

## РЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМОЙ И КОНТРОЛИРУЕМОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

**Барабаш Е.Ю., Калинина Е.П., Гвозденко Т.А., Денисенко Ю.К.,  
Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Ходосова К.К.**

*Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» —  
Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения,  
г. Владивосток, Россия*

**Резюме.** В исследование включены 17 условно здоровых лиц (группа 1) и 88 больных в возрасте от 22 до 48 лет с диагнозом «бронхиальная астма» (БА). В группу 2 вошли 9 пациентов с БА контролируемого течения, в группу 3 — с диагнозом «частично контролируемая БА» ( $n = 79$ ). Во второй группе 8 человек имели легкое течение БА, в третьей — 57. Определяли уровни интерлейкинов IL-4, IL-10, IL-17A, интерферона- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) методом проточной цитометрии. Параметры клеточного иммунитета определялись методом проточной цитофлуориметрии. Показатели фагоцитоза изучали по методу Д.Н. Маянского, метаболическую активность нейтрофилов — по методу В.Н. Park в модификации Е.В. Шмелёва. При анализе показателей клеточного звена иммунной системы статистически значимых различий между субпопуляциями CD-лимфоцитов у здоровых и больных не выявлено. У больных с контролируемым и частично контролируемым течением БА отмечены изменения в концентрации цитокинов, которые характеризовались повышением уровня IL-4, IL-17A, IL-10, TNF $\alpha$ , изменениями фагоцитарной и кислородзависимой бактерицидной активности нейтрофилов. Установлено, что концентрации IL-4, IL-17A возрастают более значимо в группе пациентов с отсутствием полного контроля над течением заболевания (группа 3) по сравнению с группой, имеющей контролируемое течение БА (группа 2). Индукция TNF $\alpha$  остается на статистически значимо высоком уровне в обеих группах наблюдения с БА, превышающем в 2,3 раза группу здоровых добровольцев. Степень продукции IL-10 у пациентов группы с контролируемой БА (группа 2) была статистически значимо выше, чем в группе с частичным контролем астмы (группа 3)  $p < 0,001$ , что позволяет рассматривать его в качестве контроля активной воспалительной реакции. В группе у больных с БА (2 и 3 группы) уровень базального IFN $\gamma$  был статистически значимо ниже, чем у здоровых добровольцев ( $p < 0,001$ ). При частичном контроле БА (группа 3) этот показатель был занижен в 3 раза по сравнению с группой здоровых лиц. При изучении функционального состояния клеток моноцитарно-макрофагальной системы установлены статистически значимые различия у больных БА и здоровых лиц. Уменьшение резервных возможностей нейтрофильных гранулоцитов, снижение их окислительно-метаболизма в одинаковой степени характерно как для лиц с частично контролируемой БА, так и с контролируемой БА (группы 2 и 3), то есть не зависело от степени контроля заболевания.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, степени контроля, иммунная система, цитокины, нейтрофилы, иммунорегуляция

### Адрес для переписки:

Барабаш Екатерина Юрьевна  
Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный  
научный центр физиологии и патологии дыхания» —  
Научно-исследовательский институт медицинской  
климатологии и восстановительного лечения  
690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.  
Тел./факс: 8 (423) 278-82-01.  
E-mail: vash-allergolog@mail.ru

### Address for correspondence:

Barabash Ekaterina Yu.  
Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation  
Treatment, Vladivostok Branch, Far Eastern Scientific Center  
of Respiratory Physiology and Pathology  
690105, Russian Federation, Vladivostok, Russkaya str., 73g.  
Phone/Fax: 7 (423) 278-82-01.  
E-mail: vash-allergolog@mail.ru

### Образец цитирования:

Е.Ю. Барабаш, Е.П. Калинина, Т.А. Гвозденко,  
Ю.К. Денисенко, Т.П. Новгородцева, М.В. Антонюк,  
К.К. Ходосова «Регуляция иммунного ответа у пациентов  
с частично контролируемой и контролируемой  
бронхиальной астмой» // Медицинская иммунология, 2017.  
Т. 19, № 1. С. 65–72. doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-65-72

© Барабаш Е.Ю. и соавт., 2017

### For citation:

E.Yu. Barabash, E.P. Kalinina, T.A. Gvozdenko, Yu.K. Denisenko,  
T.P. Novgorodtseva, M.V. Antonyuk, K.K. Khodosova "Regulation  
of immune response of patients with partially controlled vs controlled  
bronchial asthma", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya  
Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 1, pp. 65–72.  
doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-65-72

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2017-1-65-72>

## REGULATION OF IMMUNE RESPONSE OF PATIENTS WITH PARTIALLY CONTROLLED vs CONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA

Barabash E.Yu., Kalinina E.P., Gvozdenko T.A., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Khodosova K.K.

Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch, Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology, Vladivostok, Russian Federation

**Abstract.** A control group included seventeen conditionally healthy people (Group 1). Eighty-eight patients with proven bronchial asthma (BA) at the age of 22 to 48 were enrolled into the study. I.e., Group 2 included nine patients with well-controlled BA. Group 3 included persons with partially controlled BA (n=79). There were 8 people with easily treated BA in group 2, and 57 such cases in Group 3. The levels of interleukins (IL-4, IL-10, IL-17A), interferon- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), and tumor- $\alpha$  necrosis factor (TNF $\alpha$ ) were monitored by means of flow cytometry technique. The parameters of cellular immunity were registered by flow cytofluorimetry assays. Phagocytosis indicators were studied by means of D. Mayansky method, metabolic activity of neutrophils, by the B.Park method, as modified by E.Shmelev. Evaluation of cellular immunity did not reveal statistically significant differences for distinct CD subpopulations between healthy controls and BA patients. The patients with controlled and partially controlled BA exhibited some changes in cytokine concentrations, i.e., increased IL-4, IL-17A, IL-10 and TNF $\alpha$  levels; changes in phagocytosis and oxygen dependent bactericidal activities of neutrophils. We have revealed higher concentrations of IL-4, IL-17A in the less controlled BA (group 3), as compared with group 2. TNF $\alpha$  induction remained at significantly higher level in both groups of BA patients, exceeding mean control values by 2.3 times. The degree of IL-10 production in group 2 with controlled BA was significantly higher than in group with partial disease control (group 3,  $p < 0.001$ ), thus suggesting application of IL-10 levels as an index of active inflammation control. Patients with BA (groups 2, 3) exhibited a decrease of basal IFN $\gamma$ , as compared to healthy people ( $p < 0.001$ ). In group 3 (partial control), this parameter was 3-fold lower than in healthy persons. Evaluation of monocyte/phagocyte functions showed statistically significant differences between BA patients and healthy persons. Functional reserve of granulocyte activity and oxidative metabolism were decreased to a similar degree in the patients with well-controlled and partially resistant BA, thus showing their independence on the quality of disease control.

**Keywords:** bronchial asthma, immune system, cytokines, neutrophils, immune regulation, reference values

### Введение

Бронхиальная астма (БА) — одно из распространенных заболеваний в мире. Достигнуты определенные успехи в лечении пациентов с БА, однако у большинства пациентов контроль над симптомами заболевания остается низким [1, 2, 4, 5, 14]. За последние 10 лет Российское респираторное общество дважды проводило эпидемиологическое исследование, целью которого являлся анализ эффективности проводимых лечебных программ. Согласно полученным данным, доля больных с тяжелой формой БА превышает 20%, что означает низкую эффективность обсуждаемых медикаментозных методов лечения, неадекватный выбор лекарственных средств, низкий уровень сотрудничества между врачом и пациентом и др. [7, 12, 15, 16, 17, 20].

В основе патогенеза заболевания лежит хроническое аллергическое воспаление бронхов,

сопровожающееся их гиперреактивностью и периодически возникающими приступами затрудненного дыхания или удушья в результате бронхиальной обструкции, обусловленной бронхоконстрикцией, гиперсекрецией слизи, отеком стенки бронхов. В настоящее время важнейшая роль в регуляции иммунного ответа отводится растворимым медиаторам, осуществляющим все взаимодействия между клетками иммунной системы [21]. Изучение особенностей регуляции иммунного ответа у пациентов с БА позволяет оптимизировать терапию данного заболевания.

**Цель исследования:** определить особенности регуляции иммунного ответа у пациентов с частично контролируемой и контролируемой БА путем изучения сывороточной концентрации цитокинов, показателей клеточного и моноцитарно-макрофагального звеньев иммунитета.

## Материалы и методы

В исследовании на условиях добровольно-информированного согласия участвовали 88 человек в возрасте от 22 до 48 лет (средний возраст  $36,3 \pm 1,0$  год), находившиеся на восстановительном лечении в клинике Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ с 2012 по 2015 гг. Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинкской декларации (2013). Протокол исследования одобрен этическим комитетом Владивостокского филиала ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ.

Среди обследованных было 57 женщин (средний возраст  $37,4 \pm 1,6$  года) и 31 мужчина (средний возраст  $34,3 \pm 2,3$  лет). Диагноз пациентам был выставлен на основании жалоб, клинических, лабораторно-инструментальных данных в соответствии с МКБ-10, Глобальной стратегией лечения и профилактики бронхиальной астмы пересмотра 2014 года [21] и рекомендациями Российского респираторного общества. В группу сравнения вошли 17 условно здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с группами наблюдения, без признаков атопии в анамнезе. Среди обследованных добровольцев было 9 женщин (средний возраст  $30,4 \pm 1,5$  лет) и 8 мужчин (средний возраст  $40,7 \pm 2,3$  лет). Пациенты из группы контроля (группа 1) были некурящими, не имели аллергических заболеваний, хронических заболеваний, на момент обследования у них отсутствовали острые заболевания.

В группе наблюдения 9 человек (группа 2) имели контролируемое течение БА, среди них 8 человек – с легким течением и 1 со средней степенью тяжести заболевания. Группа 3 включала 79 человек с частичным контролем над течением БА, среди них 22 человека имели среднюю степень тяжести, 57 человек – легкую степень тяжести.

Критерием включения в исследование служила диагностированная бронхиальная астма. При оценке контроля над симптомами БА ориентировались на жалобы, клинические проявления, результаты ACQ-5 теста (Asthma Control Questionnaire) – валидизированных опросников для оценки уровня контроля бронхиальной астмы и эффективности назначенной терапии, данных спирометрии с бронхолитиком и показатели суточной вариабельности пиковой скорости выдоха (ПСВ).

Определение концентрации цитокинов IL-4, IL-10, IL-17A, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  осуществляли методом проточной цитометрии с помощью тест-систем Cytometric Bead Array (BD, USA) на цитометре FACSCanto II (BD USA). Для обработки данных использовали программу FCAP3 (BD, USA).

Параметры клеточного иммунитета определялись методом проточной цитофлуориметрии с использованием набора BD Multitest 6-color TBNK (Becton Dickinson, США). Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный резерв (ФР), фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарного числа резерв (ФЧр), завершенность фагоцитоза изучали по методу Д.Н. Маянского с соавт. [12]. Изучение метаболической активности нейтрофилов проводилось с помощью теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТ), резерва теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТр), стимулированного теста восстановления нитросинего тетразолия (НСТст), индекса активации нейтрофилов (ИАН) и резерва индекса активации (ИАНр), стимулированного индекса активации нейтрофилов (ИАНст) по методу В.Н. Park в модификации Е.В. Шмелёва [18].

Статистическую обработку количественных данных проводили с использованием статистической программы Statistica, версия 6.1 (серия 1203 для Windows). Проверку выборки на нормальность распределения осуществляли с использованием критерия Шапиро–Уилка (для малых выборок). Данные непараметрических тестов представлены в виде медианы (Me) и значений квартильного диапазона (25%; 75%). Для оценки результатов исследований использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Полученные в настоящем исследовании данные указывают на значимость про- и противовоспалительных цитокинов в патогенезе БА (табл. 1). Об этом свидетельствует разная степень повышения уровня секреции TNF $\alpha$ , IL-4, IL-10, IL-17A у больных БА в зависимости от степени контроля над течением заболевания.

Уровень секреции IL-4 был повышенным у пациентов с БА (второй и третьей групп) и статистически значимо отличался от показателей у здоровых добровольцев ( $p < 0,001$ ). У пациентов с частично контролируемой астмой (группа 3) IL-4 был повышен в 2,3 раза, у пациентов с контролируемой астмой (группа 2) – в 1,8 раза, подтверждая значимость Th2 пути иммунного ответа при БА.

Степень продукции IL-10 у пациентов группы с контролируемой БА (группа 2) была статистически значимо выше, чем в группе с частичным контролем астмы (группа 3)  $p < 0,001$ , что позволяет рассматривать его в качестве контроля активной воспалительной реакции.

Уровень TNF $\alpha$  был статистически значимо повышен у пациентов с БА в обеих группах в 2,3

**ТАБЛИЦА 1. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ И ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМОЙ БА, Ме ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )**

TABLE 1. CYTOKINE CONTENTS IN BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH CONTROLLED OR PARTIALLY CONTROLLED BRONCHIAL ASTHMA

Показатели Indices	Группа обследованных лиц Studied Group			Достигнутый уровень значимости, p Achieved significance level, p
	Группа 1, n = 11 Group 1	Группа 2, n = 9 Group 2	Группа 3, n = 79 Group 3	
TNF $\alpha$ , pg/ml	47,1 (43,1; 49,3)	112,7 (108; 114,4)	109,7 (108,9; 111,5)	$p_{1-2} < 0,0294$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,165$
IL-4, pg/ml	76,6 (68,5; 81,9)	129 (120; 133,6)	166,5 (165,3; 167,8)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
IL-10, pg/ml	33,1 (29,6; 36,6)	43,5 (42,3; 44)	25,5 (24,3; 26)	$p_{1-2} < 0,0286$ $p_{1-3} < 0,0021$ $p_{2-3} < 0,0001$
IL-17A, pg/ml	383,7 (280,6; 392,2)	387,8 (381,7; 391,4)	661,4 (657,8; 665,9)	$p_{1-2} < 0,6857$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,0001$
IFN $\gamma$ базальный IFN $\gamma$ basal pg/ml	9,8 (9,2; 10,3)	4,3 (2,5; 5,1)	3,3 (1,3; 6,2)	$p_{1-2} < 0,0009$ $p_{1-3} < 0,0009$ $p_{2-3} < 0,9117$

**Примечание. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. p – статистическая значимость различий между пациентами с БА и здоровыми добровольцами.**

Note. Results are presented as median, lower, and upper quartiles. Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ). P, statistical significance of the differences between patients with bronchial asthma and healthy volunteers.

раза при сравнении со здоровыми добровольцами ( $p < 0,05$ ). Однако статистически значимых отличий между пациентами с частично контролируемой и контролируемой БА (второй и третьей) не обнаружено.

Степень активности секреции IL-17A у больных с контролируемым течением БА (группа 2) была на уровне здоровых добровольцев (группа 1). Однако пациенты, имеющие частичный контроль над симптомами (группа 3), имели статистически значимое повышение данного показателя в 2 раза по сравнению как со здоровыми лицами из первой группы, так и с пациентами из второй группы с контролируемой астмой ( $p < 0,0001$ ).

Подобная закономерность получена и при исследовании интерферона- $\gamma$  у пациентов, имеющих БА. В группе у больных с БА (2 и 3 группы) уровень базального IFN $\gamma$  был статистически значимо ниже, чем у здоровых добровольцев ( $p < 0,001$ ). У пациентов с полным контролем (группа 2) над течением заболевания IFN $\gamma$  был снижен в 2,5 раза. При частичном контроле (группа 3) – в 3 раза, что подтверждает снижение врожденных механизмов иммунной защиты и наличие персистирующего аллергического воспаления за счет активации Th2-типа иммунного

ответа при БА. Уровень данного цитокина у больных БА не зависел от степени контроля.

При анализе показателей клеточного звена иммунной системы статистически значимых различий между субпопуляциями CD-лимфоцитов у здоровых и больных не выявлено, что свидетельствует об отсутствии влияния CD-позитивных клеток на контроль течения бронхиальной астмы (табл. 2).

При изучении функционального состояния клеток моноцитарно-макрофагальной системы установлены статистически значимые различия у больных БА и здоровых лиц. У больных БА (группы 2 и 3) отмечена тенденция к уменьшению резервных возможностей нейтрофильных гранулоцитов – НСТр и ИАНр в 1,9 и 2,1 раза соответственно. У пациентов с частичным контролем над течением БА (группа 3) наблюдается снижение показателя ФЧ – на 21%. У всех обследованных с БА (группы 2 и 3) выявлен низкий уровень окислительного метаболизма: ИАН снижен на 91%, ИАНр – на 54%. Уменьшение резервных возможностей нейтрофильных гранулоцитов, снижение их окислительного метаболизма в одинаковой степени характерно как для лиц с частично контролируемой БА, так и с контро-

**ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУННОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ С БА И У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ, Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ )**  
**TABLE 2. INDICATORS OF IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA AND HEALTHY VOLUNTEERS.**

Показатель Indicators	Группа 1, n = 11 Group 1	Группа 2, n = 9 Group 2	Группа 3, n = 79 Group 3	Достигнутый уровень значимости, p Achieved significance level, p
<b>Лейкоциты</b> Leukocytes, %	5,7 (4,8; 6,2)	5,57 (5,4; 5,8)	7,9 (7,4; 8,3)	$p_{1-2} < 0,1$ $p_{1-3} < 0,1$ $p_{2-3} < 1$
<b>Лимфоциты</b> Lymphocytes, $\times 10^9/L$	31,1 (27,2; 32,6)	31,9 (30,6; 33,1)	29,3 (29; 30)	$p_{1-2} < 0,7$ $p_{1-3} < 0,7$ $p_{2-3} < 0,1$
CD3 <sup>+</sup> , %	70,6 (66,7; 72,4)	62 (57; 76)	64,1 (51,3; 73,8)	$p_{1-2} < 0,54$ $p_{1-3} < 0,7$ $p_{2-3} < 1$
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	44,5 (41,4; 47,3)	36 (32,5; 48,5)	36 (27; 47)	$p_{1-2} < 0,4740$ $p_{1-3} < 0,4$ $p_{2-3} < 0,8248$
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	24,7 (21,9; 26)	25 (20,8; 28,8)	22,5 (19,2; 26,8)	$p_{1-2} < 0,4625$ $p_{1-3} < 0,4706$ $p_{2-3} < 0,3476$
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ratio	2 (1,4; 2,4)	2 (1,4; 2,4)	1,5 (1,2; 2,1)	$p_{1-2} < 0,8$ $p_{1-3} < 0,2$ $p_{2-3} < 0,21$
CD16 <sup>+</sup> , %	15,5 (14,5; 20,4)	14,5 (12,5; 18)	14 (11,7; 18,2)	$p_{1-2} < 0,8061$ $p_{1-3} < 0,6478$ $p_{2-3} < 0,8928$
CD19 <sup>+</sup> , %	15,1 (11; 18,3)	12,6 (11,1; 13,7)	14 (11,7; 18,2)	$p_{1-2} < 0,0734$ $p_{1-3} < 0,0608$ $p_{2-3} < 0,96$
<b>Фагоцитоз</b> Phagocytosis	51,5 (42,3; 64,8)	67 (55; 69,25)	64 (59,5; 68)	$p_{1-2} < 0,0756$ $p_{1-3} < 0,044$ $p_{2-3} < 0,9711$
<b>ФР</b> Phagocyte reserve	1,2 (1,2; 1,2)	1,2 (1,2; 1,3)	1,8 (1,1; 1,2)	$p_{1-2} < 0,113$ $p_{1-3} < 0,0706$ $p_{2-3} < 0,0744$
<b>ФЧ</b> Phagocyte count	4,8 (4,7; 5,5)	4,8 (4,1; 5)	3,8 (3,5; 3,9)	$p_{1-2} < 0,3747$ $p_{1-3} < 0,004$ $p_{2-3} < 0,0062$
<b>ФЧР</b> Phagocyte count reserve	1,4 (1,2; 1,5)	1,2 (1,2; 1,3)	1,3 (1,2; 1,5)	$p_{1-2} < 0,1386$ $p_{1-3} < 0,5787$ $p_{2-3} < 0,3880$
<b>НСТ</b> NBT test	15 (13; 18)	15 (10; 21)	15 (14; 18,5)	$p_{1-2} < 0,7970$ $p_{1-3} < 0,7564$ $p_{2-3} < 0,6033$
<b>НСТр</b> NBT test reserve	3,3 (2,5; 4)	1,7 (1,6; 1,9)	1,7 (1,5; 1,8)	$p_{1-2} < 0,0004$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,5658$
<b>ИАН</b> Neutrophil activation index	1,2 (0,3; 1,5)	0,2 (0,2; 0,3)	0,2 (0,2; 0,2)	$p_{1-2} < 0,0065$ $p_{1-3} < 0,0051$ $p_{2-3} < 0,3093$
<b>ИАНр</b> Neutrophil activation index reserve	3,6 (2,4; 3,9)	1,6 (1,5; 1,9)	1,59 (1,5; 1,63)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{2-3} < 0,378$

**Примечание. Результаты представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. p – статистическая значимость различий между пациентами с БА и здоровыми добровольцами.**

Note: The results are presented as median, lower, and upper quartiles. Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ). p, statistical significance of the differences between patients with bronchial asthma and healthy volunteers.

лируемой БА (группы 2 и 3), то есть не зависело от степени контроля заболевания.

## Обсуждение

Результаты исследований свидетельствуют о том, что развившийся при БА воспалительный процесс в легочной ткани сопровождается наличием комплекса иммунометаболических изменений, отражающих структурно-функциональные перестройки органа-мишени. Установлено, что концентрации IL-4, IL-17A возрастают более значимо в группе пациентов с отсутствием полного контроля над течением заболевания по сравнению с группой, имеющей контролируемое течение БА. Концентрация IL-17A в 2 раза выше, а IL-4 на 23% выше в 3 группе с частично контролируемым течением заболевания, по сравнению с пациентами из 1 группы. Индукция TNF $\alpha$  остается на статистически значимо высоком уровне в обеих группах наблюдения, превышающем в 2,3 раза группу контроля. Th2-медиаторы иммунного ответа, поддерживают персистирующее аллергическое воспаление и способствуют генерации супрессорных Th1- и Th17-клеток, которые индуцируют IL-17, TNF $\alpha$ . Известно, что TNF $\alpha$  не только участвует в защитных реакциях, но и является одним из ведущих медиаторов деструкции тканей, поэтому увеличение его количества у больных с БА может быть связано с активацией патологического метаболизма и ремоделированием дыхательных путей [3, 8, 9, 19]. Формирование Th17-фенотипа иммунного ответа детерминирует привлечение и активацию нейтрофилов, что играет важную роль на этапе контроля воспаления [7, 23, 24, 25, 11]. Сохраняющиеся высокими уровни секреции IL-4, IL-17A,

TNF $\alpha$  на фоне базисной противовоспалительной терапии могут свидетельствовать о неадекватном выборе лекарственных средств или развитии резистентности клеток-продуцентов к действию базисной топической глюкокортикостероидной терапии.

Снижение иммунорегуляторного фактора IL-10 в 1,5 раза относительно референсных значений у пациентов с частичным контролем над течением заболевания является прогностическим фактором активности аллергических реакций организма пациента, имеющего БА, и показателем, характеризующим степень контроля над течением заболевания [6, 7]. Снижение IFN $\gamma$  у пациентов с БА подтверждается данными других исследований [10, 22] и свидетельствует о подавлении Th1-девиации в иммунной защите у пациентов с БА. Значительное влияние на контроль течения заболевания у пациентов с бронхиальной астмой оказывают показатели фагоцитарного звена иммунной защиты. Уменьшение резервных возможностей нейтрофильных гранулоцитов и показателя фагоцитарного числа свидетельствует о недостаточной поглотительной активности нейтрофилов и повышает уровень антигенной нагрузки у пациентов с БА.

Выявленные изменения иммунного статуса у больных с контролируемым и частично контролируемым течением БА, которые характеризуются повышением уровня IL-4, IL-17A, TNF $\alpha$  и ФАН, снижением ИАН, ФЧ, НСТр и ИАНр, позволяют рассматривать эти показатели в качестве маркеров активной воспалительной реакции; в качестве показателей, характеризующих степень контроля над течением заболевания; как критерий эффективности проводимой терапии.

## Список литературы / References

1. Архипов В.В., Григорьева Е.В., Гавришина Е.В. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки желудка у больных с бронхиальной астмой разной степени тяжести // Пульмонология, 2011. № 6. С. 87-93. [Arkhipov V.V., Grigorieva E.V., Gavrishina E.V. Morph-functional characteristics of gastric mucosa of patients with various bronchial asthma. *Pul'monologiya = Pulmonology*, 2011, no. 6, pp. 87-93. (In Russ.)]
2. Архипов В.В. Новые перспективы повышения контроля над бронхиальной астмой. От науки к практике // Практическая пульмонология, 2014. № 1. С. 67-76. [Arkhipov V.V. New perspectives of increasing control over bronchial asthma. From science to practice. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology*, 2014, no. 1, pp. 67-76. (In Russ.)]
3. Геренг Е.А. Роль цитокинов в регуляции функциональной активности и популяционного статуса тучных клеток при аллергическом воспалении в бронхиальном дереве // Сибирский медицинский журнал, 2010. Т. 25, № 3, Вып. 1. С. 56-59. [Gereng E. A. The role of cytokines in regulating the functional activity and population status of mast cells during allergic inflammation in bronchial tree. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2010, Vol. 25, no. 3, Ed. 1, pp. 56-59. (In Russ.)]
4. Головоочесова Г.А. Анализ основных причин неконтролируемого течения бронхиальной астмы // Сибирский медицинский журнал, 2009. № 4. С. 128-129. [Golovochesova G.A. Analysis of the main reasons of uncontrolled bronchial asthma. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2009, no. 4, pp. 128-129. (In Russ.)]
5. Емельянов А.В. Аллергический ринит и бронхиальная астма в реальной клинической практике: результаты Российского многоцентрового исследования // Российский аллергологический журнал, 2012. № 1.

- C. 29-36. [Emelianov A.V. Allergic rhinitis and bronchial asthma in real clinical practice: results of Russian multi-center research. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergologic Journal*, 2012, no. 1, pp. 29-36. (In Russ.)]
6. Иванов В.А., Сорокина Л.Н., Минеев В.Н., Шестакова Н.Э., Быстрова А.А., Трофимов В.И. Сочетание бронхиальной астмы и сахарного диабета: синергизм или антагонизм? // Пульмонология, 2014. № 6. С. 103-107. [Ivanov V.A., Sorokina L.N., Mineev V.N., Shestakova N.E., Bystrova A.A., Trofimov V.I. Simultaneous bronchial asthma and diabetes: synergy or antagonism? *Pul'monologiya = Pulmonology*, 2014, no. 6, pp. 103-107. (In Russ.)]
7. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Дмитрова Т.Б., Богомаз А.В. Современные перспективы в лечении бронхиальной астмы // Клиническая фармакология и терапия, 2011. № 20 (5). С. 17-24. [Kobalava Zh.D., Shavarova E.K., Dmitrova T.B., Bogomaz A.V. Contemporary perspectives of treating bronchial asthma. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy*, 2011, no. 20 (5), pp. 17-24. (In Russ.)]
8. Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме // Пульмонология, 2012. № 5. С. 85-90. [Konischeva A.Yu., Gervazieva V.B., Lavrentyeva E.E. Structure and functions of respiratory epithelium in bronchial asthma. *Pul'monologiya = Pulmonology*, 2012, no. 5, pp. 85-90. (In Russ.)]
9. Лазуткина Е.Л. Особенности гуморального и клеточного иммунитета при аллергической и смешанной форме бронхиальной астмы у больных Приамурья // Материалы VI Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. Благовещенск, 2015. С. 73-76. [Lazutkina E.L. Humoral and cell immunity in allergic and mixed form of bronchial asthma in patients of Priamurye. *Materials of VI Meeting of pulmonologists of Siberia and Far East. Blagoveshensk*, 2015, pp. 73-76. (In Russ.)]
10. Лазуткина Е.Л., Лазаренко Л.Л., Ландышев Ю.С., Цырендоржиев Д.Д., Ландышев С.Ю. Эффективность применения индуктора интерферона в период обострения бронхиальной астмы на фоне острой респираторной вирусной инфекции // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2012. Вып. 43. С. 23-27. [Lazutkina E.L., Lazarenko L.L., Landyshev Yu. R., Tsyrendorzhiev D.D., Landyshev S.Yu. Effectiveness of using interferon inductor for bronchial asthma and acute respiratory viral infection. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Respiratory Physiology and Pathology*, 2012, Ed. 43, pp. 23-27. (In Russ.)]
11. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Денисенко Ю.К., Антонок М.В. Роль девиации субпопуляций Т-хелперов 17 типа при хронической обструктивной болезни легких // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований, 2015. № 11. С. 216-220. [Lobanova E.G., Kalinina E.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V. Role of deviations of T-helper type 17 subpopulations in chronic obstructive lung disease. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*, 2015, no. 11, pp. 216-220. (In Russ.)]
12. Маянский Д.Н., Щербаков В.И., Макарова О.П. Комплексная оценка функции фагоцитов при воспалительных заболеваниях. Новосибирск, 1988. 24 с. [Mayansky D.N., Scherbakov V.I., Makarova O.P. Complex assessment of phagocyte functions in inflammatory diseases]. Novosibirsk, 1988. 24 p.
13. Ненашева Н.М. Это трудное слово «комплайнс», или как можно повысить приверженность лечению при бронхиальной астме // Астма и аллергия, 2013. № 2. С. 16-18. [Nenasheva N.M. The difficult word «compliance», or how it is possible to increase the effectiveness of bronchial asthma treatment. *Asthma i allergiya = Asthma and Allergy*, 2013, no. 2, pp. 16-18. (In Russ.)]
14. Ненашева Н.М. Новые возможности достижения контроля астмы с помощью титотропия бромида // Эффективная фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология, 2014. № 2 (29). С. 4-13. [Nenasheva N.M. New opportunities of controlling asthma using tiotropium bromide. *Effektivnaya farmakoterapiya. Pul'monologiya i otorinolaringologiya = Effective Pharmacotherapy. Pulmonology and Otolaryngology*, 2014, no. 2 (29), pp. 4-13. (In Russ.)]
15. Ненашева Н.М. Бронхиальная астма и сопутствующие заболевания: в фокусе аллергический ринит // Практическая пульмонология, 2014. № 1. С. 2-8. [Nenasheva N.M. Bronchial asthma and accompanying diseases: allergic rhinitis in focus. *Prakticheskaya pul'monologiya = Practical Pulmonology*, 2014, no. 1, pp. 2-8. (In Russ.)]
16. Респираторная медицина: Руководство // Под ред. А.Г. Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. Т. 1. 797 с. [Respiratory Medicine: Guide (Edited by Chuchalin A.G.). Moscow: GEOTAR-Media, 2007, Vol. 1. 797 p.]
17. Терехова Е.П. Оптимизация терапии бронхиальной астмы с использованием длительно действующего антихолинэргического препарата титотропия бромида // Consilium medicum. Болезни органов дыхания, 2014. № 1. С. 16-23. [Terekhova E.P. Optimizing bronchial asthma therapy using long lasting anticholinergic tiotropium bromide. *Sonsilium medicum. Bolezni organov dykhaniya = Consilium Medicum. Respiratory Diseases*, 2014, no. 1, pp. 16-23. (In Russ.)]
18. Шмелев Е.В., Бумагина Г.К., Митеров П.П. Модификация метода Park // Лабораторное дело, 1979. № 9. С. 13-15. [Shmelev E.V., Bumagina G.K., Miterov P.P. Modifying Park method. *Laboratornoe delo = Laboratory Business*, 1979, no. 9, pp. 13-15. (In Russ.)]
19. Chen Y., Wu H., Winnall W.R. Tumour necrosis factor  $\alpha$  stimulates human neutrophils to release preformed activin A. *Immunology and Cell Biology*, 2011, Vol. 89, no. 8, pp. 889-896.
20. Giovannini-Chami L., Albertini M., Scheinmann P., de Blic J. New insights into the treatment of severe asthma in children. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2015, Vol. 16, no. 3, pp. 167-173.

21. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA). Update 2014 // <http://www.ginasthma.org>
22. Horn S.R.G., Huber J.P., Farrar J.D. Type I interferon regulates acute IL-5 and IL-13 expression in human memory CD4<sup>+</sup> T cells. *Cytokine*, 2013, Vol. 63, no. 3, pp. 265-267.
23. Irvin C., Zafar I., Good J., Rollins D., Christianson C., Gorska M.M., Martin R.J., Alam R. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. *Journal of Allergy Clinical Immunology*, 2014, Vol. 134, no. 5, pp. 1175-1186.
24. Newcomb D.C., Cephus J.Y., Boswell M.G., Fahrenholz J.M., Langley E.W., Feldman A.S., Zhou W., Dulek D.E., Goleniewska K., Woodward K.B., Sevin C.M., Hamilton R.G., Kolls J.K., Peebles R.S.Jr. Estrogen and progesterone decrease let-7f microRNA expression and increase IL-23/IL-23 receptor signaling and IL-17A production in patients with severe asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, Vol. 136, no. 4, pp. 1025-1034.
25. Vroman H., van den Blink B., Kool M. Mode of dendritic cell activation: the decisive hand in Th2/Th17 cell differentiation. Implications in asthma severity? *Immunobiology*, 2015, Vol. 220, no. 2, pp. 254-261.

**Авторы:**

**Барабаш Е.Ю.** — аспирант, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

**Калинина Е.П.** — д.м.н., старший научный сотрудник, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

**Гвозденко Т.А.** — д.м.н., директор, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

**Денисенко Ю.К.** — д.б.н., заведующая лабораторией биомедицинских исследований, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

**Новгородцева Т.П.** — д.б.н., заместитель директора по научной работе, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

**Антонюк М.В.** — д.м.н., заведующая лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

**Ходосова К.К.** — аспирант, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» — Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

**Authors:**

**Barabash E. Yu.**, PhD Student, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch, Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology, Vladivostok, Russian Federation

**Kalinina E. P.**, PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch, Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology, Vladivostok, Russian Federation

**Gvozdenko T. A.**, PhD, MD (Medicine), Director, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch, Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology, Vladivostok, Russian Federation

**Denisenko Yu. K.**, PhD, MD (Biology), Head, Laboratory of Biomedical Research, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch, Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology, Vladivostok, Russian Federation

**Novgorodtseva T. P.**, PhD, MD (Biology), Deputy Director for Research, The Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch, Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology, Vladivostok, Russian Federation

**Antonyuk M. V.**, PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch, Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology, Vladivostok, Russian Federation

**Khodosova K. K.**, PhD Student, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch, Far Eastern Scientific Center of Respiratory Physiology and Pathology, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 22.05.2016  
Отправлена на доработку 31.05.2016  
Принята к печати 02.09.2016

Received 22.05.2016  
Revision received 31.05.2016  
Accepted 02.09.2016