулярной массы практически не изменилось, превышая исходный уровень в 2 раза. Известно, что именно иммунные комплексы средней молекулярной массы обладают наибольшей патогенностью, так как адсорбируются в легочной ткани и способствуют освобождению ряда цитокинов и хемокинов [7]. Можно полагать, что высокая концентрация этих иммунных комплексов препятствует развитию репаративных процессов в легких и способствует персистенции воспаления [12].

С увеличением длительности экспозиции NO<sub>2</sub> нарастала концентрация TNF $\alpha$  в сыворотке крови и БАЛЖ: в сыворотке с 60,93 $\pm$ 6,34 (интактные животные) до (125,86 $\pm$ 16,21) пг/мл (60 дней NO<sub>2</sub>) ( $p < 0,05$ ), в БАЛЖ соответственно с (1,50 $\pm$ 0,03) до (204,95 $\pm$ 25,76) пг/мл ( $p < 0,05$ ). Если в сыворотке крови после завершения восстановительного периода концентрация TNF $\alpha$  снижалась [(61,89 $\pm$ 7,870 пг/мл) и не отличалась от таковой в крови интактных крыс, то в БАЛЖ, характеризующей процесс в очаге воспаления, содержание цитокина сохранялось на высоком уровне [(234,82 $\pm$ 32,46) пг/мл] (рис. 5). Аналогичные закономерности прослеживались и при анализе динамики содержания TGF $\beta$  в БАЛЖ и сыворотке крови. У крыс в интактном состоянии этот цитокин не определялся ни в крови, ни в БАЛЖ. После 60 дней воздействия NO<sub>2</sub> его концентрация в сыворотке крови составила 36,72 $\pm$ 5,98, в БАЛЖ — (31,27 $\pm$ 7,24) нг/мл. Спустя полгода после окончания воздействия NO<sub>2</sub> содержание TGF $\beta$  в крови снизилось до (2,28 $\pm$ 0,14) нг/мл, а в БАЛЖ практически не изменилось, оставаясь повышенным — (29,69 $\pm$ 8,12) нг/мл (рис. 6). Известно, что TGF $\beta$  — один из основных регуляторов процессов фиброобразования и эластолиза. Описаны три изоформы этого цитокина, в разной степени участвующие в процессах ремоделирования легочной ткани [12].

Таким образом, при длительной ингаляции NO<sub>2</sub> у крыс выявлена персистенция хронического воспалительного процесса в бронхолегочной системе, которая может поддерживаться формированием аутоиммунного механизма воспаления. Результаты исследования показывают, что наиболее характерной особенностью продолжительного ингаляционного воздействия диоксида азота является увеличение содержания в крови иммунных комплексов на фоне не изменяющейся активности макрофагов, ответственных за их клиренс. Очевидно, что высокий уровень ЦИК может способствовать развитию в легочной ткани иммунопатологических реакций, которые и поддерживают воспалительный процесс на протяжении полугода после прекращения экспозиции NO<sub>2</sub>, что приводит к описанным выше морфологическим изменениям. Столь длительная циркуляция ЦИК

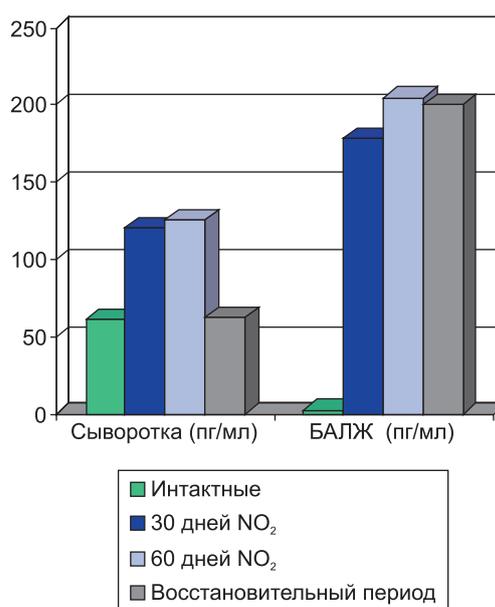


Рис. 5. Содержание TNF $\alpha$  в сыворотке крови и БАЛЖ крыс после ингаляционного воздействия диоксида азота

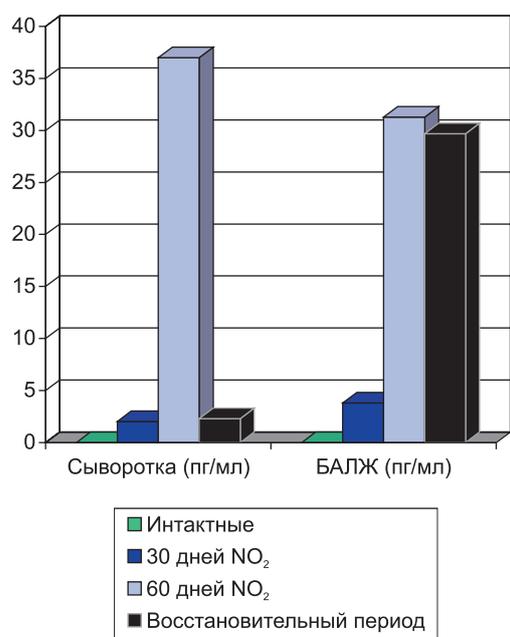


Рис. 6. Содержание TGF-β в сыворотке крови и БАЛЖ крыс после ингаляционного воздействия диоксида азота

в крови экспериментальных животных свидетельствует об определенной подавленности макрофагально-моноцитарной фагоцитарной системы, что отмечалось при развитии воспалительного процесса у больных ХОБЛ [21]. На этот факт указывает и уменьшение содержания альвеолярных макрофагов в БАЛЖ на протяжении всего периода наблюдения в сравнении с контрольными значениями, а также отсутствие компенсаторного увеличения их поглотительной способности. Только после шести месяцев восстановительного периода наблюдалось достоверное повышение поглотительной способности альвеолярных макрофагов, о чем свидетельствовало увеличение фагоцитарного индекса в 2,2 раза (см. табл. 2).

Выявление большого числа ЦИК указывает на активный иммунный ответ организма на антигенное раздражение. Если в начальный период воздействия NO<sub>2</sub> в роли антигенов могли выступать факторы эндогенного происхождения (возникновение de novo аутоантигенных детерминант в результате развития оксидативного стресса), то на последующих этапах, и особенно на этапе восстановления, происхождение антигенов могло быть также связано с активацией вирусно-бактериальной флоры или присоединением экзoинфекции [13].

Иммунные комплексы, циркулируя в кровяном русле, взаимодействуют с рецепторами нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов, нарушая их функциональную активность. Так, после поглощения ЦИК усиливается адгезия нейтрофилов к эндотелию сосудов, которые высвобождают в просвет бронхов эластазу, протеиназу и ряд других активных ферментов [11]. В отсутствие бактериальной инфекции субстратом действия этих биологически активных веществ становятся клетки бронхолегочной ткани, что способствует дополнительно появлению аутогенных детерминант и возникновению «порочного круга», обеспечивающего прогрессирование аутоиммунного процесса [18, 19]. Кроме того, при бронхолегочном воспалении в результате длительного действия протеиназ и оксидантов,

выделяемых эффекторными клетками воспаления (нейтрофилами и макрофагами), нарастают изменения в структуре и функции бронхолегочного эпителия [6], а нейтрофильная эластаза активирует бокаловидные клетки, синтезирующие слизистые секреты [17].

Полученные результаты вносят определенный вклад в поддержку аутоиммунной концепции патогенеза ХОБЛ, которая помогает понять, почему заболевание развивается только у некоторых курильщиков и почему воспалительный процесс в случае развития болезни продолжается и после прекращения курения табака, а также объясняет некоторые эпизоды обострений заболевания [16]. В пользу этой концепции свидетельствует обнаружение в крови больных с тяжелыми формами ХОБЛ противоядерных антител, антител к антигенам легочной ткани, к эластину и коллагену [17]. По-видимому, в результате повреждающего действия активных соединений табачного дыма происходит прямое окисление существующих белков и усиление апоптоза. В бронхолегочной ткани больных ХОБЛ создаются условия для образования аутогенных детерминант [14, 15], которые в ассоциации с молекулами МНС II класса распознаются Т-лимфоцитами-хелперами. Развивающийся иммунный ответ на аутоантигены характеризуется клональной экспансией Т-хелперов 2-го типа, активацией В-лимфоцитов и синтезом плазматическими клетками аутоантител [8]. Эти представления перекликаются с концепцией несостоятельности программы поддержания легочной структуры (LSMP) при ХОБЛ [20]. Согласно этой концепции погибающие и подвергающиеся апоптозу клетки своевременно не удаляются фагоцитами и соседними структурными клетками (эндотелиальными и эпителиальными) и подвергаются некрозу. Обломки некротических клеток вызывают аутоиммунную реакцию, приводя к образованию аутоантител, направленных против легочных структур, и поддержанию воспалительной реакции.

Выявление роли аутоиммунных механизмов в формировании и поддержании хронического воспаления при ХОБЛ позволит расширить терапевтические подходы к лечению больных и, прежде всего, определить целесообразность использования иммуномодулирующих препаратов.

#### Выводы:

1. Длительное ингаляционное воздействие небольших концентраций диоксида азота приводит к формированию у крыс хронического воспалительного процесса в легких и на системном уровне, что подтверждается соответствующими показателями в периферической крови.

2. Развивающийся в бронхолегочной ткани патологический процесс сопровождается изменениями показателей естественного и адаптивного иммунитета, о чем свидетельствует угнетение макрофагального звена естественного иммунитета, образование большого количества иммунных комплексов и сохранение высокого уровня иммунных комплексов средней молекулярной массы в бронхоальвеолярной лаважной жидкости на протяжении полугода после окончания воздействия диоксида азота.

3. Высокое содержание иммунных комплексов средней молекулярной массы является следствием развития аутоиммунного процесса в легочной ткани и может способствовать дальнейшему прогрессированию аутоиммунных реакций, поддерживающих персистенцию воспаления в бронхолегочной системе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Патент № 2360296 «Способ моделирования хронической обструктивной болезни легких» / Л.Н. Данилов, Е.С. Лебедева, Н.А. Кузубова [и др.]. — Бюл. № 18. — 27.06.2009.
2. Суркова, Е.А. Уровень (TGF- $\beta$ ) в сыворотке крови и бронхоальвеолярном лаваже больных при хронической обструктивной болезни легких / Е.А. Суркова, Н.А. Кузубова, Т.П. Сесь [и др.] // Медицинская иммунология. — 2008. — Т. 10, № 1. — С.93—98.
3. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа / под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. — 2-е изд., перераб. и доп. — М., 2004. — 61 с.
4. Agusti, A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease / A. Agusti // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2005. — Vol. 2. — P.367—370.
5. Agusti, A. Does COPD have an autoimmune component? / A. Agusti, W. McNee, K. Donaldson, M. Cosio // Thorax. — 2003. — Vol. 58. — P.832—834.
6. Albert, L.J. Molecular mimicry and autoimmunity / L.J. Albert, R.D. Inman // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341. — P.2068—2074.
7. Barnes, P.J. Chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343. — P.269—280.
8. Di Stefano, A. STAT4 activation in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. di Stefano, G. Caramori, A. Capelli [et al.] // Eur. Respir. J. — 2004. — Vol. 24. — P.78—85.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, NHLBI/WHO workshop report — National Heart, Lung and Blood Institute, update 2010. — URL: <http://www.goldcopa.com>
10. Gompertz, S. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis / S. Gompertz, C. O'Brien, D.L. Byley [et al.] // Eur. Respir. J. — 2001. — Vol. 17. — P.1112—1119.
11. Hogg, J.C. Latent adenoviral infection in the pathogenesis of emphysema / J.C. Hogg // Chest. — 2000. — Vol. 117, № 5, suppl. 1. — P.282S—285S.
12. Kamradt, T. Tolerance and autoimmunity / T. Kamradt, N.A. Mitchison // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P.655—664.
13. Prieto, A. Defective natural killer phagocytic activities in chronic obstructive pulmonary disease are restored by glycoprophosphopeptical (immunoferrone) / A. Prieto, E. Reyes, E.D. Bernstein [et al.] // Am. J. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 163. — P.1578—1583.
14. Rahman, I. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation / I. Rahman, W. McNee // Eur. Respir. J. — 2000. — Vol. 16. — P.534—554.
15. Shapiro, S.D. Evolving concepts in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease / S.D. Shapiro // Clin. Chest Med. — 2000. — Vol. 21. — P.621—632.
16. Shapiro, S.D. End-stage chronic obstructive pulmonary disease. The cigarette is burned out but inflammation rages on / S.D. Shapiro // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 164. — P.339—340.
17. Shapiro, S. The pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: advances in the past 100 years / S.D. Shapiro, E. Ingenito // Am. J. Resp. Cell Moll Biol. — 2005. — Vol. 32. — P.367—372.
18. Sohy, C. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases and antibiotics: what studies are still needed? / C. Sohy, C. Pillete, M.C. Niederman, Y. Sibille // Eur. Respir. J. — 2002. — Vol. 19. — P.966—975.
19. Srivatstava, P. Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells: chaperoning of the innate and adaptive immune responses / P. Srivatstava // Ann. Rev. Immunol. — 2002. — Vol. 20. — P.395—425.
20. Volkel, N. Emphysema is the autoimmune disease? / N. Volkel, L. Taraseviciene-Stewart // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2005. — Vol. 2. — P.23—25.
21. Wu, D.Q. The expression of transforming growth factor beta-1 in rat model of chronic obstructive pulmonary disease and effects of early drugs intervention / D.Q. Wu, J. Liu, X.Y. Lu, H.H. Shen // Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. — 2004. — Vol. 33, № 5. — P.427—432.