

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ КОНТРОЛИРУЕМОГО И ЧАСТИЧНО КОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ

Виткина Т.И.¹, Новгородцева Т.П.¹, Калинина Е.П.², Лобанова Е.Г.²,
Антонюк М.В.¹

¹ Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» —
Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения,
г. Владивосток, Россия

² ООО «Мой доктор», г. Владивосток, Россия

Резюме. Несмотря на значительный объем исследований, посвященных выявлению иммунных механизмов развития бронхиальной астмы (БА), вопросы формирования различных фенотипов при данной патологии нуждаются в дальнейшем изучении. Цель — проанализировать функциональную активность субпопуляций Th1-, Th2- и Th17-лимфоцитов и установить особенности воспалительного процесса при контролируемой и частично контролируемой БА.

Обследовано 84 пациента, разделенных на 2 группы в зависимости от контроля симптомов и течения БА. В I группу вошло 45 человек с контролируемым течением БА, во II группу — 39 человек с частично контролируемым течением БА. Субпопуляции Th1-, Th2- и Th17-лимфоцитов оценивали по уровню цитокинов в сыворотке крови (TNFα, IFNγ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A) методом точной цитометрии.

Исследование показало наличие мультитипности Т-хелперного (Th) иммунного ответа у больных БА, характер которого зависит от степени контроля заболевания. У больных БА контролируемого течения были выявлены Th2 (62%), Th1/Th2 (20%) и Th1 (18%) типы иммунного ответа. В группе больных частично контролируемой БА были установлены Th2/Th17 (49%), Th1/Th17 (13%) и Th17 (37%) типы иммунного ответа. Показано, что развитие Th1-иммунного ответа у пациентов с контролируемым течением БА индуцируется внутриклеточными инфекциями. Формирование Th1/Th2-фенотипа связано с наличием хронических очагов бактериальной инфекции и персистенцией вирусной инфекции в организме. Данный фенотип может служить индикатором утяжеления течения БА. Изучение роли преобладающего типа иммунного ответа в развитии частично контролируемой БА показало, что активация Th17-лимфоцитов способствует затяжному течению болезни. Какой бы ни был первоначальный фенотип, развитие Th17-зависимого иммунного ответа — это результат длительного системного персистирующего воспаления.

Представления о ключевой роли Th1/Th2-баланса в развитии БА сменяются пониманием того, что в этот процесс также вовлечены Th17-лимфоциты, и Th1/Th17-, Th2/Th17-фенотипы являются полярными крайностями этого заболевания. Выявление интенсивности и характера воспаления при БА позволит провести более объективную оценку применяемой терапии и выбрать дальнейшую тактику лечения.

Ключевые слова: контролируемая бронхиальная астма, частично контролируемая бронхиальная астма, тип Т-хелперного иммунного ответа, Th-клетки, цитокины, клинично-иммунологические особенности

Адрес для переписки:

Виткина Татьяна Исааковна
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.: 8 (423) 278-82-01, 278-82-02.
E-mail: tash30@mail.ru

Address for correspondence:

Vitkina Tatiana I.,
Vladivostok Branch, Far Eastern Scientific Center of
Respiration Physiology and Pathology, Institute of Medical
Climatology and Rehabilitative Treatment
690105, Russian Federation, Vladivostok, Russkaya str., 73g.
Phone: 7 (423) 278-82-01, 278-82-02.
E-mail: tash30@mail.ru

Образец цитирования:

Т.И. Виткина, Т.П. Новгородцева, Е.П. Калинина,
Е.Г. Лобанова, М.В. Антонюк «Иммунные механизмы
формирования бронхиальной астмы контролируемого
и частично контролируемого течения» // Медицинская
иммунология, 2019. Т. 21, № 3. С. 495-502.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-495-502

© Виткина Т.И. и соавт., 2019

For citation:

T.I. Vitkina, T.P. Novgorodtseva, E.P. Kalinina,
E.G. Lobanova, M.V. Antonyuk "Immune mechanisms for
development of controlled and partially controlled asthma",
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2019, Vol. 21, no. 3, pp. 495-502.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-3-495-502
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-3-495-502

IMMUNE MECHANISMS FOR DEVELOPMENT OF CONTROLLED AND PARTIALLY CONTROLLED ASTHMA

Vitkina T.I.^a, Novgorodtseva T.P.^a, Kalinina E.P.^b, Lobanova E.G.^b,
Antonyuk M.V.^a

^a Vladivostok Branch, Far Eastern Scientific Center of Respiration Physiology and Pathology, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, Russian Federation

^b Moy Doctor LLC, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Despite a significant amount of works specifying immune mechanisms of bronchial asthma (BA), different phenotypes observed in this pathology need to be studied. The aim of present study was to analyze functional activity of Th1, Th2 и Th17 lymphocytes, and to determine features of inflammation in controlled and partly controlled asthma.

We examined eighty-four BA patients that were divided into 2 groups, depending on the control of symptoms and the clinical course of BA. Group I included 45 patients with controlled BA, whereas group II included 39 patients with partially controlled asthma. The subsets of Th1, Th2, and Th17 lymphocytes were assessed by serum cytokine levels (TNF α , IFN γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A) using flow cytometry technique.

The results of this study were as follows: we have shown a combined T-helper (Th) immune response in asthma patients, with its origin depending on the degree of the disease control. Th2 (62%), Th1/Th2 (20%) and Th1 (18%) types of immune response have been detected in the patients with controlled BA. Th2/Th17 (49%), Th1/Th17 (13%) and Th17 (37%) types of immune response have been identified in the patients with partially controlled BA. It has been shown, that Th1 immune response in patients with controlled asthma is induced by intracellular infection. The formation of the Th1/Th2 phenotype is associated with a site of chronic bacterial infection revealed, and with persistence of viral infection in the body. This phenotype can be used as an indicator of asthma worsening. Further studies in the role of prevalent immune response type in the development of partially controlled BA have shown that activation of Th17 lymphocytes is associated with prolonged course of the disease. Irrespectively of initial phenotype, the development of Th17-dependent immune response seems to result from a durable systemic persistent inflammation.

The views on the key role of Th1/Th2 balance in the development of asthma are accomplished by evidence of Th17 lymphocyte involvement into the process, and Th1/Th17, Th2/Th17 phenotypes seem to be the polar features of the disease. Estimation of intensity and phenotype of inflammation in BA will permit a more objective evaluation of the therapy applied, and to choose further management strategies.

Keywords: controlled asthma, partially controlled asthma, Th cells, cytokines, type of T helper immune response, clinical and immunological features

Введение

Бронхиальная астма (БА) — мультифакториальное заболевание. Представления об иммунологических механизмах БА постоянно углубляются, открываются новые их аспекты не только на клеточном, но и на молекулярном уровне. Различные медиаторы воспаления способны вызывать развитие основных клинических проявлений БА, таких как бронхоконстрикция, гиперсекреция слизи, отек слизистой оболочки бронхов, бронхиальная гиперреактивность. Динамика иммунологических параметров в определенной мере коррелирует с активностью воспаления и клиническими симптомами. Воздействие аллергенов и разнообразных неспецифических факторов на дыхательные пути провоцирует в сенсibilизированном организме развитие острых реакций в виде бронхоспазма, отека стенки бронхов, обструкции их просвета слизью. Хроническое аллерги-

ческое воспаление со временем приводит к ремоделированию бронхов [1, 2, 5, 10, 19, 23, 30].

Несмотря на многообразие этиологических факторов и начальных этапов развития астмы, конечные его звенья реализуются через одни и те же системы лейкоцитарных, нейрогенных и эпителиальных медиаторов [3, 22]. Полагают, что БА прогрессирует за счет персистенции воспаления и/или нарушения репарационных механизмов. Важную роль в этих процессах играют клетки систем врожденного и приобретенного иммунитета. По современным представлениям, CD4⁺T-клетки играют решающую роль в патогенезе БА [23]. Они составляют преобладающее большинство лимфоцитов, инфильтрирующих дыхательные пути у больных БА. Активизируя выброс цитокинов, CD4⁺T-клетки воздействуют на другие клетки, инициируя каскад воспалительных медиаторов.

Ранее важная роль при БА отводилась дисбалансу Th1/Th2-субпопуляций с превалированием последних. Однако в последние годы стало понятно, что эта теория не объясняет всех механизмов формирования воспаления при БА. Позже были охарактеризованы субпопуляции лимфоцитов, секретирующих IL-17 (Th17). Последние исследования свидетельствуют о том, что, помимо Th2-клеток, Th1- и Th17-лимфоциты влияют на разные аспекты воспаления и бронхиальной гиперреактивности при БА [4, 6, 7]. Так, Cho и соавт. выявили слабую корреляцию гиперплазии бокаловидных клеток, важного маркера БА, с активностью Th2-лимфоцитов. Авторами показано, что основным фактором, усиливающим продукцию муцина и гиперплазию бокаловидных клеток в бронхах больных БА, является IL-17. Было установлено, что Th17-лимфоциты по сравнению с Th2-лимфоцитами являются гораздо более значимой популяцией в формировании гиперплазии бокаловидных клеток. Повышенная концентрация IL-17 обнаружена в легких, мокроте и бронхоальвеолярном лаваже больных БА, а его уровень коррелировал со степенью бронхиальной гиперреактивности [14, 15]. Показано, что IL-17 влияет на местное воспаление, вызывая выброс провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1, G-CSF, IL-6) и факторов хемотаксиса нейтрофилов (IL-8 и CXCL1), а также играет важную роль в отложении коллагена и ремоделировании дыхательных путей [14].

Учитывая вышесказанное, **цель исследования** заключалась в анализе функциональной активности субпопуляций Th1-, Th2- и Th17-лимфоцитов и установлении особенностей воспалительного процесса у больных контролируемой и частично контролируемой БА.

Материалы и методы

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия участвовали 84 пациента с БА (35 мужчин и 49 женщин), средний возраст составил $52,5 \pm 4,6$ года. Диагноз БА устанавливался в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА [18]. Критерием включения являлось наличие у пациентов БА легкой степени тяжести контролируемого и частично контролируемого течения. У 46% пациентов из 84 человек был отягощен семейный наследственный анамнез, что характеризовалось наличием аллергического ринита, атопического дерматита, экземы или БА у родственников. У 51% пациентов были выявлены другие аллергические заболевания, сопровождающие течение БА (аллергический ринит, атопический дерматит, пищевая аллергия). Ведущими

триггерами обострений БА по данным анамнеза являлись: контакт с аллергеном — 48% случаев, вирусная инфекция — 22%, пищевые продукты — 9%, воздействие поллютантов и/или аэрозольных химикатов и/или табачного дыма — 21%. БА с преимущественной сенсibilизацией к домашней пыли и аллергенам *Dermatophagoides* была выявлена у 47% пациентов, БА с преимущественной сенсibilизацией к грибам рода *Cladosporium*, *Alternaria*, *Aspergillus* была выявлена у 19% пациентов, БА с преимущественной сенсibilизацией к пыльце растений — у 24% обследованных, БА с изолированной сенсibilизацией к пищевым аллергенам не встречалась и диагностировалась в комбинации с бытовой или пыльцевой сенсibilизацией в 15% случаев. У 10% пациентов с БА сенсibilизации выявлено не было.

Все пациенты были разделены на 2 анализируемые группы в зависимости от контроля симптомов и течения БА. В I группу вошло 45 человек (19 мужчин и 26 женщин) с контролируемым течением БА, средний возраст которых составил $50,7 \pm 3,7$ лет. Во II группу вошло 39 человек (16 мужчин и 23 женщины) с частично контролируемым течением БА, средний возраст которых составил $54,6 \pm 5,2$ лет. У пациентов в I группе наблюдения дневные симптомы наблюдались в виде приступов кашля не чаще 2 раз в неделю, купирующиеся самостоятельно, ночных пробуждений и ограничений физической активности из-за БА выявлено не было. Показатели функции внешнего дыхания (ФВД) у пациентов I группы были следующие: объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) $\geq 80\%$ от должного, показатели пиковой скорости выдоха (ПСВ) у 100% обследуемых находились в зеленой зоне с суточным разбросом $15 \pm 4,7$ л/мин ($p \leq 0,05$). Факторы риска неблагоприятных исходов БА в I группе обследуемых были представлены следующим образом: контакт с триггерами (аллергены) — 24,4% больных, коморбидные состояния в виде аллергического ринита и/или пищевой аллергии — 55,6% больных. У пациентов II группы наблюдения дневные симптомы наблюдались чаще 2 раз в неделю, периодически беспокоили приступы кашля в ночные или утренние часы, купирующиеся коротко действующими бета2-адреномimetиками (КДБА). Данные ФВД у пациентов II группы были следующие: ОФВ1 78-65% от должного зарегистрирован у 100% пациентов, показатели ПСВ у 74,4% обследуемых находились в зеленой зоне пикфлоуметрии с суточным разбросом $27,6 \pm 4$ л/мин ($p \leq 0,05$). У 25,6% пациентов II группы наблюдения показатели ПСВ находились в желтой зоне пикфлоуметрии. Факторы риска неблагоприятных исходов БА в данной группе обследуемых были представлены

контактом с триггерами — у 38,5% больных, коморбидными состояниями в виде аллергического риносинусита, гастро-эзофагально-рефлюксной болезни (ГЭРБ) и ожирения — в 66,7% случаев, курения — у 18% обследуемых. При обследовании у 36% больных, вошедших во II группу, была выявлена плохая приверженность назначенной терапии.

В контрольную группу вошли 20 практически здоровых лиц (8 мужчин и 12 женщин), не курящих, с нормальной ФВД, средний возраст — $42,0 \pm 3,4$ года.

Субпопуляции Th1-, Th2- и Th17-лимфоцитов оценивали по уровню цитокинов в сыворотке крови (TNF α , IFN γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A) методом проточной цитометрии (тест-системы фирмы BD, США). Обработку данных проводили с использованием программы FCAP Array 3.0 BD (США). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали критерии Вилкоксона и Манна-Уитни. Различия считались значимыми при $p \leq 0,001$ и $0,05$.

Результаты

Результаты исследования показали наличие мультитипности Th-иммунного ответа у больных БА, характер которой зависит от степени контроля заболевания (рис. 1, 2).

Установлено, что в стадии ремиссии заболевания у больных БА с контролируемым течением (I группа) по сравнению с контрольной группой наблюдались выраженные изменения

в состоянии цитокинового звена иммунной системы. В результате анализа в этой группе пациентов было выявлено три Th-зависимых типа иммунного ответа — Th2, Th1/Th2 и Th1 (рис. 1). С Th1-фенотипом было выявлено 18% пациентов, с Th2 — 62% обследуемых и с Th1/Th2 — 20% больных БА.

У больных I группы с Th1-типом иммунного ответа выявлено увеличение уровня TNF α ($p \leq 0,05$), IFN γ и IL-2 ($p \leq 0,001$) и снижение содержания IL-4 и IL-6 ($p \leq 0,001$). В данной подгруппе у 100% больных подтверждена герпетическая инфекция, из них: вирусы простого герпеса-1, 2 определены у 75% больных, цитомегаловирус — у 12,5% больных, вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ) — у 25% обследованных. Избыточная выработка Th1-цитокинов активирует клеточно-опосредованный цитотоксический иммунный ответ, обеспечивая защиту организма против внутриклеточных вирусов, но подавляет секрецию IL-4 и IL-6.

У пациентов I группы с Th2-зависимым иммунным ответом наблюдалось увеличение концентрации IL-4, IL-10 ($p \leq 0,001$), TNF α ($p \leq 0,001$) и снижение уровня IFN γ ($p \leq 0,001$) по сравнению с контрольной группой (рис. 1). У всех больных этой подгруппы установлено формирование гиперчувствительности к экзогенным аллергенам неинфекционного происхождения. Так, у 75% больных выявляется бытовая сенсибилизация, у 21,4% пациентов причиной приступов бронхиальной астмы являются грибковые аллергены. У 7,1% больных зафиксирована смешанная сенсибилизация.

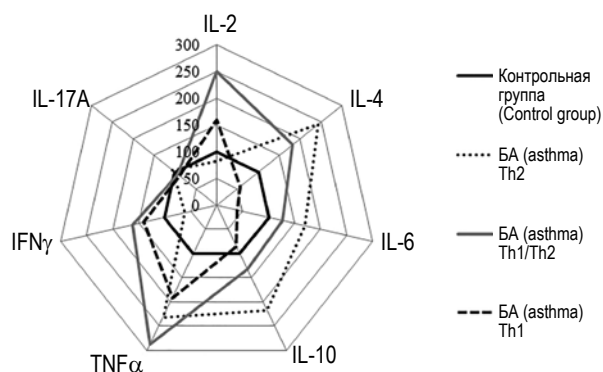


Рисунок 1. Цитокиновый статус больных БА контролируемого течения (I группа) с разным типом Th-иммунного ответа

Примечание. Данные представлены в % относительно контрольной группы (100%).

Figure 1. Cytokine status in patients with controlled asthma (group I) with different types of Th immune response
Note. The data are presented as % of values of the control group (100%).

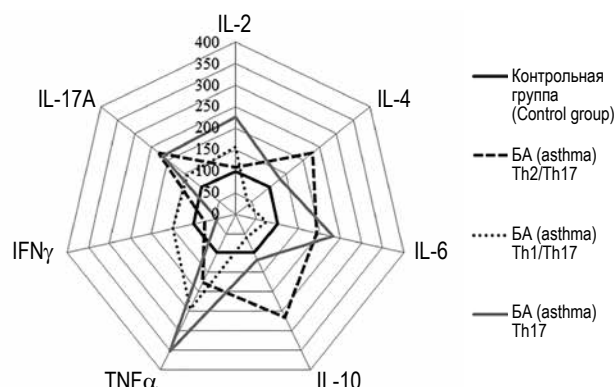


Рисунок 2. Цитокиновый статус больных БА частично контролируемого течения (II группа) с разным типом Th-иммунного ответа

Примечание. Данные представлены в % относительно контрольной группы (100%).

Figure 2. Cytokine status in patients with partially controlled asthma (group II) with different types of Th immune response
Note. The data are presented as % of values of the control group (100%).

В I группе обследуемых с Th1/Th2-типом иммунного ответа обнаружена высокая концентрация IL-2, IL-4, IFN γ и TNF α ($p \leq 0,001$) по сравнению с контрольной группой (рис. 1). В данной подгруппе 55,6% больных имели сенсibilизацию к домашней пыли и грибковую аллергию, у 33,3% больных выявлена сенсibilизация к домашней пыли, у 66,7% больных в анамнезе хронический тонзиллит, у 44,4% хронический ларинготрахеит. У 77,8% пациентов с Th1/Th2-типом иммунного ответа выявлено латентное течение ВЭБ-инфекции.

У больных частично контролируемой БА (II группа) также были выявлены три Th-зависимых типа иммунного ответа — Th2/Th17, Th1/Th17 и Th17. С Th2/Th17-фенотипом было выделено 49% пациентов, с Th1/Th17 — 13% обследуемых и с Th17 — 37% больных БА. Оценка цитокинового профиля у пациентов с частично контролируемой БА (рис. 2) позволила установить существенное возрастание уровня IL-17.

Основными изменениями цитокинового профиля больных II группы с Th2/Th17-типом иммунного ответа является увеличение TNF α ($p \leq 0,001$) и IL-4 ($p \leq 0,001$). В присутствии IL-4 Th2-клетки могут перепрограммировать линию Т-клеток, экспрессирующих IL-10 ($p \leq 0,05$), которые способны стимулировать активацию IL-17A ($p \leq 0,001$). В данной подгруппе у всех пациентов установлена смешанная сенсibilизация бытовыми, пыльцевыми и грибковыми аллергенами.

Цитокиновый профиль пациентов II группы с Th1/Th17-типом иммунного ответа характеризовался высокими значениями IFN γ ($p \leq 0,001$), TNF α ($p \leq 0,001$) и IL-17A ($p \leq 0,005$) на фоне низкого уровня IL-4 ($p \leq 0,001$). Среди больных этой подгруппы выявлено самое большое число лиц, имеющих плохую приверженность к топической глюкокортикоидной (ГКС) терапии, одной из причин которой может быть сформированная резистентность к ГКС. В эту группу вошли пациенты с курением — 40%, ожирением — 60%, у всех больных подтверждена герпетическая инфекция.

Во II группе больных с Th17-зависимым иммунным ответом отмечалось высокое содержание IL-17A ($p \leq 0,001$), IL-6 ($p \leq 0,05$), TNF α ($p \leq 0,001$), IL-2 ($p \leq 0,05$) и низкий уровень IFN γ ($p \leq 0,001$). У всех больных была смешанная сенсibilизация аллергенами, с обострениями не менее 4-6 раз в год. В данной подгруппе пациенты с курением составили 78,5%, ожирением — 71,4%, наличие хронического тонзиллита и ларинготрахеита определено у 64,3 и 35,7% больных соответственно. У 57,1% больных подтверждена герпетическая инфекция, из них вирусы просто-

го герпеса-1, 2 определены у 80%, цитомегаловирус — у 20% больных.

Обсуждение

Таким образом, исследование показало наличие мультитипности Т-хелперного иммунного ответа у больных БА, характер которого зависит от степени контроля заболевания. У больных БА контролируемого течения были выявлены Th2-, Th1/Th2- и Th1-типы иммунного ответа. В группе больных частично контролируемой БА были установлены Th2/Th17-, Th1/Th17- и Th17-типы иммунного ответа.

В течение длительного периода было принято считать, что аллергические респираторные заболевания, в том числе и БА, ассоциированы с превалированием Th2-ответа [8, 22]. Однако как наши, так и литературные данные свидетельствуют о том, что Th1- и Th2-иммунные ответы могут сосуществовать при астме [10, 21, 25, 26]. Исследование Krug N. и соавт. выявило возможность продуцирования Th1- и Th2-цитокинов при БА. Было показано, что Т-клетки, полученные у пациентов с астмой, синтезируют значительно больше IFN γ на стимуляцию без каких-либо различий в образовании IL-4 [20]. Это наблюдение привело к предположению о том, что при астме может происходить наложение Th1-зависимых иммунных реакций на Th2-аллерген-специфические ответы [27, 32].

Ключевыми цитокинами, вовлеченными в регуляцию дифференцировки Th-субпопуляций, являются IFN γ (ингибирует пролиферацию Th2-клонов, но не влияет на продукцию ими цитокинов) и IL-2 (индуцирует Т-клеточную пролиферацию, увеличивает число эффекторных клеток и требуется для оптимальной продукции IFN γ). IL-2 — это обязательный фактор для генерации Th1-клеток. Эти факты свидетельствуют, что IFN γ и IL-2 можно рассматривать в качестве иммунорегуляторов, способных вмешиваться в клональную экспансию и эффекторные функции Th2-клеток. Кроме того, при нарушении синтеза IL-4 Th1-клетками происходит активация развития Th2-клеток из Th0-клеток, что приводит к восстановлению продукции IL-4. В итоге баланс IL-4 и IL-2 обеспечивает дифференцировку Th0-клеток в Th1 и Th2 [29]. Таким образом, цитокины в ранней фазе воспаления влияют на функциональную дифференцировку наивных CD4⁺Т-клеток. Это главная часть адаптивного иммунного ответа, обеспечивающая реакцию на антиген в виде продукции антител либо активации макрофагов и Т-киллеров.

После встречи с антигеном и выполнения своей секреторной функции большинство Т-хелперов погибает. Часть из них становятся

клетками памяти, сохраняя способность отвечать на антигены в течение всей жизни хозяина, причем доминирующий ответ по Th1- или Th2-пути сохраняется. У atopических пациентов установлен феномен неравномерного апоптоза Th1- и Th2-эффекторных клеток [23], а именно преимущественное удаление циркулирующих клеток памяти и эффекторных Th1-клеток, особенно высокоэкспрессирующих IFN γ [17], и сохранение долгоживущих Th2-клеток. Поэтому большая вероятность, что через определенное время смешанный Th1- и Th2-тип перейдет в Th2-тип иммунного ответа.

Развитие у больных БА Th1/Th2-фенотипа ассоциировано с наличием хронических очагов бактериальной инфекции и персистированием вирусной инфекции в организме. Его можно расценивать как смешанный переходный фенотип, который может служить индикатором утяжеления течения БА в последующем.

Исследование показывает, что, наряду с Th1- и Th2-лимфоцитами, при БА значительную роль играют Th17-клетки. На мембране мононуклеарных клеток периферической крови людей с аллергической БА был обнаружен кластер дифференцировки Th2-клеток, продуцирующих IL-17 [31]. В других исследованиях показано, что число даблпозитивных клеток Th2/Th17 в бронхоальвеолярном лаваже коррелировало со сниженной функцией дыхательных путей и повышенной эозинофилией крови [11, 16]. Клинические и экспериментальные исследования позволяют предположить, что Th2-клетки могут приобретать Th2/Th17-фенотип. Свойство Th2-клеток приобретать Th17-подобную функцию и синергизировать с Th1-клетками способствует формированию мультитипного Th-иммунного ответа у пациентов с астмой [23].

В Th17-клетках образуется несколько цитокинов, включая IL-17, IL-6, TNF α и IL-22. IL-17 индуцирует инфильтрацию эозинофилов и рекрутирование макрофагов при БА. Предполагается, что основные функции Th17-клеток связаны с привлечением и активацией нейтрофилов, что приводит к хронизации процесса. Эти клетки способствуют развитию патологического воспаления и играют негативную роль в течении заболевания [24, 28]. Th17-клетки образуются из наивных CD4⁺T-клеток под влиянием IL-6, IL-21, IL-23 и TGF- β через STAT3-ROR γ t (signal

transducer and activator of transcription 3/related orphan receptor γ t) путь и вызывают нейтрофилию при аллергической БА [13]. Тем самым нейтрофилы и эпителиальные клетки вовлекаются в реакции адаптивного иммунитета. В настоящее время считается, что иммунный ответ, развивающийся по Th17-типу, наиболее важен на начальных этапах тканевого воспаления и для защиты слизистых. Этот фенотип был выявлен у пациентов с частично контролируемой БА. Какой бы ни был первоначальный фенотип, развитие Th17-зависимого иммунного ответа — это результат длительного системного персистирующего воспаления.

Таким образом, при изучении роли различных типов иммунного ответа у пациентов с контролируемым течением БА выявлено, что внутриклеточные инфекции индуцируют ответные реакции Th1-клеток, которые продуцируют IFN γ и IL-2 и тем самым активируют микробицидные и цитотоксические механизмы. Формирование фенотипа Th1/Th2 ассоциировано с наличием хронических очагов бактериальной инфекции и персистированием вирусной инфекции в организме. Изучение роли превалирующего типа иммунного ответа в развитии частично контролируемой БА показало, что активация Th17-лимфоцитов способствует затяжному течению болезни. Основные функции Th17-клеток при БА связаны с привлечением и активацией нейтрофилов, в случае же хронизации процесса эти клетки способствуют развитию патологического воспаления и играют негативную роль в течении заболевания.

На смену прежнему представлению о решающей роли смещения Th1/Th2-баланса приходит постепенное осознание того, что Th1/Th17- и Th2/Th17-опосредованные механизмы при БА представляют собой полярные крайности заболевания, при этом фенотипы пациентов колеблются между этими полюсами. Цитокины создают микроокружение для дифференцировки Th-клеток в том или ином направлении. Однако можно предположить, что каждому типу адаптивного иммунного ответа будет соответствовать и свой тип реагирования на уровне клеток врожденного и приобретенного иммунитета. Оценка интенсивности и характера воспаления при БА, основанная на анализе воспалительных маркеров, позволит улучшить диагностику заболевания и выбрать правильную тактику лечения.

Список литературы / References

1. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Жукова Н.В., Антонюк М.В., Лобанова Е.Г., Калинина Е.П. Ассоциация метаболизма жирных кислот с системной воспалительной реакцией при хронических заболеваниях органов дыхания // Биомедицинская химия, 2016. Т. 62, № 3. С. 341-347. [Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Zhukova N.V., Antonyuk M.V., Lobanova E.G., Kalinina E.P. Association of fatty acid metabolism with systemic inflammatory response in chronic respiratory diseases. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry*, 2016, Vol. 62, no. 3, pp. 341-347. (In Russ.)]

2. Курбачева О.М., Павлова К.С. Фенотипы и эндотипы бронхиальной астмы: от патогенеза и клинической картины к выбору терапии // Российский аллергологический журнал, 2013. № 1. С. 15-24. [Kurbacheva O.M., Pavlova K.S. Phenotypes and endotypes of bronchial asthma: from pathogenesis and clinical picture to the choice of therapy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Allergology*, 2013, no. 1, pp. 15-24. (In Russ.)]
3. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Денисенко Ю.К., Виткина Т.И. Особенности регуляции воспаления у пациентов с бронхиальной астмой // Аллергология и иммунология, 2016. Т. 17, № 1. С. 33. [Lobanova E.G., Kalinina E.P., Denisenko Yu.K., Vitkina T.I. The features of the regulation of inflammation in patients with bronchial asthma. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*, 2016, Vol. 17, no. 1, p. 33. (In Russ.)]
4. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Денисенко Ю.К. Особенности содержания цитокинов Th1- и Th17-лимфоцитов у лиц с хронической обструктивной болезнью легких // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 3. С. 287-290. [Lobanova E.G., Kalinina E.P., Denisenko Yu.K. Cytokine contents in Th1- and Th17-type lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 3, pp. 287-290. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-287-290.
5. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // Практическая пульмонология, 2014. № 2. С. 2-11. [Nenasheva N.M. Phenotypes of bronchial asthma and the choice of therapy. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*, 2014, no. 2, pp. 2-11. (In Russ.)]
6. Нурдина М.С., Купаев В.И. Взаимосвязь уровня IL-17, IL-10 со степенью контроля бронхиальной астмы // Вестник современной клинической медицины, 2017. Т. 10, № 3. С. 35-38. [Nurdina M.S., Kupaev V.I. Correlation between serum IL-17 and IL-10 level and asthma control. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*, 2017, Vol. 10, no. 3, pp. 35-38. (In Russ.)]
7. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Ильенкова Н.А., Коноплева О.С. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 4. С. 453-460. [Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Ilyenkova N.A., Konopleva O.S. Immunological markers of uncontrolled atopic bronchial asthma in children. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 4, pp. 453-460. (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-2017-4-453-460.
8. Титова Н.Д., Новикова В.И. Оценка иммунокорректирующего эффекта глюкозаминил-мурамилпептида при бронхиальной астме у детей // Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2017. № 1. С. 31-36. [Titova N.D., Novikova V.I. Characteristics of the immunocorrecting effect of glucosamine-muramylpeptide in cases of bronchial asthma in children. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology*, 2017, no. 1, pp. 31-36. (In Russ.)]
9. Akbari O., Stock P., Meyer E., Kronenberg M., Sidobre S., Nakayama T., Taniguchi M., Grusby M.J., DeKruyff R.H., Umetsu D.T. Essential role of NKT cells producing IL-4 and IL-13 in the development of allergen-induced airway hyperreactivity. *Nature Med.*, 2003, Vol. 9, no. 5, pp. 582-588.
10. Becerra-Díaz M., Wills-Karp M., Heller N.M. New perspectives on the regulation of type II inflammation in asthma. *F1000Res*, 2017, Vol. 6, p. 1014.
11. Cheung P.F.Y., Wong C.K., Lam C.W.K. Molecular mechanisms of cytokine and chemokine release from eosinophils activated by IL-17A, IL-17F, and IL-23: implication for Th17 lymphocytes-mediated allergic inflammation. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 180, no. 8, pp. 5625-5635.
12. Choy D.F., Hart K.M., Borthwick L.A., Shikotra A., Nagarkar D.R., Siddiqui S., Jia G., Ohri C.M., Doran E., Vannella K.M., Butler C.A., Hargadon B., Sciruba J.C., Gieseck R.L., Thompson R.W., White S., Abbas A.R., Jackman J., Wu L.C., Egen J.G., Heaney L.G., Ramalingam T.R., Arron J.R., Wynn T.A., Bradding P. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci. Transl. Med.*, 2015, Vol. 7, no. 301, 301ra129. doi: 10.1126/scitranslmed.aab3142.
13. Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Romagnani S., Annunziato F. Th17 cells: new players in asthma pathogenesis. *Allergy*, 2011, Vol. 66, no. 8, pp. 989-998.
14. Gao H., Ying S., Dai Y. Pathological roles of neutrophil-mediated inflammation in asthma and its potential for therapy as a target. *J. Immunol. Res.*, 2017, Vol. 2017, 3743048. doi: 10.1155/2017/3743048.
15. Hall S.L., Baker T., Lajoie S., Richgels P.K., Yang Y., McAlees J.W., van Lier A., Wills-Karp M., Sivaprasad U., Acciani T.H., LeCras T.D., Myers J.B., Kovacic M.B., Lewkowich I.P. IL-17A enhances IL-13 activity by enhancing IL-13-induced signal transducer and activator of transcription 6 activation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 139, no. 2, pp. 462-471.
16. 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. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 134, no. 5, pp. 1175-1186.
17. Isogai S., Athviraham A., Fraser R.S., Taha R., Hamid Q., Martin J.G. Interferon-gamma-dependent inhibition of late allergic airway responses and eosinophilia by CD8⁺ gammadelta T cells. *Immunology*, 2007, Vol. 122, no. 2, pp. 230-238.
18. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2016. [Electronic resource]. Access mode: www.ginasthma.org.
19. Kalinina E., Karaman Yu., Vitkina T., Lobanova E., Novgorodtseva T., Antonyuk M., Gvozdenko T., Knyshova V., Nazarenko A. The mechanisms of the regulation of immune response in patients with

comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Can. Respir. J.*, 2016, Vol. 2016, 4503267. doi: 10.1155/2016/4503267.

20. Krug N., Madden J., Redington A.E., Lackie P., Djukanovic R., Schauer U., Holgate S.T., Frew A.J., Howarth P.H. T-cell cytokine profile evaluated at the single cell level in BAL and blood in allergic asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1996, Vol. 14, pp. 319-326.

21. Lee Y.C. Synergistic effect of various regulatory factors in Th1/Th2 balance; immunotherapeutic approaches in asthma. *Int. J. Biomed. Sci.*, 2008, Vol. 4, no. 1, pp. 8-13.

22. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B., Björner L., Casale T.B., Custovic A., Lemanske R.F.Jr, Wardlaw A.J., Wenzel S.E., Greenberger P.A. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 127, no. 2, pp. 355-360.

23. Moldaver D.M., Larche M., Rudulier C.D. An update on lymphocyte subtypes in asthma and airway disease. *Chest*, 2017, Vol. 151, no. 5, pp. 1122-1130.

24. Newcomb D.C., Peebles R.S. Th17-mediated inflammation in asthma. *Curr. Opin. Immunol.*, 2013, Vol. 25, pp. 755-776.

25. Porter P.C., Roberts L., Fields A., Knight M., Qian Y., Delclos G., Han S., Kheradmand F., Corry D. Necessary and sufficient role for helper T cells to prevent fungal dissemination in allergic lung disease. *Infect. Immun.*, 2011, Vol. 79, no. 11, pp. 4459-4471.

26. Raundhal M., Morse C., Khare A., Oriss T.B., Milosevic J., Trudeau J., Huff R., Pilewski J., Holguin F., Kolls J., Wenzel S., Ray P., Ray A. High IFN- γ and low SLPI mark severe asthma in mice and humans. *J. Clin. Invest.*, 2015, Vol. 125, no. 8, pp. 3037-3050.

27. Reisinger J., Triendl A., Kuchler E., Bohle B., Krauth M.T., Rauter I., Valent P., Koenige F., Valenta R., Niederberger V. IFN- γ -enhanced allergen penetration across respiratory epithelium augments allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2005, Vol. 115, no. 5, pp. 973-981.

28. Robinson D., Humbert M., Buhl R., Cruz A.A., Inoue H., Korom S., Hanania N.A., Nair P. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin. Exp. Allergy*, 2017, Vol. 47, no. 2, pp. 161-175.

29. Singh A. K., Stock P., Akbari O. Role of PD-L1 and PD-L2 in allergic diseases and asthma. *Allergy*, 2011, Vol. 66, no. 2, pp. 155-162.

30. Veremchuk L.V., Yankova V.I., Vitkina T.I., Nazarenko A.V., Golokhvast K.S. Urban air pollution, climate and its impact on asthma morbidity. *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, 2016, Vol. 6, no. 1, pp. 76-79.

31. Wang Y.H., Voo K.S., Liu B., Chen C.Y., Uygungil B., Spoede W., Bernstein J.A., Huston D.P., Liu Y.J. A novel subset of CD4(+) T(H)2 memory/effector cells that produce inflammatory IL-17 cytokine and promote the exacerbation of chronic allergic asthma. *J. Exp. Med.*, 2010, Vol. 207, no. 11, pp. 2479-2491.

32. Yssel H., Groux H. Characterization of T cell subpopulations involved in the pathogenesis of asthma and allergic diseases. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2000, Vol. 121, pp. 10-18.

Авторы:

Виткина Т.И. — д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории 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., профессор, заместитель директора по научно-исследовательской работе, 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., директор ООО «Мой доктор», г. Владивосток, Россия

Лобанова Е.Г. — к.м.н., врач-иммунолог ООО «Мой доктор», г. Владивосток, Россия

Антонюк М.В. — д.м.н., профессор, 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

Authors:

Vitkina T.I., PhD, MD (Biology), Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch, Far Eastern Scientific Center of Respiration Physiology and Pathology, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, Russian Federation

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

Kalinina E.P., PhD, MD (Medicine), Director, Moy Doctor LLC, Vladivostok, Russian Federation

Lobanova E.G., PhD (Medicine), Clinical Immunologist, Moy Doctor LLC, Vladivostok, Russian Federation

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

Поступила 20.08.2018

Отправлена на доработку 19.09.2018

Принята к печати 19.10.2018

Received 20.08.2018

Revision received 19.09.2018

Accepted 19.10.2018