

# РОЛЬ СУРФАКТАНТНОГО БЕЛКА D (SP-D) В ИММУННОМ ОТВЕТЕ ПРИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Ибадова О.А.<sup>1</sup>, Аралов Н.Р.<sup>2</sup>, Курбанова З.П.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ибадова Ольга Александровна – преподаватель;

<sup>2</sup>Аралов Нематилло Рашианович – доктор медицинских наук, доцент;

<sup>3</sup>Курбанова Зухра Палвановна – преподаватель,

кафедра внутренних болезней № 3,

Самаркандский государственный медицинский институт,

г. Самарканд, Республика Узбекистан

**Аннотация:** причинные антигены при неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) остаются неизвестными. Роль сурфактанта в патогенезе НСИП привлекает всё большее внимание. Сурфактантный белок D (SP-D) является одним из ключевых регуляторов функций альвеолярных макрофагов, может быть использован не только как маркер повреждения легких при интерстициальных заболеваниях в частности при неспецифической интерстициальной пневмонии, но и как агент воздействия на патогенетические звенья воспалительной реакции, что раскрывает новые возможности для решения фундаментальных проблем клинической медицины.

**Ключевые слова:** неспецифическая интерстициальная пневмония, сурфактантный белок D, альвеолярные макрофаги, маркер повреждения.

**Актуальность.** Изучение молекулярных механизмов воспаления, прогрессирующего фиброза в легких и возможности их коррекции в настоящее время приобрели особую значимость в связи с ростом заболеваемости интерстициальными заболеваниями легких. Причинные антигены при неспецифической интерстициальной пневмонии (НСИП) остаются неизвестными. Роль сурфактанта в патогенезе НСИП привлекает всё большее внимание [10, 12]. Материалы и методы исследования. Поиск в электронных базах данных MEDLINE и EMBASE, публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку. Глубина поиска составляла 10 лет.

**Результаты исследования.** Сурфактант является важным компонентом иммунной системы легких, участвует в обмене жидкости в легких и мукоцилиарном клиренсе. Среди лабораторных маркеров в последние годы рассматриваются альвеолярные муцины, сурфактантные протеины, которые отражают патогенетические звенья активности и прогрессирования НСИП [7, 16]. 10% сурфактанта состоит из сурфактантных протеинов - SP-A, SP-B, SP-C, SP-D (рис. 1) [10, 11].



Рис. 1. Белковый состав сурфактанта (SP-A, SP-B, SP-D, SP-C)

Сурфактантные протеины А и D - крупные, гидрофильные гликопротеины из семейства коллектинов, участвующие в неспецифической иммунной защите против бактерий, вирусов и грибов. Например доказано, что мутации в гене протеина сурфактанта С связаны с развитием семейных форм интерстициальных пневмоний, в том числе и НСИП [1, 8, 15]. Поэтому сегодня высказывается гипотеза, что экспрессия мутантных форм сурфактанта приводит к аккумуляции пропептида протеина сурфактанта С внутри альвеолоцитов II типа, что ведет к клеточному повреждению и выступает триггером в патогенезе идиопатической интерстициальной пневмонии (ИИП). Одними из перспективных в этом направлении обсуждаются сурфактантные протеины SP-A, SP-D [1, 8, 11]. SP-D возможно является маркером поражения легких и индикатором контроля воспаления в легких. Известно, что сурфактантный белок D (SP-D) является одним из ключевых регуляторов функций альвеолярных макрофагов - основных клеток системы иммунитета в легких. SP-D вырабатывается нецилиарными клетками бронхиол - клетками Клара и альвеолоцитами II типа [1, 5, 6, 7]. Понимание важности SP-D для адекватного

функционирования альвеолярных макрофагов и иммунной защиты легких возникло после экспериментов на мышах, геном которых не имел гена SP-D (SP-D (-/-) мышей). Отсутствие гена SP-D у мышей приводит к значительному воспалению в легких и увеличению восприимчивости к инфекциям [12]. У SP-D (-/-) мышей отмечено увеличение продукции провоспалительных цитокинов [10], развитие фиброза и, в конечном итоге, развитие эмфиземы легких [1,7]. В легких у мышей, лишенных гена SP-D, наблюдалась выраженная инфильтрация нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов в перибронхиальных и периваскулярных областях [1, 10].

При этом отмечалось увеличение размеров макрофагов. Эти изменения в определенной мере связаны с усилением оксидантного стресса в легких SP-D (-/-) мышей. Альвеолярные макрофаги, выделенные из SP-D (-/-) мышей, продуцировали оксидативные молекулы, такие как  $H_2O_2$ , которые в 10 раз больше по сравнению с нормальными макрофагами. Антиоксидантные свойства SP-D обусловлены подавлением образования липидных радикалов [10, 17]. В легких SP-D (-/-) мышей также увеличивалось содержание макрофагов, находящихся на разных стадиях апоптоза и некроза. [10]. Добавление экзогенного SP-D значительно ограничивало гибель макрофагов [10, 11, 12]. При этом SP-D облегчал процесс фагоцитоза уже погибших клеток, за счет связывания с углеводными и липидными частями на поверхностях апоптотических клеток [11, 14] и тем самым способствовал нормальному разрешению воспаления. При развитии воспаления в легких мышей, лишенных гена SP-D, особо следует отметить увеличение экспрессии индуцибельной NO-синтазы (*i*NOS) и продукции NO. Было показано, что ингибирование *i*NOS у SP-D (-/-) мышей приводило к уменьшению признаков воспаления и увеличению количества клеток в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) [1,3,4]. Следовательно, NO у SP-D (-/-) мышей можно рассматривать как запускающий фактор воспаления в легких, а SP-D - как фактор, контролирующий в легких продукцию NO [5]. Кроме того, установлено, что NO, в свою очередь, может контролировать эффекты SP-D [12]. Понять, как это происходит, помогло изучение механизмов взаимодействия белка с альвеолярными макрофагами и структуры SP-D.

Особенности структуры SP-D, влияют на иммунорегуляторные свойства белка. По результатам проведенных в мире научных исследований установлено, что мономер белка SP-D имеет молекулярную массу 43 кДа, состоит из 375 аминокислот и включает четыре домена:  $NH_2$ -хвостовой домен, коллагеноподобный домен, домен «шейки» и С-концевой лектиновый домен «головка», распознающий COOH-группы углеводов и лектин С-типа [1]. SP-D может существовать в различных олигомерных состояниях - в форме мономера, тримера, додекамера или мультимера. Процесс олигомеризации мономеров SP-D в тример вовлекает «шейный» и «головной» домены. Четыре тримера, соединяясь, формируют додекамер, участвующий, в свою очередь, в процессе мультимеризации. Мономеры SP-D с делециями цистеинов в позициях 15 и 20 в  $NH_2$ -хвостовом домене не способны к формированию додекамеров [12]. Эти данные свидетельствуют о существенном значении цистеинов хвостового домена в процессе олигомеризации и переходе от тримера к додекамеру. Наличие двух цистеинов в  $NH_2$ -хвостовом домене позволяет понять механизмы регуляторных эффектов сурфактантного белка D. В здоровом легком в физиологических условиях SP-D преимущественно находится в форме мультимеров и додекамеров со скрытыми хвостовыми доменами. При развитии воспаления, сопровождающегося усилением продукции NO, происходит нитрозилирование цистеинов хвостового домена, сопровождающееся распадом мультимеров до тримеров и мономеров [12]. Такая мультифункциональная структура белка позволяет SP-D определять двойственность иммунного ответа, обеспечивая возможность активации иммунного ответа и выступать в качестве бивалентного фактора противовоспалительной или провоспалительной направленности [11]. Разные олигомерные формы SP-D альтернативно влияют на активность и функции альвеолярных макрофагов [11]. Это связано с тем, что мультимеры и додекамеры SP-D взаимодействуют с одним типом рецепторов на поверхности альвеолярных макрофагов, обеспечивая противовоспалительную направленность иммунного ответа, тогда как S-нитрозилированные тримеры и мономеры - с другим типом рецепторов, активируя провоспалительное звено [11].

SP-D – так же является фактором программирования фенотипа макрофагов. Разные олигомерные формы SP-D альтернативно влияют на функции и активность альвеолярных макрофагов [11]. Это связано с вышеописанной способностью различных олигомерных форм взаимодействовать с мультимерами и додекамерами SP-D с разными типами рецепторов на поверхности альвеолярных макрофагов [11]. Открытые S-нитрозилированные хвостовые домены моно- и тримеров SP-D связываются с кальретикулином и CD-91 комплексом [11], что, в свою очередь, приводит к фосфорилированию внутриклеточного p38, активации ядерного фактора NF-kB и, соответственно, увеличению продукции провоспалительных медиаторов и NO. NO еще больше разрушает мультимеры SP-D, а образующиеся моно- и тримеры, в свою очередь, еще больше усиливают бактерицидную активность макрофагов и воспалительный ответ. На уровне макрофага формируется механизм положительной обратной связи, который, при необходимости, обеспечивает надлежащий быстрый ответ со стороны макрофагов, способствует уничтожению патогена, запускает системы врожденного иммунитета но, с другой стороны,

может провоцировать чрезмерное развитие воспаления и обострение заболевания. В физиологических условиях здорового легкого «хвостовые» домены SP-D спрятаны внутри мультимерной структуры, а «головные» домены взаимодействуют с рецепторами сигнального ингибирующего регуляторного белка- $\alpha$  (SIRP- $\alpha$ ) [11] и активируют киназу SHP-1. Это приводит к подавлению активации p38, блокированию NF- $\kappa$ B, и, соответственно, угнетению воспалительных реакций макрофагов. На основании этих данных процессы денитрозилирования и нитрозилирования SP-D и, соответственно, существование SP-D в различных олигомерных формах обеспечивает возможность переключения функции SP-D с активатора на ингибитор воспалительной активности макрофагов. Следовательно, SP-D можно рассматривать как фактор программирования макрофагов. Действительно, при действии тримеров или мономеров SP-D макрофаги преимущественно приобретают провоспалительный M1 фенотип и характеризуются усилением продукции NO и провоспалительных цитокинов, а при действии мультимеров - противовоспалительный M2 фенотип, для которого характерно подавление продукции NO и провоспалительных цитокинов [11]. Обнаружен ряд факторов, программирующих макрофаги на M1 фенотип. К ним относятся Th1 цитокины (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), патоген-ассоциированные молекулярные комплексы, липопротеины, dsPНК, цитомегаловирус, различные грамположительные и грамотрицательные бактерии, белки теплового шока [1]. Целый ряд факторов может программировать макрофаги на M2 фенотип: Th2 цитокины (IL-4, IL-13), иммунокомплексы в сочетании с IL-1 $\beta$ , IL-10, TGF- $\beta$ , агонисты ядерного рецептора PPAR- $\gamma$ , контролирующего макрофагальное воспаление, глюкокортикоиды и апоптотические клетки, *Coxiella burnetii* и *Leishmania* и витамин D3 [1]. При кратком анализе роли SP-D в регуляции функций макрофагов на передний план в глаза бросается одно важное обстоятельство: SP-D - это единственный фактор репрограммирования, который действует по принципу «два в одном», то есть может программировать макрофаги и на M1, и на M2 фенотип. Благодаря этому SP-D можно рассматривать как бивалентный регулятор процесса воспаления в легких [1]. В клинических работах ранее не анализировалось соотношение разных олигомерных форм SP-D при заболеваниях легких, несмотря на их важную роль. Поэтому в полной мере понять и оценить роль SP-D при заболеваниях легких у человека станет возможным только в будущем, после проведения соответствующий исследований и анализа полученных данных. Наиболее распространенные интерстициальные болезни легких являются идиопатическими и отмечается неуклонный рост заболеваемости [2]. Уровень SP-D в бронхо-альвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и в сыворотке пациентов с интерстициальными заболеваниями легких повышен по сравнению со здоровыми людьми и прогрессивно увеличивается при возрастании тяжести заболевания [1, 4, 8, 9]. В настоящее время невыясненным остается вопрос отличий в формировании преобладающего фенотипа альвеолярных макрофагов на фоне повышенного содержания SP-D. SP-D не только способен непосредственно взаимодействовать с основными клетками системы врожденного иммунитета - альвеолярными макрофагами, но и выполняет важную роль в механизмах взаимодействия макрофагов с патогенами. Благодаря способности связываться с липополисахаридом (ЛПС), основным компонентом клеточной стенки грамотрицательных бактерий и основной причиной развития эндотоксического шока при развитии инфекционных процессов, SP-D связывается с грамотрицательными бактериями, такими как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli* и *Haemophilus influenzae*. Связывание SP-D с этими бактериями стимулирует хемотаксис нейтрофилов, макрофагов и эозинофилов к месту инвазии патогенна, способствует их агрегации и увеличивает эффективность фагоцитоза микробов макрофагами и нейтрофилами [10].

Также SP-D связывается с грамположительными бактериями, такими как *Streptococcus pneumoniae* и *S. aureus*, а также с микобактериями [10], вирусами, такими как РСВ и вирус гриппа [11, 12], и грибами, такими как *Pneumocystis carinii*, *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans* и *Candida albicans* [12]. Таким образом, SP-D выполняет классические опсонизирующие функции и способствует повышению эффективности фагоцитоза, обеспечивая взаимодействие с патогенными микроорганизмами, предназначенными для уничтожения иммунной системой, и выступая в качестве аттрактанта для иммунных клеток. Оказалось, что SP-D может связываться с рецепторами CD14, входящими в состав рецепторного комплекса ЛПС [9].

Взаимодействия SP-D с данными рецепторами способствуют подавлению провоспалительного ответа, тем самым обеспечивая механизм протективного действия белка против эндотоксического шока [7, 8]. Все эти данные позволяют предположить, что снижение содержания SP-D в легких будет приводить к увеличению восприимчивости организма к инфекциям. Отсутствие SP-D повышает чувствительность организма к инфекциям, а его присутствие способствует клиренсу патогенных микробных агентов из дыхательных путей.

**Выводы.** Таким образом, как показывают современные научные исследования структуры сурфактантного белка D (SP-D), особенностях его взаимодействия с альвеолярными макрофагами и изменения уровня SP-D при различных заболеваниях легких - белок может быть использован не только как маркер повреждения легких, при интерстициальных заболеваниях, в частности при неспецифической

интерстициальной пневмонии, но и как агент воздействия на патогенетические звенья воспалительной реакции, что раскрывает новые возможности для решения фундаментальных проблем клинической медицины.

#### **Список литературы**

1. *Аралов Н.Р.* Иммунологические механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких у табаководов. Автореферат диссертационной работы, 2005.
2. *Аралов Н.Р., Зиядуллаев Ш.Х.* Иммунный статус подростков больных бронхиальной астмой, проживающих в табаководческом районе // Тюменский медицинский журнал, 2011. № 2.
3. *Ахмедов М.Ж., Лим В.И.* Факторы риска развития инфекционно-токсического шока у детей с пневмонией // Практическая медицина, 2008. № 30.
4. *Гариб Ф.Ю. и др.* Иммунозависимые болезни. Ташкент, 1996.
5. *Жураева Г.С., Баратова Д.Т.* Клиническая эффективность цефамеда в терапии острой пневмонии у детей раннего возраста // Проблемы биологии и медицины, 2012. Т. 1. С. 64.
6. *Зиядуллаев Ш.Х., Хаитова Н.М., Аралов Н.Р.* Применение полиоксидония при бронхиальной астме у подростков // Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2011. Т. 106. № 7.
7. *Зиядуллаев Ш.Х. и др.* Роль некоторых регуляторных цитокинов в иммунопатогенезе экзогенных аллергических альвеолитов // Здобутки клінічної і експериментальної медицини, 2017. № 1. С. 38-41.
8. *Ибадова О.А., Аралов Н.Р.* Диагностические трудности и различия в терминологии идиопатической фиброзирующей болезни легких (литературный обзор) // Достижения науки и образования, 2020. № 2 (56).
9. *Мамурова Н.Н. и др.* Значение вредного профессионального фактора в диагностике бронхо-легочной патологии // Интеллектуальный и научный потенциал XXI века, 2017. С. 108-111.
10. *Мухамадиева Л.А.* Внутробронхиальная озон и лазеротерапии у детей с хроническим бронхитом // Аспирантский вестник Поволжья, 2012. № 5-6. С. 162-166.
11. *Тоштемуров И.У., Аралов Н.Р., Холлиев Р.Х.* Коррекция неврологических расстройств у больных хронической обструктивной болезнью легких // Аллергология и иммунология, 2012. Т. 13. № 4. С. 324-325.
12. *Шавази Н.М., Лим М.В., Тамбриазов М.Ф.* Генеалогические аспекты острого обструктивного бронхита у детей // Вестник врача. С. 39.
13. *Шамсиев А.М., Атакулов Ж.А., Лёнюшкин А.М.* Хирургические болезни детского возраста // Ташкент: Изд-во «Ибн-Сино», 2001.
14. *Холжигитова М.Б. и др.* Клиническая взаимосвязь IL1 $\beta$  при хроническом обструктивном бронхите у подростков // Академический журнал Западной Сибири, 2013. Т. 9. № 3. С. 18-19.
15. *Холжигитова М.Б., Аралов Н.Р.* Изучение уровня продукции IL-8 в бронхоальвеолярном лаваже у больных хроническом обструктивным бронхитом в подростковом возрасте // Академический журнал Западной Сибири, 2013. Т. 9. № 1. С. 10-10.
16. *Slepov V.P. et al.* Use of ethonium in the combined treatment of suppurative and inflammatory diseases in children // Klinicheskaja khirurgija, 1981. № 6. С. 78.
17. *Shamsiyev A.M., Khusinova S.A.* The Influence of Environmental Factors on Human Health in Uzbekistan // The Socio-Economic Causes and Consequences of Desertification in Central Asia. Springer, Dordrecht, 2008. С. 249-252.