

# ОЦЕНКА ИММУННОГО СТАТУСА И ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ И СМЕЩАННОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Зурочка А.В.<sup>1</sup>, Дворчик Е.Е.<sup>2</sup>, Квятковская С.В.<sup>2</sup>,  
Шестакова Е.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Самостоятельный курс клинической лабораторной диагностики ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава, г. Челябинск

<sup>2</sup> Клиника ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава, г. Челябинск

**Резюме.** Нами было проведено иммунофенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии и исследование спонтанной и индуцированной стандартными митогенами продукции цитокинов IFN $\gamma$ , IL-4, IL-1 $\beta$  и IL-10 у больных атопической и смешанной бронхиальной астмой. Выявлены во многом однотипные изменения параметров лимфоцитов, однако при смешанной бронхиальной астме более выражен дисбаланс клеток иммунной системы. Выявлены однотипные изменения в продукции цитокинов: снижение продукции IFN $\gamma$  и IL-1 $\beta$  при увеличении IL-4 и IL-10. У больных атопической и смешанной бронхиальной астмой в фазе обострения эти изменения более значимы. Кроме того, IL-10 в большей степени подавляет IFN $\gamma$  по сравнению с IL-4, что способствует выраженному преобладанию Th2-типа иммунного ответа.

**Ключевые слова:** лимфоциты, цитокины, иммунный статус, бронхиальная астма.

*Zurochka A.V., Dvorchik E.E., Kvyatkovskaya S.V., Shestakova E.V.*

## INVESTIGATION OF IMMUNE STATUS AND PRODUCTION CYTOKINE IN THE PATIENTS WITH ATOPIC AND MIXED-TYPE BRONCHIAL ASTHMA

**Abstract.** We have performed immunophenotyping of lymphocytes, employing a flow cytometry approach, along with evaluation of spontaneous or mitogen-induced production of cytokines (IFN $\gamma$ , IL-4, IL-1 $\beta$ , IL-10), in the patients with atopic and bacterial (mixed-type) bronchial asthma. We have detected mostly similar changes in lymphocyte parameters. However, among the patients with bacterial asthma, an imbalance of immune cells was more pronounced. Some common alterations of cytokine production were found, i.e., a decrease in IFN $\gamma$  and IL-1 $\beta$  production, along with increased IL-4 and IL-10. These changes were more significant in the subjects being in acute phase of either atopic, or bacterial asthma. Moreover, IL-10 suppressed IFN $\gamma$  to higher degree, than IL-4, thus favoring distinct predominance of Th2-type immune response. (*Med. Immunol.*, vol. 11, N 2-3, pp 279-286)

## Введение

Результаты изучения распространенности аллергических заболеваний в разных странах свидетельствуют о том, что в настоящее время эти болезни поражают от 20 до 40% населения [10]. Из аллергических заболеваний наиболее часто в клинической практике встречаются

атопические болезни. В настоящее время под атопией понимают генетически детерминированную способность к продукции IgE к наиболее распространенным (обычно поступающим ингаляционно) аллергенам [14]. К атопическим заболеваниям относят атопическую бронхиальную астму (БА), поллиноз, аллергический ринит и атопический дерматит, которые имеют наиболее важное медико-социальное значение [2, 14]. Многие причины дальнейшего роста этих заболеваний в настоящее время остаются невыясненными, при этом можно отметить, что независимо от механизма, лежащего в основе роста

### Адрес для переписки:

Дворчик Елена Евгеньевна,  
Клиника ГОУ ВПО ЧелГМА Росздрава  
454138, г. Челябинск, ул. Ворошилова, 23-38.  
E-mail: elena\_dvorchik@mail.ru

распространенности аллергического заболевания, представления об аллергии постоянно изменяются [3, 6, 8, 9, 12, 17, 18]. В России, несмотря на то, что официальная медицинская статистика свидетельствует об относительно невысокой распространенности БА, отмечаются наиболее высокие показатели по инвалидности, временной нетрудоспособности и числу госпитализаций на одного больного [5]. При этом отмечается существенная гиподиагностика БА не только в отдельных клинических ситуациях, но и на популяционном уровне. В отличие от статистической отчетности, эпидемиологические исследования показывают преобладание легких форм (70%) БА (интермиттирующего и легкого персистирующего течения), диагностика которых является одной из важнейших проблем аллергологии и пульмонологии [1, 4].

## Материалы и методы

Нами было проведено обследование 30 условно здоровых лиц и 135 больных atopической и смешанной (сочетание atopического и инфекционно-зависимого клинико-патогенетического варианта) БА интермиттирующего и легкого персистирующего течения в фазы обострения или ремиссии. На момент обследования из 77 больных atopической БА 29 человек находились в стадии обострения, а 48 — в стадии клинической ремиссии. Среди 58 больных смешанной БА 32 человека находились в стадии обострения и 26 человек в стадии ремиссии.

Общий анализ крови проводился на гематологическом анализаторе LH 500 фирмы Beckman Coulter, США. Исследование иммунофенотипирования лимфоцитов проводилось методом проточной цитометрии с использованием прямой иммунофлуоресценции цельной периферической крови и «безотмывочной» технологии. Тест основан на способности специфических моноклональных антител связываться с дискретными антигенными детерминантами, экспрессированными на поверхности лейкоцитов. В процессе инкубации образца с реагентом происходит специфическое окрашивание. После этого эритроциты удаляются путем лизирования с использованием лизирующего комплекта реагентов Immuno-Prep™ на автоматической станции пробоподготовки Q-Prep™, а клетки белой крови анализируются на проточном цитометре с использованием лимфоцитарных гейтов. Непосредственно для окрашивания были использованы двухпараметрические реагенты линии IO Test: CD3-FITC/CD19-PE, CD3-FITC/CD4-PE,

CD3-FITC/CD8-PE, CD3-FITC/CD(16+56)-PE, CD3-FITC/CD25-PE, CD3-FITC/HLA-DR-PE фирмы Beckman Coulter, США. Готовый образец анализировали на лазерном проточном цитометре Epics™ XL™ фирмы Beckman Coulter, США, с использованием гомогенного гейтирования по показателям светорассеяния и проведением аналитического контроля качества с учетом следующих контрольных показателей: «репликаты Т-клеток» и «сумма Т-клеток». Также для контроля правильности исследования ежедневно использовался контрольный материал Immuno-Trol™, приготовленный на основе стабилизированных эритроцитов и лейкоцитов, и подсчитывался коэффициент вариации.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0», достоверность различий показателей оценивалась по U-критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони при множественном сравнении.

## Результаты и обсуждение

При оценке лейкограммы у больных atopической БА в стадии клинической ремиссии по сравнению с группой условно здоровых лиц мы выявили достоверно значимое повышение общего количества лейкоцитов, при этом было повышено абсолютное и относительное количество гранулоцитов за счет увеличения содержания сегментоядерных нейтрофилов и эозинофилов, а также снижено относительное число лимфоцитов с сохранением абсолютных значений за счет высокого лейкоцитоза и повышено абсолютное количество моноцитов при неизменном относительном содержании по той же причине.

У больных atopической БА в стадии обострения процесса по сравнению с группой условно здоровых лиц мы также выявили повышение общего количества лейкоцитов в периферической крови, повышение абсолютного и относительного числа гранулоцитов за счет увеличения содержания палочкоядерных нейтрофилов и резко повышенного числа эозинофилов, а также снижение относительного числа лимфоцитов с сохранением абсолютных значений за счет высокого лейкоцитоза и повышение абсолютного количества моноцитов при неизменном относительном их содержании.

При сравнении показателей лейкограммы пациентов atopической БА в стадии обострения с показателями больных в стадии клинической ремиссии процесса, мы выявили достоверно значимое, более чем двукратное увеличение числа

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНОФЕНОТИПИРОВАНИЯ ЛИМФОЦИТОВ БОЛЬНЫХ БА В ФАЗЫ РЕМИССИИ И ОБОСТРЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Показатели обследованных лиц	Стат. показатели	Условно здоровые лица	БА атопическая, ремиссия	БА атопическая, обострение	БА смешанная, ремиссия	БА смешанная, обострение
		n = 30	n = 48	n = 29	n = 26	n = 32
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> , %	M±m	72,06±1,36	70,69±0,89	70,97±1,53	69,74±2,39	68,61±1,83
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> , абс.	M±m	1510,47±53,59	1682,17±100,9	1597,31±176,65	1298,77±115,47	1296,81±123,3
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %	M±m	44,54±1,04	46,61±0,9	53,39±1,65***	30,32±1,21*	40,73±1,35
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , абс.	M±m	933,6±37,46	1107,92±65,39	1237,41±146,96	584,54±55,49*	772,88±74,77**
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %	M±m	16,4±1,22	21,08±0,46	14,08±0,55***	37,87±2,1*	24,69±0,96
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , абс.	M±m	530,87±33,0	505,25±33,66	315,28±34,13***	724,23±71,15	470,56±49,1**
CD4/CD8	M±m	1,89±0,10	2,25±0,05	3,96±0,19***	0,84±0,03*	1,68±0,06**
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	M±m	2,32±0,32	2,34±0,57	1,88±0,53	4,22±0,54	1,93±0,3**
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , абс.	M±m	47,53±7,04	58,27±17,2	48,38±22,64	77,85±10,07	35,69±7,03**
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %	M±m	12,33±1,23	6,9±0,6*	8,66±1,29	12,98±2,06	11,08±1,25
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , абс.	M±m	262,33±29,54	144,73±11,6*	161,52±20,07	220,08±30,29	184,5±21,12
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> , %	M±m	13,04±0,79	16,77±0,85*	15,99±1,44	12,36±0,71	13,68±1,2
CD3 <sup>+</sup> CD19 <sup>+</sup> , абс.	M±m	279,8±21,58	408,81±34,54	384,28±57,22	228,62±21,42	238,47±22,64
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , %	M±m	5,05±0,63	2,98±0,24*	3,51±0,37	2,79±0,3*	2,62±0,24*
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , абс.	M±m	111,33±17,87	70,46±7,57	74,03±10,42	57,23±10,34*	47,38±6,28*
CD3 <sup>+</sup> HLA DR <sup>+</sup> , %	M±m	3,01±0,37	1,12±0,12*	1,23±0,23*	1,88±0,29	0,96±0,11*
CD3 <sup>+</sup> HLA DR <sup>+</sup> , абс.	M±m	61,0±7,14	24,09±2,89*	23,14±4,06	30,13±4,65	16,59±1,64*

**Примечания.** Достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой по U-критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,025$  при повторном сравнении с группой в фазе ремиссии.

эозинофилов в стадию обострения. Вероятно, данное изменение числа эозинофилов связано с их ролью в формировании аллергического воспаления [7].

У больных смешанной БА в стадию ремиссии по сравнению с группой условно здоровых лиц мы также обнаружили высокое общее количе-

ство лейкоцитов, увеличение абсолютного и относительного количества гранулоцитов за счет преобладания сегментоядерных нейтрофилов, что свидетельствует о наличии длительно текущего воспалительного процесса у данных пациентов, сопровождающегося ростом количества зрелых форм, вероятно, вследствие ускорения их

созревания. Кроме того, отмечено снижение относительного числа моноцитов и лимфоцитов при неизменном абсолютном количестве этих клеток за счет высокого лейкоцитоза.

У больных смешанной БА в фазе обострения по сравнению с условно здоровыми лицами мы выявили увеличение абсолютного и относительного содержания гранулоцитов за счет преобладания эозинофилов и сегментоядерных нейтрофилов и снижение относительного числа лимфоцитов.

При сравнении группы пациентов, больных смешанной БА в фазе обострения, с больными смешанной БА в стадию клинической ремиссии мы выявили более высокое относительное количество лимфоцитов и сниженное количество сегментоядерных нейтрофилов.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных как атопической, так и смешанной БА наблюдаются идентичные тенденции изменения формулы крови, которые проявляются в увеличении абсолютного и относительного количества гранулоцитов, преимущественно за счет сегментоядерных нейтрофилов и эозинофилов, снижении относительного количества лимфоцитов при неизменных абсолютных цифрах за счет высокого лейкоцитоза и не несут признаков значительных отличий в стадию обострения от стадии клинической ремиссии заболевания.

Исследование иммунофенотипирования лимфоцитов методом проточной цитометрии мы начали с изучения данных параметров у условно здоровых лиц, проживающих в экологических условиях города Челябинска (табл. 1). Результаты анализа свидетельствуют о близости полученных нами среднестатистических параметров субпопуляционного состава лимфоцитов к российским [11] и зарубежным [15, 18, 19] данным.

При оценке иммунофенотипирования лимфоцитов у больных атопической БА в стадию ремиссии по сравнению с условно здоровыми лицами мы не выявили различий в относительном и абсолютном количестве как Т-лимфоцитов в целом, так и основных их субпопуляций. При этом отмечалось достоверное увеличение относительного количества В-лимфоцитов ( $CD3^+CD19^+$ ). В то же время при оценке функциональных рецепторов клеток было выявлено снижение абсолютных значений маркеров ранней ( $CD3^+CD25^+$ ), а также абсолютных и относительных цифр поздней активации ( $CD3^+HLA-DR^+$ ) Т-клеток. Кроме того, следует отметить снижение абсолютного и относительного количества NK ( $CD3^-16^+56^+$ ) клеток.

При обострении атопической БА по сравнению с группой контроля различий в количестве

Т-клеток в целом также выявлено не было, однако, отклонения внутри популяции оказались значительными, а именно увеличение относительного содержания Т-хелперов при одновременном значительном снижении абсолютного и относительного количества Т-цитотоксических клеток, что обусловило двукратное увеличение коэффициента  $CD4^+/CD8^+$  по сравнению как с больными в стадию ремиссии, так и с условно здоровыми лицами. Кроме того, у этой группы также следует отметить снижение относительного количества маркеров поздней активации ( $CD3^+HLA-DR^+$ ) Т-лимфоцитов.

У больных смешанной БА в стадию ремиссии по сравнению с условно здоровыми лицами, несмотря на отсутствие отличий в общем количестве Т-клеток, отмечено значительное снижение абсолютного и относительного числа Т-хелперов ( $CD3^+CD4^+$ ), резкое увеличение относительного количества Т-цитотоксических ( $CD3^+CD8^+$ ) лимфоцитов, за счет чего произошло более чем двукратное снижение соотношения  $CD4^+/CD8^+$ , что свидетельствует о формировании дисбаланса клеток иммунной системы с истощением функциональных резервов Т-хелперов, о чем свидетельствует и снижение абсолютного и относительного количества маркеров ранней активации ( $CD3^+CD25^+$ ) Т-лимфоцитов.

У больных смешанной БА в стадию обострения по сравнению с условно здоровыми лицами мы выявили только значительное снижение абсолютных и относительных значений маркеров ранней ( $CD3^+CD25^+$ ) и поздней ( $CD3^+HLA-DR^+$ ) активации. При сравнении же с группой пациентов, находящихся в стадии клинической ремиссии, мы обнаружили достоверно значимое повышение абсолютного количества Т-хелперов на фоне снижения абсолютных чисел Т-цитотоксических лимфоцитов. Несмотря на статистически незначимые однонаправленные изменения относительных показателей названных клеток, соотношение  $CD4^+/CD8^+$  оказалось достоверно повышено на фоне снижения абсолютного и относительного количества TNK ( $CD3^+CD16^+CD56^+$ ), что характеризует активацию иммунной системы в стадию обострения смешанной БА, однако не достигающую ожидаемого уровня, что свидетельствует о сохранении выраженного дисбаланса клеток иммунной системы у данных лиц в период обострения заболевания.

Таким образом, при изучении иммунофенотипирования лимфоцитов у больных атопической и смешанной БА в фазы обострения и клинической ремиссии заболевания мы выявили во мно-

гом однотипные изменения параметров лимфоцитов, в то же время при смешанной БА в фазе обострения имеются более значимые изменения активационных рецепторов лимфоцитов как по сравнению с условно здоровыми лицами, так и по сравнению со стадией ремиссии, что проявлялось в более выраженном дисбалансе клеток иммунной системы. Данные изменения, возможно, связаны с наличием у таких пациентов, помимо аллергического, инфекционного синдрома иммунопатологии. Кроме того, у больных атопической БА отмечалось повышение относительного количества В-лимфоцитов, в то время как у больных смешанной БА этот показатель оставался неизменным по сравнению с условно здоровыми лицами.

Формирование аллергического процесса тесно связано с нарушениями в системе регуляции, связанной с девиацией иммунного ответа. Развитие аллергических реакций немедленного или замедленного типа зависит соответственно от преимущественной дифференцировки Th2 или Th1, которые продуцируют разные спектры цитокинов и проявляют разную чувствительность к действию цитокинов. Поэтому важно было оценить изменения цитокинового статуса у условно здоровых лиц и у больных атопической и смешанной БА в обострение и клиническую ремиссию заболевания с целью оценки адекватности функционирования систем регуляции иммунного ответа.

При оценке содержания провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  у больных атопической и смешанной БА, независимо от стадии заболевания, по сравнению с условно здоровыми лицами мы выявили однонаправленную тенденцию к снижению как спонтанной, так и индуцированной ФГА и ЛПС продукции вышеназванного цитокина, однако достоверно значимым снижением становится только у больных смешанной БА в стадии ремиссии, что вполне ожидаемо и соответствует данным литературы о снижении у больных с атопией способности мононуклеаров клеток крови к спонтанной и индуцированной стандартными индукторами (ЛПС) продукции IL-1 $\beta$  [16], являющегося основным цитокином, участвующим в запуске иммунного ответа и стимулирующим фагоцитарную активность клеток [13].

Кроме того, мы изучили коэффициенты соотношения ФГА- и ЛПС-индуцированной к спонтанной продукции указанного цитокина. Предполагается, что спонтанная продукция свидетельствует о том, что клетки уже активированы *in vivo*, а индуцированная позволяет оценить потенциальные возможности активации клеток. Статистически значимых отличий в коэффици-

ентах соотношения содержания IL-1 $\beta$  у больных атопической и смешанной БА по сравнению с условно здоровыми лицами выявлено не было, что свидетельствует о сохранности механизмов активации основных продуцентов указанного цитокина.

При оценке содержания IFN $\gamma$  мы также выявили однонаправленную тенденцию к снижению как спонтанной, так и индуцированной ФГА- и ЛПС-продукции вышеназванного цитокина у больных атопической и смешанной БА, независимо от стадии заболевания, по сравнению с условно здоровыми лицами. Достоверно значимым падением ФГА-индуцированной продукции становится у больных смешанной БА в стадию ремиссии, ЛПС-индуцированной — у больных атопической и смешанной БА в стадию обострения. Кроме того, у больных смешанной БА в стадию обострения наблюдалось более чем двукратное достоверно значимое снижение спонтанной продукции по сравнению с ремиссией данного процесса, что обусловило резкое возрастание индекса ФГА-индуцированной/спонтанной продукции у этой группы пациентов. При этом данный индекс у больных смешанной БА в стадию клинической ремиссии был достоверно снижен за счет резко сниженной ФГА-индуцированной продукции. Индекс соотношения ЛПС-индуцированной/спонтанной продукции IFN $\gamma$  был достоверно снижен во всех обследованных группах больных за счет резкого падения ЛПС-индуцированной продукции, описанного выше, что свидетельствует о сдвиге в сторону преобладания Th2-ответа, при этом недостаточность Th1/IFN $\gamma$ -ответа нередко является результатом дефекта макрофагов, не способных продуцировать цитокины, необходимые для запуска этого ответа [7].

При оценке содержания IL-4 мы выявили достоверно значимое, более чем двукратное повышение как спонтанной, так и индуцированной ФГА- и ЛПС-продукции данного цитокина во всех изученных группах пациентов по сравнению с условно здоровыми лицами, однако различий между стадиями обострения и ремиссии БА получено не было. Гиперпродукция IL-4 также свидетельствует о сдвиге в сторону преобладания Th2-ответа, что характерно при наличии атопии [7]. При этом отмечается тенденция к снижению индексов соотношения ФГА- и ЛПС-индуцированной к спонтанной продукции названного цитокина, что, возможно, связано с некоторым истощением резервных возможностей активации основных продуцентов IL-4 или его предшествующим синтезом и секрецией.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ СООТНОШЕНИЙ СПОНТАННОЙ И ИНДУЦИРОВАННОЙ ПРОДУКЦИИ ИНФГ К IL-4 И ИНФГ, ИЛ4 К ИЛ10 У БОЛЬНЫХ БА В ФАЗЫ РЕМИССИИ И ОБОСТРЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Показатели обследованных лиц	Стат. Показатели	Условно здоровые лица	БА atopическая, ремиссия	БА atopическая, обострение	БА смешанная, ремиссия	БА смешанная, обострение
		n = 18	n = 16	n = 24	n = 26	n = 26
ИД (сп. IFN $\gamma$ / IL-4)	M $\pm$ m	44,69 $\pm$ 12,91	11,42 $\pm$ 1,21	7,2 $\pm$ 0,83	13,47 $\pm$ 2,55	5,71 $\pm$ 0,91*
ИД (ФГА и IFN $\gamma$ / IL-4)	M $\pm$ m	583,18 $\pm$ 97,80	95,31 $\pm$ 14,62*	76,11 $\pm$ 9,76*	64,56 $\pm$ 5,69*	103,57 $\pm$ 14,35*
ИД (ЛПС и IFN $\gamma$ / IL-4)	M $\pm$ m	203,78 $\pm$ 78,26	14,27 $\pm$ 2,29*	11,58 $\pm$ 1,52*	13,74 $\pm$ 3,32*	1,99 $\pm$ 0,38***
ИП/А (сп. IFN $\gamma$ / IL-10)	M $\pm$ m	22,82 $\pm$ 4,99	9,57 $\pm$ 2,16	2,49 $\pm$ 0,23***	6,61 $\pm$ 1,54	2,95 $\pm$ 0,51***
ИП/А (ФГА и IFN $\gamma$ / IL-10)	M $\pm$ m	298,81 $\pm$ 45,76	265,08 $\pm$ 56,88	40,93 $\pm$ 5,65*	39,81 $\pm$ 4,92*	50,56 $\pm$ 5,25*
ИП/А (ЛПС и IFN $\gamma$ / IL-10)	M $\pm$ m	74,19 $\pm$ 17,23	17,26 $\pm$ 5,96*	4,46 $\pm$ 0,67***	18,93 $\pm$ 4,15*	3,30 $\pm$ 0,52***
ИП/А (сп. IL-4 / IL-10)	M $\pm$ m	0,99 $\pm$ 0,24	2,02 $\pm$ 0,50	0,41 $\pm$ 0,05**	0,68 $\pm$ 0,14	0,49 $\pm$ 0,07
ИП/А (ФГА и IL-4 / IL-10)	M $\pm$ m	0,78 $\pm$ 0,15	2,17 $\pm$ 0,51	0,48 $\pm$ 0,06	0,98 $\pm$ 0,19	0,50 $\pm$ 0,08**
ИП/А (ЛПС и IL-4 / IL-10)	M $\pm$ m	1,24 $\pm$ 0,28	1,9 $\pm$ 0,42	0,52 $\pm$ 0,04	0,75 $\pm$ 0,12	0,47 $\pm$ 0,07**

**Примечания.** Достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой по U-критерию Манна–Уитни с поправкой Бонферрони: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,025$  при повторном сравнении с группой в фазе ремиссии.

При оценке содержания противовоспалительного цитокина IL-10 мы выявили достоверно значимое, более чем двукратное повышение как спонтанной, так и индуцированной ФГА- и ЛПС-продукции во всех изученных группах пациентов по сравнению с условно здоровыми лицами, при этом у больных atopической БА в стадию обострения данные показатели были достоверно выше, чем в стадию ремиссии заболевания.

Таким образом, депрессивный цитокин IL-10 у больных atopической и смешанной БА в фазу обострения значительно растет, особенно его спонтанный уровень продукции, что свидетельствует о включении механизмов обратной связи ограничения воспалительного процесса.

При проведении анализа соотношений показателей спонтанной и индуцированной продукции IFN $\gamma$  к IL-4, а также IFN $\gamma$  и IL-4 к IL-10 мы выявили следующие изменения: у больных atopической БА коэффициент соотношения уровней IFN $\gamma$  и IL-4, характеризующий Th1/Th2-девиацию иммунного ответа, по сравнению с контрольной группой был снижен как при спонтанной продукции, так и при индуцированной продукции,

но статистическая значимость снижения этого соотношения имела место в случаях стимуляции ФГА и ЛПС, независимо от фазы заболевания, что свидетельствует о выраженной направленности иммунного ответа по Th2-типу.

Соотношение IFN $\gamma$  к IL-10 у больных atopической БА в фазе клинической ремиссии по сравнению с условно здоровыми лицами достоверно снижено при индукции ЛПС, а у больных atopической БА в фазе обострения этот коэффициент снижен и при спонтанной, и при индуцированной продукции как по сравнению с условно здоровыми лицами, так и с больными в фазе ремиссии, что свидетельствует о подавлении Th1-иммунного ответа.

Коэффициент соотношения продукции IL-4 к IL-10 достоверно снижен только при спонтанной продукции у больных atopической БА в фазе обострения по сравнению с больными в фазе ремиссии.

У больных смешанной БА в фазе клинической ремиссии по сравнению с условно здоровыми лицами коэффициент соотношения уровней IFN $\gamma$  и IL-4, характеризующий Th1/Th2-девиацию иммунного ответа, был снижен при индуцированной

продукции, а в фазе обострения — как при спонтанной, так и при индуцированной продукции по сравнению с контрольной группой, а также при ЛПС-индуцированной продукции по сравнению с больными в фазе ремиссии, что свидетельствует о более выраженном преобладании Th2-типа иммунного ответа и при обострении смешанной БА.

Соотношение  $IFN\gamma$  к IL-10 у больных смешанной БА в фазе клинической ремиссии по сравнению с группой контроля достоверно снижено при индукции ФГА и ЛПС, а у больных смешанной БА в фазе обострения этот коэффициент снижен и при спонтанной, и при индуцированной продукции по сравнению с условно здоровыми лицами, а спонтанной и ЛПС-индуцированной продукции также по сравнению с больными в фазе клинической ремиссии, что свидетельствует как о подавлении Th1-иммунного ответа, так и о включении противовоспалительных механизмов, особенно выраженных при обострении заболевания.

Коэффициент соотношения продукции IL-4 к IL-10 достоверно снижен только при индуцированной продукции у больных смешанной БА в фазе обострения по сравнению с больными в фазе ремиссии.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у больных atopической и смешанной БА, независимо от фазы заболевания, отмечаются однотипные изменения в продукции как провоспалительных и противовоспалительных, так и основных регуляторных цитокинов IL-4 и  $IFN\gamma$ , отвечающих за девиацию Th1/Th2-иммунного ответа, а именно снижение продукции IL-1 $\beta$  и  $IFN\gamma$  при увеличении продукции IL-4 и IL-10. При этом у больных и atopической, и смешанной БА в фазе обострения эти изменения более значимы, что свидетельствует о выраженной направленности иммунного ответа по Th2-типу, имеющейся даже в ремиссию заболевания. Особенно хотелось бы обратить внимание на тот факт, что IL-10 в большей степени подавляет продукцию  $IFN\gamma$  по сравнению с IL-4, что способствует преобладанию Th2-типа иммунного ответа у больных atopической и смешанной БА.

## Список литературы

1. Горячкина Л.А. Особенности функциональной диагностики бронхиальной астмы у лиц призывного возраста // Аллергология. — 2002. — № 2. — С. 21-26.

2. Гущин И.С. Достижения в лечении аллергических заболеваний дыхательного тракта // Аллергия, астма и клиническая иммунология. — М., 1998. — С. 5-32.

3. Гущин И.С. О физиологическом смысле аллергической реакции // Иммунология. — 2001. — № 3. — С. 16-18.

4. Емельянов А.В. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга // Аллергология. — 2002. — № 2. — С. 10-16.

5. Клеменов А.В. Диагностика и лечение бронхиальной астмы. — Нижний Новгород: Издательство НГМА, 1999. — 65 с.

6. Пыцкий В.И. Анализ позиции специальной комиссии Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии по изменению дефиниций основных терминов в аллергологии и классификации аллергических заболеваний // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 333-338.

7. Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. — СПб.: Наука, 2000. — Т. 1-2. — 231 с.

8. Федосеев Г.Б. Общая аллергология: В 2 т. — СПб.: Нормед-Издат, 2001. — 816 с.

9. Федосеев Г.Б. Частная аллергология: В 2 т. — СПб.: Нормед-Издат, 2001. — 464 с.

10. Хаитов Р.М. Оценка иммунного статуса в норме и патологии // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 4-6.

11. Хайдуков С.В. Вопросы современной проточной цитометрии. Клиническое применение. — Челябинск, 2008. — 195 с.

12. Цинкернагель Р.М. Избранные статьи. — Екатеринбург. — 2003. — 122 с.

13. Ярилин А.А. Основы иммунологии: Учебник. — М.: Медицина, 1999. — 608 с.

14. Aas, K. Epidemiology: prevalence of allergic disease / K. Aas, N. Aberg, C. Bachert et al. // European Allergy White Paper. — Brussels. — 1997. — P. 14-47.

15. Comans-Bitter W.M. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. Reference values for lymphocyte subpopulations // J. Pediatr. — 1997. — Vol. 130, N 3. — P. 388-393.

16. Dinarello C. The role of interleukin-1 in disease // N. Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 328. — P. 106-115.

17. Johanson S.G.O. A revised nomenclature for allergy- A condition version of the EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force / S.G.O. Johanson // Allergy. Clin. Immunol. Intern. — 2002. — Vol. 14, N 6. — P. 279.

18. Pope V. Flow Cytometric Analysis of Peripheral Blood Lymphocyte Immunophenotypes in Persons

Infected With Treponema Pallidum // Clin. Diagn. Immunol. — 1994. — Vol. 1, N 1. — P. 121-124.

19. Zidovec Lepej, S. Center for disease control (CDC) flow cytometry panel for human immunodeficiency virus infection allows recognition of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr

virus or Cytomegalovirus // Croat Med. J. — 2003. — Vol. 44. — P. 702-706.

*поступила в редакцию 24.10.2008*

*отправлена на доработку 09.11.2008*

*принята к печати 26.12.2008*