

РОЛЬ ХЕМОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

А. Н. Kadushkin, А. Д. Tahanovich

ROLE OF CHEMOKINES IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к актуальным проблемам современного общества. Вместе с сахарным диабетом, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, ХОБЛ составляет группу ведущих хронических заболеваний. Она занимает четвертое место в структуре смертности.

Курение сигарет признается главным фактором риска развития ХОБЛ, но только 15,5 % курильщиков и 10,7 % экс-курильщиков имеют клинически подтвержденную ХОБЛ [26]. Более того, примерно четверть больных, страдающих ХОБЛ, никогда не курили [25, 63]. Результаты обследований населения в разных странах показали, что значительная доля случаев заболевания обусловлена длительным контактом с токсическими газами, парами и пылью.

Особенностью патологического процесса при ХОБЛ является прогрессирующее повреждение легких, несмотря на отказ пациентов от курения или прекращение действия иного фактора риска, что свидетельствует о том, что существует определенный механизм, подобный аутоиммунному процессу или персистирующей инфекции, который поддерживает воспаление. Полагают, что в формировании и поддержании воспалительного процесса в легочной ткани ключевая роль принадлежит хемокинам. Поэтому растет число исследований, посвященных изучению их количественных изменений при ХОБЛ. С этим связывают создание новых стратегий диагностики, прогнозирования заболевания, а также противовоспалительного лечения.

В данном обзоре мы попытались объединить имеющиеся к настоящему времени сведения о хемокинах при ХОБЛ.

Структура и функции хемокинов

К цитокинам относят вещества белковой природы, которые образуются преимущественно в клетках иммунной системы и представляют собой факторы межклеточного взаимодействия. Благодаря цитокинам клетки получают возможность контактировать друг с другом на расстоянии и выполнять свои функции. Важнейшей составляющей воспалительного процесса является миграция клеток. Она регулируется специальными цитокинами, получившими на-

звание хемокины.

Хемокины представляют собой белки, которые на постоянной основе или индуцированно образуются и секретируются лейкоцитами и другими клетками тканей организма [4]. Как правило, они состоят из 70-125 аминокислотных остатков с молекулярной массой 6-14 кДа [38]. В их составе имеется не менее четырех остатков серусодержащей аминокислоты цистеина, расположенных на аминокислотном и карбоксильном концах, а также в середине полипептидной цепи (рис. 1). Между ними образуются дисульфидные связи, благодаря которым молекула белка принимает в пространстве характерную структуру так называемого «греческого ключа». Такая структура важна для взаимодействия с рецепторами [28, 57].

Хемокины классифицируются в зависимости от структуры и расположения остатков цистеина на СХС, СС, С и СХЗС подсемейства. К настоящему времени идентифицированы приблизительно 50 хемокинов и 19 рецепторов к ним [4].

В СС хемокинах два N-концевых цистеина находятся рядом и не разделены другими аминокислотами. Эти хемокины обозначаются как CCL (от англ. СС *chemokine ligand*). СХС хемокины характеризуются наличием одной аминокислоты между остатками цистеинов на N-конце полипептидной цепи (X в названии означает любую аминокислоту за

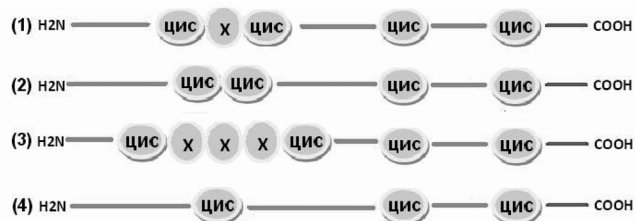


Рисунок 1. Структура хемокинов.

Примечание: (1) – структура СХС-хемокинов; (2) структура СС-хемокинов; (3) структура СХЗС-хемокинов; (4) – структура С-хемокинов; цис – цистеин; X – любая аминокислота, кроме цистеина; -пептидная цепь.

□ В помощь практикующему врачу

исключением цистеина). Такие хемокины носят название CXCL (англ. CXCL chemokine ligand). В зависимости от наличия или отсутствия специфической аминокислотной последовательности глутаминовая кислота-лейцин-аргинин (обозначается как ELR) непосредственно перед первым остатком цистеина со стороны N-конца полипептидной цепи, CXCL хемокины разделяются на ELR-положительные и ELR-отрицательные.

В CX3C хемокинах между остатками цистеина на N-конце полипептидной цепи находится 3 аминокислоты. Это подсемейство включает единственный хемокин CX3CL1, или фракталкин. CX3CL1 может как секретироваться клеткой, так и взаимодействовать с поверхностью синтезирующей его клетки. Таким образом, он может одновременно функционировать как хемотаксический цитокин и молекула клеточной адгезии. Единственным известным хемокином, который содержит только два цистеина, соответствующих по месторасположению второму и четвертому цистеинам в других подсемействах, является лимфотактин. Его относят к C подсемейству хемокинов.

В нормальных условиях хемокины контролируют перемещение и функционирование лейкоцитов. При воспалительном процессе хемокины способствуют многоступенчатой, регулируемой, трансэндотелиальной миграции лейкоцитов из кровотока в места воспаления [56]. В этом перемещении, помимо хемокинов, принимают участие и другие регуляторные молекулы.

Сначала на поверхности лейкоцитов и эндотелиальных клеток сосудов появляются молекулы межклеточной адгезии из семейства селектинов. Эти белки, содержащиеся в

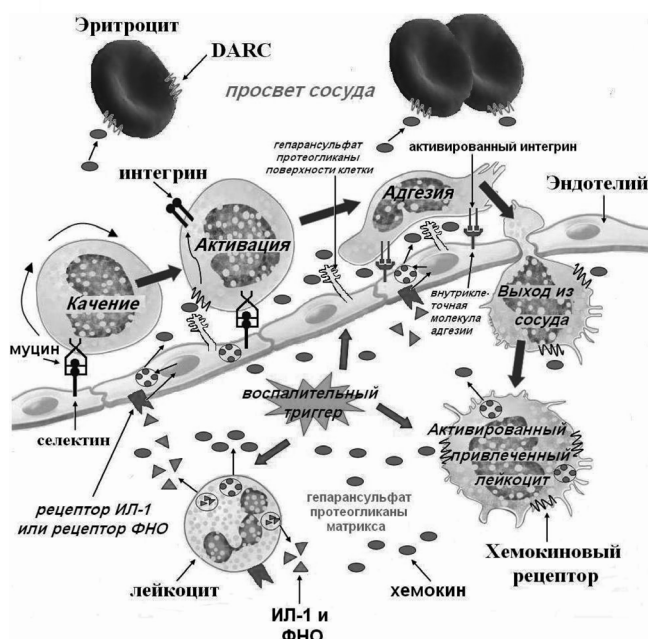


Рисунок 2. Регуляция хемокинами перемещения лейкоцитов [42].

Хемокины образуются местными клетками, принимающими участие в воспалении, лейкоцитами и эндотелиальными клетками, активированными под действием цитокинов. Под влиянием хемокинов активируются интегрины лейкоцитов, что приводит к их прочной адгезии к эндотелию и выходу из сосудистого русла. Привлеченные в очаг воспаления лейкоциты могут потерять способность реагировать на хемокины. Групповой антиген системы Даффи удаляет хемокины из циркуляции, что позволяет сохранять градиент концентрации хемокинов в крови и легочной ткани.

большом количестве во внутриклеточных везикулах лейкоцита, под влиянием интерлейкина 1 (ИЛ-1) и фактора некроза опухоли α (ФНО α) устремляются к наружной поверхности цитоплазматической мембраны [61].

Хемокины усиливают афинность связывания селектинов лейкоцитов и эндотелиальных клеток. Взаимодействие селектинов обоих типов клеток приводит к так называемому «качению» лейкоцитов – они замедляют движение, приближаются к эндотелию и начинают катиться по поверхности по ходу тока крови (рис. 2). На втором этапе миграции лейкоцитов их хемокиновые рецепторы активируются под влиянием хемокинов.

Рецепторы хемокинов относятся к группе 7-трансмембранных рецепторов (7-TMC рецепторов) [36]. Связывание хемокина с соответствующим ему рецептором сопровождается конформационными изменениями последнего, что приводит к диссоциации гетеротримерных G белков, ассоциированных с рецептором, на свободную α -субъединицу и димер $\beta\gamma$ субъединиц. α -Субъединица в дальнейшем регулирует активность различных ферментов [29]. Активация одного из таких ферментов, фосфолипазы C, приводит к расщеплению фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата до инозитол-1,4,5-трифосфата (ИТФ) и диацилглицерола. ИТФ стимулирует мобилизацию кальция из кальцисома [42]. В результате повышения уровня кальция в клетке происходит перемещение белков цитоскелета к интегринам (молекулам адгезии) и накопление их у поверхности клетки. От этого клетки распластаются. Передача сигнала на хемокиновый рецептор также вызывает активирование маленьких белков семейств Ras и Rho, связывающих гуанозинтрифосфат [39]. Эти протеины регулируют подвижность клеток, вызывают сморщивание мембраны и образование псевдоподий. Rho белки также способны «активировать» интегрины. Суть активации заключается в разворачивании молекулы интегрин, что приводит к «открытию» ее головной части. Приведенная цепь событий завершается прочным связыванием лейкоцитарных интегринов (главным образом LFA-1) с рецепторами эндотелиальных клеток (преимущественно ICAM-1) и остановке движения лейкоцитов перед проникновением сквозь эндотелиальный слой сосудистой стенки.

Затем лейкоциты перемещаются между эндотелиальными клетками [56]. Проникнув через эндотелий, клетки под действием хемотаксических стимулов продвигаются в направлении очага воспаления [42, 56]. Этот процесс осуществляется за счет взаимодействия интегринов лейкоцита с матричными белками: фибронектином, ламинином и коллагеном.

Чувствительность лейкоцитов к хемокинам может снизиться вследствие высокой концентрации хемокинов в тканях. Поддерживать градиент концентрации хемокинов между кровью и тканями позволяет групповой антиген системы Даффи (DARC, англ. Duffy antigen receptor for chemokines). Он представляет собой несигнальный хемокиновый рецептор эритроцитов и эндотелиальных клеток, который связывает хемокины и таким образом удаляет их из циркуляции.

Помимо основной функции отдельные хемокины участвуют в ангиогенезе, фиброзировании, пролиферации и дифференцировке гемопоэтических предшественников, регуляции экспрессии генов и выживаемости клеток [30, 50].

ELR-отрицательные хемокины семейства CX3C при ХОБЛ

Для ХОБЛ характерно массовое перемещение лейкоцитов в дыхательные пути. С этим связывают последующую деструкцию легочной ткани. В подобной миграции «воспалительных» клеток принимает участие ряд хемокинов.

Хемокины для рецептора CXCR3 (англ. CXC chemokine receptor 3). Лигандами, специфично взаимодействующими с рецептором CXCR3, являются белки CXCL9 (другое его название – MIG, англ. monokine induced by interferon- γ), CXCL10 (его синоним IP-10, англ. interferon- γ -inducible protein 10) и CXCL11 (также называется I-TAC, англ. interferon-inducible T cell a chemoattractant). Они могут экспрессироваться большим количеством клеток, включая мононуклеарные клетки, нейтрофилы, фибробласты, эндотелиальные клетки сосудов, Т-лимфоциты, эпителиальные и гладкомышечные клетки бронхов [47, 49]. Осуществление ими своих функций опосредовано взаимодействием с рецепторами CXCR3, которые находятся на Т-лимфоцитах, натуральных киллерах и В-лимфоцитах [56]. Взаимодействуя с CXCR3 рецепторами, хемокины привлекают лимфоциты в легкие [56]. Там эффекторные CD8⁺ Т-лимфоциты вызывают мембранолизис клеток тканей и их апоптоз. Привлеченные в легкие В-лимфоциты (плазматические клетки) способны синтезировать аутоантитела против эпителиальных и эндотелиальных клеток дыхательных путей, структурного компонента легкого белка эластина, что приводит к эмфиземе легких [3].

Все три CXCR3 хемокина могут действовать как естественные антагонисты другого рецептора на поверхности клеток – CCR3. В частности, они ингибируют ответ CCR3 по отношению к его лигандам – эотаксину, эотаксину-2 и эотаксину-3 [7, 41].

У курильщиков и экс-курильщиков с ХОБЛ обнаружено повышение концентрации CXCL9 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми курильщиками [13]. Однако эти данные не подтверждают результаты другого исследования, согласно которым уровень CXCL9 не различался у курильщиков с ХОБЛ и здоровых курящих людей [15]. Вместе с тем, о причастности этого хемокина к развитию заболевания свидетельствует отрицательная корреляция параметров легочной функции (объем форсированного выдоха за 1 секунду – ОФВ₁, отношение объема форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной емкости легких – ОФВ₁/ФЖЕЛ) с количеством CXCL9 в мокроте у курильщиков с ХОБЛ. Кроме того, в мокроте обнаружена положительная корреляция между уровнем CXCL9 и количеством нейтрофилов [18].

CXCL10 экспрессировался в эпителии бронхов и стенке легочной артерии курильщиков с ХОБЛ, но не экспрессировался в этих структурах курильщиков без ХОБЛ [34]. Кроме того, CXCL10 обнаружен в бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ) и индуцированной мокроте у курящих пациентов с ХОБЛ. Но концентрация его при этом не была повышена по сравнению с курящими здоровыми людьми [27]. Установлена отрицательная корреляция ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ с количеством CXCL10 в мокроте курильщиков с ХОБЛ [18]. Однако в крови курильщиков с ХОБЛ и здоровых курящих людей уровень CXCL10 не различался, в то время как при обострениях, вызванных вирусной инфекцией, в сыворотке крови курящих больных ХОБЛ было обнаружено его повышение [15, 47].

CXCL11 является самым эффективным из хемокинов, взаимодействующих с CXCR3 [35, 37]. На CXCR3 рецепторе существует два места связывания для CXCL11, с высоким и с низким сродством [35]. Это наиболее сильный ингибитор хемотаксиса, реализуемого через взаимодействие хемокинов с CCR3 [44]. Он проявляет антагонизм и по отношению к рецепторам CCR5, снижая их активность посредством замедления высвобождения кальция из кальцисом и полимеризации актина [37]. У курильщиков и экс-курильщиков с ХОБЛ обнаружено повышение уровня CXCL11 в крови по сравнению со здоровыми курильщиками [13]. У курильщи-

ков с ХОБЛ также установлена отрицательная корреляция показателей легочной функции (ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ) с количеством CXCL11 в мокроте [18].

CXCL16. Белок CXCL16 экспрессируется дендритными клетками, макрофагами и В-лимфоцитами [2, 9]. Он является лигандом для единственного рецептора CXCR6, который имеется на поверхности Тх1 и Тк1 клеток¹ [2, 9]. CXCL16 может активировать ядерный фактор NF- κ B и, как следствие, индуцировать транскрипцию генов самых разных цитокинов – участников воспалительного процесса [10].

Этот хемокин существует в мембраносвязанной и растворимой формах. Образование растворимой формы хемокина связано с синтезом внутриклеточного предшественника, который транспортируется на поверхность клетки, где превращается в активную форму путем ограниченного протеолиза с участием фермента – металлопротеиназы ADAM10 (англ. A disintegrin and metalloproteinase domain 10) [2]. Высвободившись из макрофагов и дендритных клеток, растворимый CXCL16 вызывает миграцию активированных Т-лимфоцитов, снабженных CXCR6 рецептором [2].

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 по отношению к лимфоцитам, экспрессирующим CXCR6 [12].

Показано, что взаимодействие между CXCR6 и CXCL16 способствует повреждению легких при ХОБЛ. Это, в частности, связывают с тем обстоятельством, что цитотоксические Т-лимфоциты 1-го типа, содержащие CXCR6, имеют в своем составе фермент гранзим А, который причастен к мембранолизису и, как следствие, к лизису клеток-мишеней [6].

Исследование, в котором проводилась оценка концентрации CXCL16 в плазме, не выявило разницы в его уровне у курящих пациентов с ХОБЛ и контрольной группы здоровых (курящих и некурящих) людей [58]. Несмотря на такие наблюдения, предполагается, что патогенетическая функция CXCL16 при ХОБЛ заключается не в привлечении лимфоцитов в легкие, а в содействии эффективному представлению CD8⁺ Т-клеткам антигена дендритными клетками [6]. Такая гипотеза основывается на экспериментальном доказательстве того, что CD1a⁺ дендритные клетки легких секретуют CXCL16 конститутивно [6].

ELR-положительные CXC хемокины

CXCL7 (другое название NAP-2, англ. neutrophil activating peptide-2). Этот полипептид образуется посредством протеолиза катепсина G неактивного предшественника, высвобождаемого из α -гранул тромбоцитов [62]. Он является хемоаттрактантом и активатором нейтрофилов, вызывая повышение концентрации цитозольного кальция, экзоцитоз и респираторный взрыв в клетках [62]. Он стимулирует хемотаксис нейтрофилов путем взаимодействия с рецепторами CXCR1 и CXCR2. В отличие от ИЛ-8, при высоких его концентрациях сохраняется способность к хемотаксису [46]. Рецепторы CXCR1 реагируют на низкие концентрации NAP-2, а рецепторы CXCR2 – на высокие его концентрации [59]. CXCL7 также вызывает хемотаксис моноцитов. С этим связывают повышенную миграцию этих клеток у пациентов с ХОБЛ [54].

Интерлейкин-8 (синоним CXCL8). ИЛ-8 представляет собой CXC хемокин. Он существует в двух различных формах: в виде пептида, состоящего из 72 аминокислот (преобладает в моноцитах и макрофагах), и в форме пептида, построенного из 77 аминокислотных остатков (преобладает в

□ В помощь практикующему врачу

эндотелиальных клетках и фибробластах) [5]. ИЛ-8 продуцируют также лимфоциты, нейтрофилы, эпителиальные и гладкомышечные клетки бронхов [31]. Этот хемокин взаимодействует с рецепторами CXCR1 и CXCR2 на поверхности нейтрофилов [45]. Кроме того, ИЛ-8 может усиливать продукцию лейкотриена В₄, который также является хемоаттрактантом нейтрофилов [52].

Сообщается, что концентрация ИЛ-8 в мокроте у курящих пациентов с ХОБЛ повышалась по сравнению с курящими здоровыми людьми [19]. В стенках бронхов, эпителии альвеол и секретах дыхательных путей курящих пациентов с ХОБЛ был обнаружен более высокий уровень мРНК для ИЛ-8 по сравнению с курящими здоровыми людьми [52]. Однако отсутствовала разница концентрации ИЛ-8 в крови у курящих пациентов с ХОБЛ и курящих здоровых людей [15, 53]. Полагают, что у пациентов с ХОБЛ синтез этого хемокина преобладает в эпителиальных клетках воздухоносных путей [23].

GRO (англ. *growth-related oncogene*). GRO α (синоним CXCL1) продуцируют различные клетки, в том числе, моноциты, эндотелиальные клетки, фибробласты после стимуляции липополисахаридом, ИЛ-1b или ФНО α [60]. GROb и GROg были обнаружены в активированных моноцитах и нейтрофилах. Они имеют аминокислотную последовательность, сходную с GRO α на 90 % и 86 %, соответственно. Все три GRO протеина по своей аминокислотной последовательности на 33-40 % идентичны ИЛ-8. GRO α является хемоаттрактантом для нейтрофилов, Т-лимфоцитов и моноцитов [48, 54]. Как и NAP-2, GROb и GROg могут индуцировать хемотаксис лейкоцитов, изменять их форму, повышать уровень цитозольного кальция, вызывать экзоцитоз гранул и респираторный взрыв [60]. Сообщается, что в индуцированной мокроте курящих пациентов с ХОБЛ концентрация GRO α была выше, чем у здоровых курильщиков [32]. В другом исследовании было продемонстрировано, как моноциты пациентов с ХОБЛ перемещались целенаправленно в места с повышенной концентрацией GRO α . В результате в легких увеличивалось количество макрофагов [54]. Концентрация GROb и GROg при ХОБЛ не изучалась.

Хемокины семейства CC

MCP (англ. *monocyte chemoattractant protein*). К MCP относится группа из четырех белков. MCP-1 (его синоним CCL2) является хемокином, который продуцируется различными клетками, в том числе, моноцитами, Т-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками сосудов, эпителиальными и гладкомышечными клетками бронхов [43]. MCP-1 является эффективным хемоаттрактантом для моноцитов, активированных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, связываясь с ними через рецептор CCR2 [51, 54]. В результате связывания клетки перемещаются в сторону очага воспаления, что сопровождается увеличением их в легочной ткани. Косвенно, это подтверждается данными о том, что у курильщиков с ХОБЛ увеличено количество макрофагов и CD8+ Т-лимфоцитов в составе бронхиальных биоптатов, БАЛЖ, мокроты, в стенке воздухопроводящих путей [17]. Кроме того, MCP-1 может индуцировать экспрессию интегринов, необходимых для хемотаксиса [51].

Было обнаружено, что концентрация MCP-1 увеличена в индуцированной мокроте и сыворотке крови курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми курильщиками [16, 32]. Однако опубликованы и другие данные, согласно которым концентрация CCL2 в крови курильщиков с ХОБЛ существенно не отличалась от его уровня у курящих здоровых людей [15].

MCP-2, MCP-3 и MCP-4, в отличие от MCP-1, активны не только в отношении моноцитов и Т-лимфоцитов, но также и

эозинофилов [1, 51]. Была сделана попытка оценки в крови курящих пациентов с ХОБЛ концентрации MCP-3 и MCP-4. Сообщается, что концентрация MCP-4 повышалась в плазме крови курящих пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми людьми, среди которых были экс-курильщики, курящие и некурящие люди [58]. В другом исследовании в мокроте пациентов с ХОБЛ (10 экс-курильщиков, 1 активный курильщик) по сравнению со здоровыми некурящими людьми наблюдалось повышение экспрессии мРНК MCP-1, MCP-3, MCP-4 в малых макрофагах, особой популяции макрофагов индуцированной мокроты, а также увеличение концентрации этих хемокинов [11]. Представленная информация, хотя и может указывать на причастность MCP хемокинов к патогенезу ХОБЛ, не позволяет однозначно определить причину выявленных изменений. Они могут быть обусловлены не заболеванием, а являться следствием воздействия на организм сигаретного дыма. Чтобы придти к однозначному суждению, необходимо корректное сравнение анализируемых групп пациентов и здоровых людей.

Эотаксины. К ним относятся три белка – хемокина, которые взаимодействуют с эозинофилами и Т-лимфоцитами путем связывания с рецепторами CCR3 [40].

В БАЛЖ у курящих людей с ХОБЛ обнаружено повышение уровня эотаксина (синоним CCL11) по сравнению с курящими без ХОБЛ [14]. 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 зависимом 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 затрудняет в настоящее время определение причастности эотаксина к патогенезу ХОБЛ.

Уровень эотаксина-2 (CCL24) у курящих пациентов с ХОБЛ и положительным ответом на бронходилатационный тест² был значительно выше, чем у курящих пациентов с ХОБЛ и отрицательным ответом на бронходилатационный тест, а также курящих без ХОБЛ [14].

Эотаксин-3 (CCL26) является в 10 раз менее эффективным хемоаттрактантом, чем два других эотаксина [40]. При ХОБЛ его уровень не был изучен. Предполагают, что при этом заболевании эотаксин-3 выполняет регулируемую функцию. Установлено, что эотаксин-3 является естественным антагонистом рецепторов CCR1, CCR2 и CCR5 [20, 21]. Кроме того, он может вызвать движение моноцитов против градиента своей концентрации [22]. Этот эффект дополняет описанную выше способность моноцитов перемещаться по градиенту концентрации MCP-1. В результате взаимодействия двух противоположно действующих хемокинов, MCP-1 и эотаксина-3, моноциты выходят из кровеносных сосудов в окружающие ткани [22].

Лиганды для рецепторов CCR5. Такими хемокинами являются белки CCL3, CCL4 и CCL5. Их взаимодействие с рецептором приводит к перемещению Т-лимфоцитов [55].

Экспрессия CCL3, образующегося дендритными клетками, коррелирует с тяжестью ХОБЛ [24]. Концентрация CCL4 была увеличена в БАЛЖ курильщиков, страдающих хроническим бронхитом, по сравнению со здоровыми курильщиками [33].

Обнаружена положительная корреляция между концентрацией CCL5 (синоним RANTES, англ. Regulated on Activation Normal T Cell Expressed and Secreted) и количеством нейтрофилов в мокроте курящих пациентов с ХОБЛ. Предполагается, что при ХОБЛ повышается секреция нейт-

рофилами этого хемокина [18]. Кроме того, в резецированных фрагментах легких курильщиков с ХОБЛ содержалось больше CCL5, чем у курящих здоровых людей [8]. Между количеством CCL5 в мокроте и параметрами легочной функции (ОФВ₁, отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ) у курящих больных наблюдалась отрицательная коррелятивная связь [18]. Приведенные факты позволяют прийти к заключению о том, что с прогрессированием заболевания концентрация хемокина CCL5 в легочной ткани растет. Тем самым, создаются условия для направленного перемещения в легкие лимфоцитов, обладающих цитотоксичным действием.

Таким образом, хемокины являются молекулами, контролирующими перемещение лейкоцитов из кровеносного русла в очаг воспаления. При ХОБЛ они ответственны за миграцию Т-лимфоцитов, нейтрофилов, макрофагов в дыхательные пути. Кроме того, они могут проявлять антагонистический эффект по отношению к другим белковым лигандам, взаимодействующим с рецепторами на поверхности этих клеток. Степень воспалительного процесса и тяжесть заболевания во многом зависят от интенсивности образования хемокинов и экспрессии соответствующих им рецепторов.

Несмотря на значительное количество данных, доказывающих участие хемокинов в развитии ХОБЛ у курящих людей, практически отсутствуют сведения о роли хемокинов при этом заболевании, вызванном другим этиологическим фактором. Исследователи нередко анализируют смешанные группы пациентов с ХОБЛ, включающие курящих и некурящих [16, 44]. Тем самым, не учитывается влияние факторов риска на течение заболевания. В то же время проведение сравнительной оценки концентрации хемокинов у некурящих и курящих больных ХОБЛ представляется важным с точки зрения выявления особенностей патогенеза ХОБЛ у некурящих людей.

Использование хемокинов в качестве биологических маркеров ХОБЛ пока не нашло широкого применения в клинической практике, однако появляется все больше аргументов в пользу их перспективности для оценки риска прогрессирования заболевания.

Литература

1. Actions of the chemotactic cytokines MCP-1, MCP-2, MCP-3, RANTES, MIP-1 alpha and MIP-1 beta on human monocytes / M. Uguccioni [et al.] // Eur. J. Immunol. 1995. Vol. 25. № 1. P. 64 – 68.
2. A disintegrin and metalloproteinase 10-mediated cleavage and shedding regulates the cell surface expression of CXC chemokine ligand 16 / P.J. Gough [et al.] // J. Immunol. 2004. Vol. 172. № 6. P. 3678 – 3685.
3. 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.
4. Baggiolini, M. Chemokines in pathology and medicine / M. Baggiolini // J. Intern. Med. 2001. Vol. 250. № 2. P. 91 – 104.
5. Baggiolini, M. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines — CXC and CC chemokines / M. Baggiolini, B. Dewald, B. Moser // Adv. Immunol. 1994. Vol. 55. P. 97 – 179.
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. CCR3 functional responses are regulated by both CXCR3 and its ligands CXCL9, CXCL10 and CXCL11 / G. Xanthou [et al.] // Eur. J. Immunol. 2003. Vol. 33. № 8. P. 2241 – 2250.
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. Cell surface-anchored SR-PSOX/CXC chemokine ligand 16 mediates firm adhesion of CXC chemokine receptor 6-expressing cells / T. Shimaoka [et al.] // J. Leukoc. Biol. 2004. Vol. 75. № 2. P. 267 – 274.
10. Chandrasekar, B. CXCL16 signals via Gi, phosphatidylinositol 3-kinase, Akt, I kappa B kinase, and nuclear factor-kappa B and induces cell-cell adhesion and aortic smooth muscle cell proliferation / B. Chandrasekar, S. Bysani, S. Mummididi // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. № 5. P. 3188 – 3196.
11. Chemokine expression by small sputum macrophages in COPD / M. Frank- enberger [et al.] // Mol. Med. 2011. Vol. 17. № 7 – 8. P. 762 – 770.
12. 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.
13. Chemotactic mediators of Th1 T-cell trafficking in smokers and COPD patients / S. Brozyna [et al.] // COPD. 2009. Vol. 6. № 1. P. 4 – 16.
14. 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.
15. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort / J. A. Dickens [et al.] // Respir. Res. 2011. Vol. 12. P. 1 – 10.
16. Correlation between serum biomarkers and BODE index in patients with stable COPD / S.F. Liu [et al.] // Respirology. 2009. Vol. 14. № 7. P. 999 – 1004.
17. Cosio, M.G. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways / M.G. Cosio [et al.] // Am. Rev. Respir. Dis. 1980. Vol. 122. № 2. P. 265 – 271.
18. CXCR3 and CCR5 chemokines in induced sputum from patients with COPD / C. Costa [et al.] // Chest. 2008. Vol. 133. № 1. P. 26 – 33.
19. 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.
20. Eotaxin-3/CCL26 is a natural antagonist for CC chemokine receptors 1 and 5. A human chemokine with a regulatory role / V. Petkovic [et al.] // J. Biol. Chem. 2004. Vol. 279. № 22. P. 23357 – 23363.
21. Eotaxin is a natural antagonist for CCR2 and an agonist for CCR5 / P. Ogilvie [et al.] // Blood. 2001. Vol. 97. № 7. P. 1920 – 1924.
22. Eotaxin-3 is a natural antagonist for CCR2 and exerts a repulsive effect on human monocytes / P. Ogilvie [et al.] // Blood. 2003. Vol. 102. № 3. P. 789 – 794.
23. Expression and release of interleukin-8 by human bronchial epithelial cells from patients with chronic obstructive pulmonary disease, smokers, and never-smokers / C. Schultz [et al.] // Respiration. 2003. Vol. 70. P. 254 – 261.
24. Freeman, C.M. CC Chemokine Receptor 5 and CXC Chemokine Receptor 6 Expression by Lung CD8+ 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.
25. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study / V.S. Pena [et al.] // Chest. 2000. Vol. 118. № 4. P. 981 – 989.
26. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis / R.J. Halbert [et al.] // Eur. Respir. J. 2006. Vol. 28. № 3. P. 523 – 532.
27. Hall, Z. Alveolar Macrophage Production of CXCR3 Chemokines / Z. Hall, P.J. Barnes, L.E. Donnelly // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. A169.
28. Hebert, C.A. Scanning mutagenesis of interleukin-8 identifies a cluster of residues required for receptor binding / C.A. Hebert, R.V. Vitangcol, J.B. Baker // J. Biol. Chem. 1991. Vol. 266. № 28. P. 18989 – 18994.
29. Horuk, R. Chemokine receptors / R. Horuk // Cytokine Growth Factor Rev. 2001. Vol. 12. № 4. P. 313 – 335.
30. Identification and characterization of an inhibitor of haemopoietic stem cell proliferation / G.J. Graham [et al.] // Nature. 1990. Vol. 344. P. 442 – 444.
31. IL-18 together with anti-CD3 antibody induces human Th1 cells to produce Th1- and Th2-cytokines and IL-8 / H. Hata [et al.] // Int. Immunol. 2004. Vol. 16. № 12. P. 1733 – 1739.
32. Increased levels of the chemokines GROα and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD / S.L. Traves [et al.] // Thorax. 2002. Vol. 57. № 7. P. 590 – 595.
33. Increased MCP-1 and MIP-1β in bronchoalveolar lavage fluid of chronic bronchitis / A. Capelli [et al.] // Eur. Respir. J. 1999. Vol. 14. № 1. P. 160 – 165.
34. Interferon gamma induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung / Z. Wang [et al.] // J. Exp. Med. 2000. Vol. 192. № 11. P. 1587 – 1600.
35. Interferon-inducible T cell alpha chemoattractant (I-TAC): a novel non-ELR CXC chemokine with potent activity on activated T cells through selective high affinity binding to CXCR3 / K.E. Cole [et al.] // J. Exp. Med. 1998. Vol. 187. № 12. P. 2009 – 2021.
36. International Union of Pharmacology. XXII. Nomenclature for chemokine receptors / P.M. Murphy [et al.] // Pharmacol. Rev. 2000. Vol. 52. № 1. P. 145 – 176.
37. ITAC/CXCL11 is a natural antagonist for CCR5 / V. Petkovic [et al.] // J. Leukoc. Biol. 2004. Vol. 76. P. 701 – 708.
38. Kim, C.H. Chemokines: signal lamps for trafficking of T and B cells for development and effector function / C.H. Kim, H.E. Broxmeyer // J. Leukoc. Biol. 1999. Vol. 65. № 1. P. 6 – 15.
39. Laudanna, C. Role of Rho in chemoattractant-activated leukocyte adhesion through integrins / C. Laudanna, J.J. Campbell, E.C. Butcher // Science. 1996. Vol. 271. № 5251. P. 981 – 983.
40. Lloyd, C. Chemokines in allergic lung inflammation / C. Lloyd // Immunol-

□ В помощь практикующему врачу

ogy. 2002. Vol. 105. № 2. P. 144 – 154.

41. Loetscher, P. Agonistic and antagonistic activities of chemokines / P. Loetscher, I. Clark-Lewis // J. Leukoc. Biol. 2001. Vol. 69. № 6. P. 881 – 884.

42. Luster, A. D. Chemokines – chemotactic cytokines that mediate inflammation / A.D. Luster // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 338. № 7. P. 436 – 445.

43. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview / S.L. Deshmane [et al.] // J. Interferon Cytokine Res. 2009. Vol. 29. № 6. P. 313 – 326.

44. Multi analyte profiling and variability of inflammatory markers in blood and induced sputum in patients with stable COPD / S.D. Aaron [et al.] // Respir. Res. 2010. Vol. 11. № 41. P. 1 – 12.

45. Murphy, P. M. Neutrophil receptors for interleukin-8 and related CXC chemokines / P.M. Murphy // Semin. Hematol. 1997. Vol. 34. № 4. P. 311 – 318.

46. Platelet-derived CXC chemokines: old players in new games / E. Brandt [et al.] // Immunol. Rev. 2000. Vol. 177. P. 204 – 216.

47. Quint, J. K. Serum IP-10 as biomarker of human rhinovirus infection at exacerbation of COPD / J.K. Quint // Chest. 2010. Vol. 137. № 4. P. 812 – 822.

48. Recombinant human growth-regulated oncogene-alpha induces T lymphocyte chemotaxis. A process regulated via IL-8 receptors by IFN-gamma, TNF-alpha, IL-4, IL-10, and IL-13 / T. J. Jinquan [et al.] // Immunol. 1995. 155. № 11. P. 5359 – 5368.

49. Regulation of TNF- α and IFN- γ induced CXCL10 expression: participation of the airway smooth muscle in the pulmonary inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease / E. L. Hardaker [et al.] // FASEB J. 2004. Vol. 18. № 1. P. 191 – 193.

50. Role of C-X-C chemokines as regulators of angiogenesis in lung cancer / R.M. Strieter [et al.] // J. Leukoc. Biol. 1995. Vol. 57. P. 752 – 762.

51. Rollins, B. J. Chemokines / B.J. Rollins // Blood. 1997. Vol. 90. № 3. P. 909 – 928.

52. Rossi, G. A. COPD patients or «healthy smokers»: is IL-8 synthesis and release the borderline? / G. A. Rossi // Respiration. 2003. Vol. 70. № 5. P. 457 – 459.

53. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients / S. E. Tanni [et al.] // J. Inflamm. 2010. Vol. № 7. P. 1 – 7.

54. Specific CXC but not CC chemokines cause elevated monocyte migration in COPD: a role for CXCR2 / S. L. Traves [et al.] // J. Leukoc. Biol. 2004. Vol. 76. № 2. P. 441 – 450.

55. 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.

56. Stanford, M. M. The relative activity of CXCR3 and CCR5 ligands in T lymphocyte migration: concordant and disparate activities in vitro and in vivo / M. M. Stanford, T. B. Issekutz // J. Leukoc. Biol. 2003. Vol. 74. № 5. P. 791 – 799.

57. Structure activity relationships of interleukin-8 determined using chemically synthesized analogs. Critical role of NH₂-terminal residues and evidence for uncoupling of neutrophil chemotaxis, exocytosis, and receptor binding activities / I. Clark-Lewis [et al.] // J. Biol. Chem. 1991. Vol. 266. № 34. P. 23128 – 23134.

58. Systemic inflammatory markers in COPD: results from the Bergen COPD Cohort Study / T.M.L. Eagan [et al.] // Eur. Respir. J. 2010. Vol. 35. № 3. P. 540 – 548.

59. The CXC-chemokine neutrophil-activating peptide-2 induces two distinct optima of neutrophil chemotaxis by differential interaction with interleukin-8 receptors CXCR-1 and CXCR-2 / A. Ludwig [et al.] // Blood. 1997. Vol. 90. № 11. P. 4588 – 4597.

60. The interleukin-8-related chemotactic cytokines GRO alpha, GRO beta, and GRO gamma activate human neutrophil and basophil leukocytes / T. Geiser [et al.] // J. Biol. Chem. 1993. Vol. 268. № 21. P. 15419 – 15424.

61. The selectins: vascular adhesion molecules / T. F. Tedder [et al.] // FASEB J. 1995. Vol. 9. № 10. P. 866 – 873.

62. Walz, A. Generation and properties of neutrophil-activating peptide 2 / A. Walz // Cytokines. 1992. Vol. 4. P. 77 – 95.

63. Whittemore, A. S. Chronic obstructive pulmonary disease in lifelong non-smokers: results from NHANES / A. S. Whittemore, S. A. Perlin, Y. DiCiccio // Am. J. Public Health. 1995. Vol. 85. № 5. P. 702 – 706.

¹ К Т-хелперам 1 типа (Тх1) относятся CD4⁺ Т-лимфоциты, в которых образуются интерферон γ (ИФН- γ), ИЛ-2 и ФНО α . Т-киллерами 1 типа (Тк1) называются CD8⁺ Т-лимфоциты, которые продуцируют ИФН- γ .

² Бронходилатационный тест проводится с целью определения обратимости бронхиальной обструкции. Для этого с помощью спирометрии определяется ОФВ₁ до и после ингаляции бронхолитика. В качестве бронходилатационных препаратов могут использоваться сальбутамол, фенотерол, ипратропия бромид. Маркером положительного бронходилатационного ответа является величина прироста ОФВ₁, равная или превышающая 15% от должного.

Поступила 24.05.2012 г.