

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ, ФЕНОТИПА И ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ КРОВИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ПЕРИОД ОБОСТРЕНИЯ

Т.В. Борисова¹, С.И. Сокурено¹, А.В. Караулов²

¹ФГБУ Федеральный научно-клинический центр ФМБА России

²Первый Московский Государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Целью настоящей работы было изучение сывороточных концентраций, а также спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-17, и включало в себя сравнительный анализ фенотипических и функциональных особенностей нейтрофилов крови больных бронхиальной астмой в стадии обострения и группы здоровых доноров.

Выявлено, что у больных бронхиальной астмой в стадии обострения отмечаются повышенные концентрации в крови, как про- так и противовоспалительных цитокинов, и достоверное увеличение концентрации CD45+CD66b+CD11b+ лейкоцитов в сравнении со здоровыми донорами, что свидетельствует о значительной активации циркулирующих в крови нейтрофилов. В частности, было установлено, что в сравнении со здоровыми донорами, при бронхиальной астме в стадии обострения концентрация гранулоцитов крови с фенотипом CD45+CD66b+CD11b+ возросла примерно в 2 раза. Кроме того, у больных наблюдается значительное увеличение фагоцитарной активности гранулоцитов системного кровотока.

Выявленные изменения цитокинового профиля сопровождаются увеличением спонтанной продукции медиаторов воспаления, при этом, стимуляция синтеза и секреции цитокинов у больных бронхиальной астмой, в отличие от здоровых доноров, не всегда приводит к повышению их индуцированной продукции.

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитокины, нейтрофилы, фагоцитоз

CHARACTERISTICS OF CYTOKINES, PHENOTIPIC FEATURES AND NEUTROPHILS PHAGOCYTOSIS ACTIVITY IN ASTHMATIC PATIENTS DURING EXACERBATION

Borisova T.V., Sokurenko S.I., Karaulov A.V.

The aim of our study was to measure the level of IL -8, IL-6, IL-4, IL-17 depending on spontaneous or induced release by peripheral blood leukocytes in patients with bronchial asthma exacerbation with comparative analysis of asthmatics' blood neutrophils phenotypic features. The obtained data indicate that the level either pro-inflammatory or anti-inflammatory cytokines was increased in patients with asthma exacerbations and significant increase of concentration of CD45+CD66b+CD11b+ cells in comparing with healthy donors. We determined that during asthma exacerbation the concentration of CD45+, CD66b+, CD11b+ blood granulocytes almost doubled in comparing with healthy donors. Also there is a significant increasing of blood granulocytes' phagocytosis activity. We observed the elevated level of spontaneous production of inflammatory mediators. Moreover, the stimulation of cytokines synthesis and release in patients with asthma does not always lead to increase of induced level of cytokines in contrast to healthy donors.

Key words: bronchial asthma, cytokines, neutrophils, phagocytosis

Бронхиальная астма (БА) является серьезной глобальной проблемой. Люди всех возрастов во всем мире страдают этим хроническим заболеванием дыхательных путей, которое при недостаточно эффективном лечении может значительно ограничивать повседневную жизнь пациентов и даже приводить к смерти. По данным Всемирной Организации Здравоохранения в мире насчитывается около 300 миллионов больных бронхиальной астмой. По оценкам экспертов, от бронхиальной астмы ежегодно умирают 250 000 человек [1]. В последние годы предметом пристального внимания врачей является проблема тяжелого, резистентного к лечению, течения БА, сопровождающегося высокой инвалидизацией и смертностью больных. В результате многочисленных исследований становится очевидным, что тяжелые формы БА имеют отличные от других форм клинические и биологические характеристики и требуют более глубокого изучения. В последние годы развиваются различные направления фенотипирования БА, такие как генетическое, биологическое и клиническое. Выделение фенотипов целесообразно в том случае, когда это приводит к пониманию сути заболевания и дает информацию, необходимую для его лечения и разработки индивидуальных схем терапии. В рамках инновационной медицинской программы "Innovative Medicines Initiative (IMI)" в 2011 году стартовал Европейский проект "Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcome (U-BIOPRED)". Задачей проекта является дальнейшее внедрение результатов высокотехнологичных исследований по изучению биологических маркеров и клинических данных для развития такого направления, как фенотипирование БА во взрослой и педиатрической практике. Биологическое фенотипирование полностью основывается на выявлении доминирующего подтипа воспаления и биологических маркерах (индикаторах), которые присутствуют либо в моноварианте, либо дополняют друг друга. Последние десятилетия ознаменовались существенным прорывом в терапии бронхиальной астмы. Уточнение механизмов хронического воспаления в патогенезе заболевания вместе с появлением высокоэффективных средств терапии позволили разработать клинические рекомендации и терапевтические подходы, которые не только существенно снизили смертность от БА, но и привели к уменьшению количества госпитализаций, выз-

ванных обострением болезни, и существенно повысили качество жизни больных даже с тяжелыми формами заболевания.

При БА происходит перестройка иммунной системы на Th2-ответ, что приводит к избыточной активации В-лимфоцитов, увеличению синтеза и секреции IL-4, IL-5 и развитию Ig E-зависимых реакций, а также снижению продукции IL-2. Как известно, IL-2 является ключевым медиатором Th1-ответа, ассоциированным с активацией макрофагов, пролиферацией Т-лимфоцитов и продукцией IgG, и, кроме того, *in vitro* он способен повышать количество рецепторов к глюкокортикостероидам (ГКС) [2].

Важным при ведении больных гормонозависимой БА является коррекция иммунологических нарушений и повышение резистентности организма к вирусным и бактериальным инфекциям, играющим важную роль в обострении и прогрессировании заболевания, что позволит снизить дозу ГКС и сократить риск системных побочных эффектов.

На данный момент основные методы лечения бронхиальной астмы включают в себя использование ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) в комбинации с β 2-агонистами и ингибиторами рецепторов лейкотриенов, однако, 10% больных оказываются резистентными к традиционной терапии, что требует поиска новых альтернативных методов лечения [3].

Увеличение частоты заболеваемости, утяжеление течения БА и повышение риска возникновения стероидрезистентности связывают с нарушением иммунорегуляции. Важным при ведении больных БА является коррекция иммунологических нарушений и повышение резистентности организма к вирусным и бактериальным инфекциям, играющим важную роль в обострении и прогрессировании заболевания, что позволит в перспективе снизить дозу ГКС и сократить количество обострений заболевания. У больных бронхиальной астмой отмечают разнообразные изменения субпопуляционного состава лимфоцитов. В частности, рядом исследователей обнаружено увеличение экспрессии активационных молекул (HLA-DR, CD25), зависящее от выраженности основных симптомов заболевания. Кроме того, было показано, что один из возможных механизмов, ведущих к развитию аллергических состояний и астмы, заключается в нарушениях функционирования Трег [4]. В модели на мышах было показано, что накопление Трег в легких и дренирующих лим-

фатических узлах коррелирует с прекращением аллергических воспалительных процессов. Многие исследования указывают на существенные изменения содержания натуральных киллеров (НК), их фенотипических и функциональных характеристик при астме. Однако их роль в развитии аллергических реакций и, в частности, атопической бронхиальной астмы до сих пор остается недостаточно исследованной. Данные о характере изменений содержания НК-клеток при астме противоречивы, что, по всей видимости, объясняется различными выборками пациентов.

Целью настоящей работы было изучение сывороточных концентраций, а также спонтанной и индуцированной продукции ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-17, и включало в себя сравнительный анализ фенотипических и функциональных особенностей нейтрофилов крови больных бронхиальной астмой в стадии обострения и группы здоровых доноров.

Материалы и методы

Для определения цитокинового профиля использовали образцы сыворотки крови больных бронхиальной астмой и здоровых доноров.

Определение спонтанной и стимулированной продукции цитокинов клетками крови проводили с использованием наборов реагентов «Цитокин-Стимул-Бест» («Вектор Бест», РФ). В соответствии с инструкцией, цельную кровь разводили в 5 раз, одну часть инкубировали в культуральной среде без добавок (спонтанная продукция цитокинов), а другую – в среде с комплексным митогеном фитогемагглютинин, конканавалин А и липополисахарид (индуцированная продукция цитокинов). Культивирование проводили в CO₂-инкубаторе при 37°C и 4,5% CO₂ в течение 24 ч при встряхивании. Затем образцы центрифугировали 10 мин при 3000 об./мин и отбирали супернатант. Полученные супернатанты и сыворотки хранили при температуре -70°C.

Определение концентрации цитокинов ИЛ-8, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-17 осуществляли с использованием наборов реагентов для ИФА фирмы «Вектор Бест», РФ, в соответствии с инструкцией производителя.

Исследование фенотипа. Использовали антитела к CD45, CD66b, CD11b человека, меченные флюорохромами (Becton Dickinson, USA). После инкубации крови с антителами эритроциты лизировали раствором OptiLyse (Immuno-

tech, France) – соотношение крови и реактива – 1/5, затем клетки отмывали фосфатно-солевым буфером. Фенотип лейкоцитов оценивали методом проточной цитометрии на цитофлюориметре BD Canto II (Becton Dickinson, USA). В каждом образце анализировалось не менее 10000 клеток. Анализ результатов проводили в программе Cyflogic 1.2.1.

Исследование фагоцитарной активности.

Для исследования фагоцитарной активности нейтрофилов к крови, стабилизированной 5% цитратом, добавляли различные чужеродные агенты. В качестве объектов фагоцитоза использовали: гранулы латекса (ПанЭко, РФ) диаметром 1,5 мкм: к 50 мкл суспензии латекса добавляли 150 мкл крови; бактерии *Lactobacillus acidophilus* (*L. acidophilus*): для этого сухой препарат («Наринэ», Фермент, РФ) разводили средой RPMI 1640 (ПанЭко, РФ) и отмывали 2 раза на центрифуге при 3000 об/мин в течение 5 мин, концентрация клеток *L. acidophilus* в конечном растворе составила 16,25 млн в 1 мл, затем к 100 мкл крови добавляли 100 мкл суспензии *L. acidophilus*; одноклеточные дрожжевые грибы *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) – концентрация клеток *S. cerevisiae* в конечном растворе составила 171,1 млн в 1 мл (к 20 мкл суспензии *S. cerevisiae* добавляли 180 мкл крови).

Пробы инкубировали при 37°C на шейкере при 270 об/мин в течение часа, после чего приготавливали мазки крови и окрашивали их по Романовскому-Гимзе. Для оценки фагоцитарной активности проводили микроскопию мазков в проходящем свете с иммерсией. Вычисляли фагоцитарный индекс (ФИ) – процент клеток, осуществляющих захват тестируемых объектов, и фагоцитарное число (ФЧ) – количество частиц, захваченных одним нейтрофилом.

Статистический анализ данных проводили, рассчитывая медианное значение и размах квартилей (25%÷75%) с использованием модуля непараметрической статистики программы Statistica 6.0. Достоверность межгрупповых различий сравниваемых показателей оценивалась по медианному тесту и значению U критерия Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

Полученные в настоящем исследовании данные подтверждают значимость Th2-пути в патогенезе бронхиальной астмы. Об этом свидетельствуют не только высокие уровни проти-

вовоспалительного цитокина ИЛ-4 в крови, но и его повышенная спонтанная и индуцированная продукция у больных бронхиальной астмой в стадии обострения. Наряду с этим установленное повышение сывороточных концентраций и продукции лейкоцитами крови ИЛ-6 свидетельствует о важной роли этого провоспалительного цитокина при обострении бронхиальной астмы.

Таким образом, у пациентов с бронхиальной астмой в период обострения наряду с ИЛ-4 достоверно повышается содержание в крови и продукция лейкоцитами ИЛ-6, что позволяет рассматривать его в качестве маркера воспалительной реакции у данной категории больных. В результате проведенных исследований было установлено, что в крови больных бронхиальной астмой также наблюдается достоверное увеличение концентрации CD45+CD66b+CD11b+ лейкоцитов в сравнении со здоровыми донорами (89,1(69,6-99,6)% и 48,4(41-62,8)%, соответственно). Полученные нами данные свидетельствуют о значительной активации циркулирующих в крови нейтрофилов. В частности, было установлено, что в сравнении со здоровыми донорами при бронхиальной астме в стадии обострения концентрация гранулоцитов крови с фенотипом CD45+CD66b+CD11b+ возрастала примерно в 2 раза. Кроме того, у больных наблюдается значительное увеличение фагоцитарной активности гранулоцитов системного кровотока. Наибольшие изменения реактивности фагоцитов наблюдались после добавления латекса. В сравнении со здоровыми донорами, у больных фагоцитарный индекс (ФИ) увеличился почти в 4 раза (63% и 14% соответственно), а фагоцитарное число в 15,7 раз (47 и 3 гранулы, соответственно). Одновременно при бронхиальной астме значительно увеличивалась способность нейтрофилов к фагоцитозу грамотрицательных бактерий *L. acidophilus* (ФИ у больных был в 4,5 раз выше в сравнении со здоровыми), а также в 2 раза возросло количество гранулоцитов, интернализирующих одноклеточные дрожжевые грибы *S. Cerevisiae* [3].

Исследования цитокинового профиля сыворотки крови больных бронхиальной астмой в период обострения позволили выявить достоверное повышение концентраций как провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 (P равен 0,003; 0,011; 0,011 соответственно), так и противовоспалительного ИЛ-4 (P=0,038), а также амбивалентного ИЛ-17 (P=0,025) (рис.1).

При этом в крови здоровых доноров отмечались только следовые недетектируемые количества провоспалительных цитокинов, тогда как у больных концентрация соответствующих медиаторов повышалась до 74-94 пг/мл (рис.1).

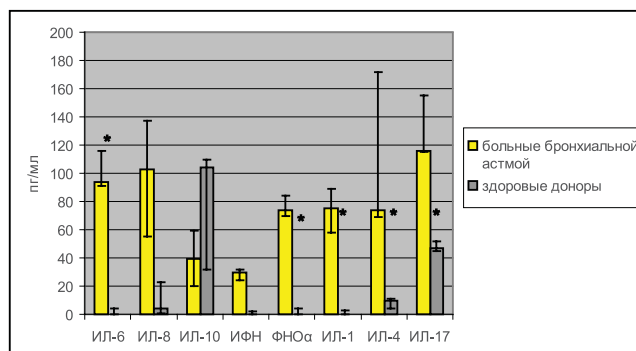


Рис. 1. Концентрация цитокинов в сыворотке крови больных бронхиальной астмой в сравнении со здоровыми донорами

Для оценки цитокин-индуцирующей активности проводился сравнительный анализ концентрации цитокинов в среде инкубации иммунокомпетентных клеток крови больных бронхиальной астмой и здоровых доноров.

Как показано на рисунке 2, спонтанная продукция клетками крови больных бронхиальной астмой в стадии обострения провоспалительных цитокинов ИФН- α и ИЛ-1 β превышала соответствующие показатели в контрольной группе (P равно 0,006 и 0,045 соответственно).

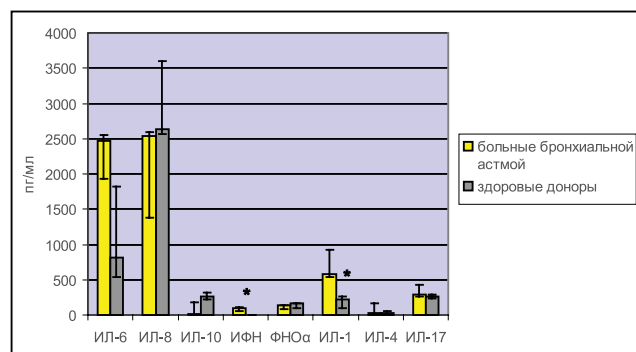


Рис. 2. Спонтанная продукция цитокинов клетками крови больных бронхиальной астмой в сравнении со здоровыми донорами

Для оценки потенциала белоксинтезирующей активности проводили сравнительный анализ стимулированной продукции цитокинов иммунокомпетентными клетками крови больных бронхиальной астмой и здоровых доноров. Представленные на рис. 3 результаты свидетельствуют о повышенной продукции

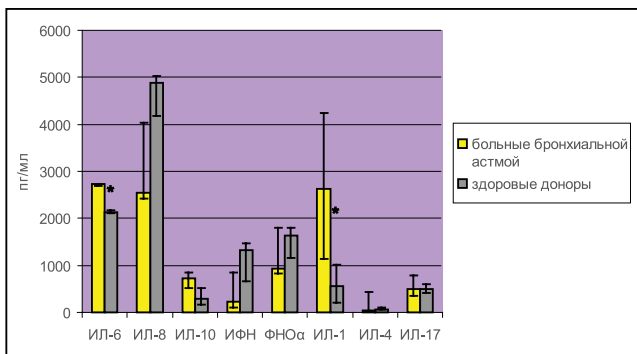


Рис. 3. Индуцированная продукция цитокинов клетками крови больных бронхиальной астмой в сравнении со здоровыми донорами

провоспалительных цитокинов клетками крови больных бронхиальной астмой в стадии обострения после их стимуляции *in vitro*. При этом было отмечено достоверное увеличение синтеза ИЛ-6 ($P=0,030$) и ИЛ-1 β ($P=0,016$) у больных бронхиальной астмой.

Проведенный сравнительный анализ спонтанной и стимулированной цитокиноиндуцирующей активности выявил достоверные отличия в продукции только ИЛ-6 ($P=0,001$), ИЛ-1 β ($P=0,018$) и ИЛ-10 ($P=0,050$) интактными и стимулированными иммунокомпетентными клетками крови больных бронхиальной астмой. В то время как у здоровых доноров стимуляция клеток использованным нами способом приводила к достоверному росту продукции широкого спектра про- и противовоспалительных цитокинов ИНФ γ ($P=0,025$), ФНО- α ($P=0,014$), ИЛ-6 ($P=0,044$), ИЛ-1 β ($P=0,042$), ИЛ-8 ($P=0,048$), ИЛ-4 ($P=0,037$) и ИЛ-17 ($P=0,014$).

Полученные в настоящей работе данные свидетельствуют о том, что у больных бронхиальной астмой в стадии обострения отмечаются повышенные концентрации в крови, как про- так и противовоспалительных цитокинов. Данные изменения цитокинового профиля сопровождается увеличением спонтанной продукции медиаторов воспаления. При этом следует отметить, что стимуляция синтеза и секреции цитокинов у больных бронхиальной астмой, в отличие от здоровых доноров не всегда приводит к повышению их индуцированной продукции. Эти различия, очевидно, обусловлены, исходной стимуляцией лейкоцитов крови больных бронхиальной астмы за счет избыточной продукции эндогенных медиаторов

воспаления. Следовательно, представленные результаты не позволяют однозначно говорить о поляризации иммунного ответа у больных бронхиальной астмой по Th1 или Th2 типу, поскольку отмечается увеличение как про- так противовоспалительных цитокинов. Это может быть связано с тем, что при бронхиальной астме в стадии обострения аллергические реакции развиваются на фоне или сопровождаются инфекционными процессами. Поэтому, может наблюдаться одновременная экспрессия Th1-цитокинов, участвующих в механизмах воспаления и Th2-медиаторов, ответственных за формирование аллергических реакций. Кроме того, следует учитывать амбивалентный характер действия некоторых цитокинов. В частности, ИЛ-6, являясь провоспалительным медиатором, способен индуцировать Th2-дифференцировку CD4+ Т-лимфоцитов и способствует генерации супрессорных Th17-клеток [5]. В свою очередь ИЛ17, продуцируемый упомянутыми выше Th17-лимфоцитами, усиливает воспаление, индуцируя ИЛ-6, ФНО- α и других белков острой фазы [6, 7].

Исследование особенностей фенотипа нейтрофилов крови проводили с использованием многоцветного анализа путем последовательного гейтирования на иммуноцитограмме CD45+ клеток (лейкоцитов) в крови после лизиса эритроцитов. Затем выделяли CD45+CD66b+CD11b+ клетки (нейтрофилы, экспрессирующие на мембране молекулы интегрин CD11b).

Статистический анализ особенностей фенотипа нейтрофилов крови показал, что в крови больных бронхиальной астмой наблюдается достоверное увеличение концентрации CD45+CD66b+CD11b+ клеток по сравнению со здоровыми донорами (89,1(69,6-99,6)% и 48,4(41-62,8)%, соответственно, $p=0,034$).

На рис. 4 приведены типичные для здоровых доноров и больных бронхиальной астмой гистограммы, демонстрирующие экспрессию на CD45+CD66b+ нейтрофилах интегрин CD11b.

Фагоцитарную активность нейтрофилов исследовали после стимуляции эффекторных клеток гранулами латекса, бактериями *L. acidophilus* и одноклеточными дрожжевыми грибами *S. cerevisiae*. Результаты статистического анализа активности клеток больных бронхиальной астмой и здоровых доноров приведены в таблице.

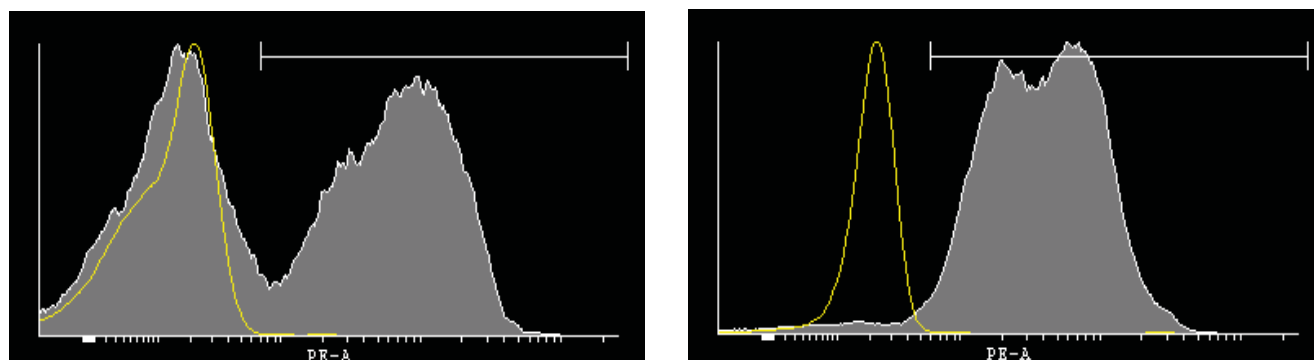


Рис. 4. Экспрессия CD11b-PE на мембране CD45+CD66b+ клеток здоровых доноров (А) и больных бронхиальной астмой в период обострения (Б).

Как показано в таблице, после стимуляции факторами различного происхождения у больных бронхиальной астмой наблюдается достоверно ($p < 0.05$) более высокий уровень фагоцитарной активности нейтрофилов, что проявляется в увеличении способности нейтрофилов поглощать чужеродные объекты (рис. 5).

Полученные данные свидетельствуют о значительной активации циркулирующих в крови нейтрофилов у больных бронхиальной астмой на фоне обострения. Такое заключение может быть сделано на основании существенного возрастания доли CD45+CD66b+ лейкоцитов, экспрессирующих на мембране CD11b, а также

Таблица

Сравнительный анализ фагоцитарной активности (ФИ, ФЧ) нейтрофилов крови больных бронхиальной астмой и здоровых доноров

Группы	Гранулы латекса		<i>L. acidophilus</i>		<i>S. cerevisiae</i>	
	ФИ	ФЧ	ФИ	ФЧ	ФИ	ФЧ
Больные бронхиальной астмой	90	47	63	3	42	1,5
	73-100	42-50	46-89	2,6-3,4	34-45	1,35-1,7
Здоровые доноры	26	3	14	1	21	1
	21-29,5	2-6	12-15	1-1	19-24	1-2
Р	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0006	0,3135

ФИ- фагоцитарный индекс
ФЧ - фагоцитарное число

фагоцитарной активности нейтрофилов.

В сравнении со здоровыми донорами при бронхиальной астме в стадии обострения концентрация гранулоцитов крови с фенотипом CD45+CD66b+CD11b+ возрасла примерно в 2 раза. Эти данные согласуются с результатами исследований B.S. Mann и K.F. Chung [7, 8], сообщавших о значительном увеличении у таких больных экспрессии на нейтрофилах маркеров CD35 и CD11b. Учитывая взаимосвязь возраст-

ания уровня интегринов с интенсивностью экстрасосудистой миграции лейкоцитов, отмеченные нами изменение фенотипа, вероятно, опосредует инфильтрацию нейтрофилами тканей воздухоносных путей больного. В частности, как показано рядом исследователей при обострении бронхиальной астмы отмечается увеличение нейтрофильной инфильтрации подслизистой оболочки и секрета слизистой бронхов [9, 10].

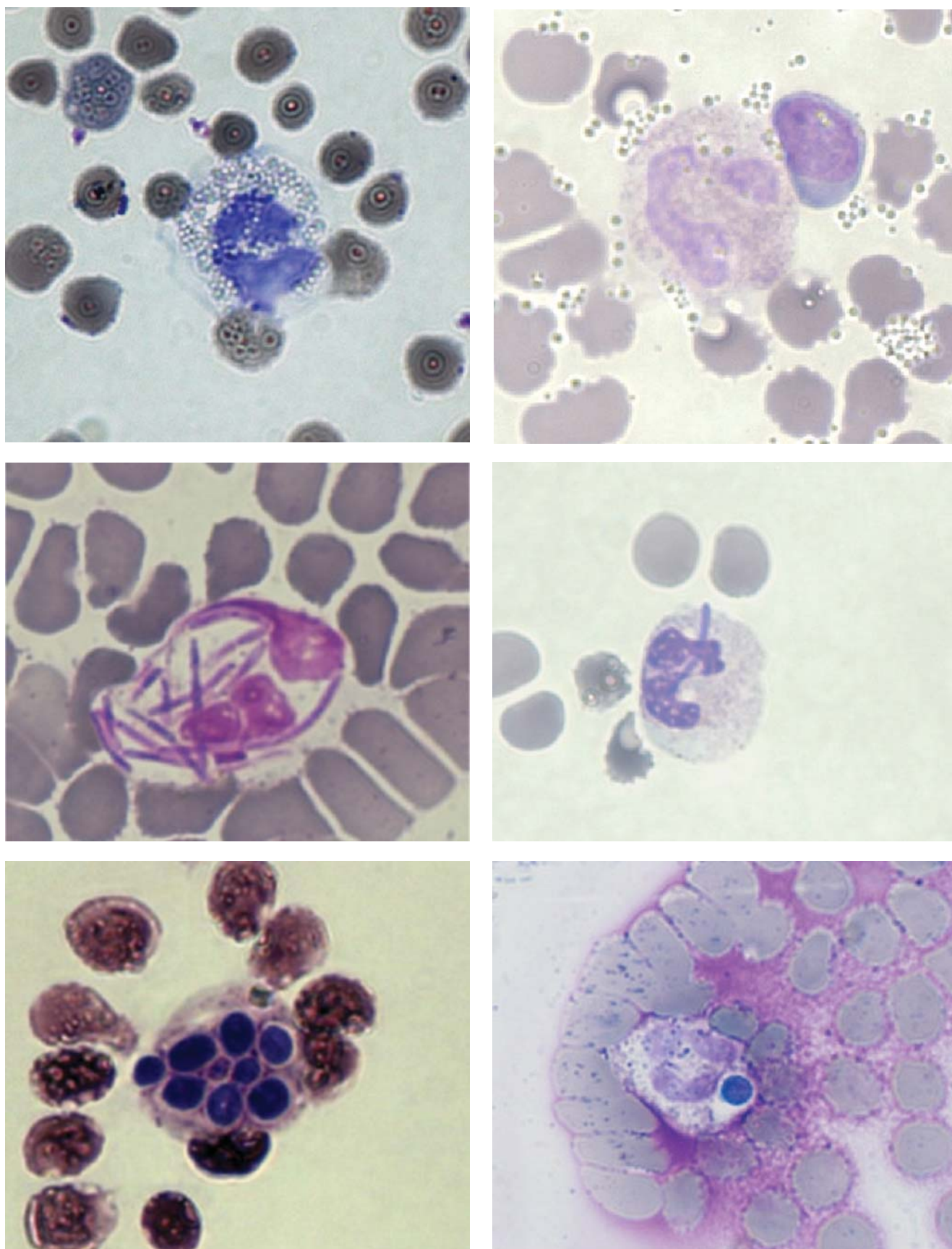


Рис. 5. Сравнительная фагоцитарная активность нейтрофилов больных бронхиальной астмой в период обострения (слева) и здоровых доноров (справа) после стимуляции объектами различного происхождения (а, б, в).

Кроме того, в результате проведенных исследований получены данные о значительном увеличении фагоцитарной активности гранулоцитов крови. Этот феномен изучался нами после стимуляции лейкоцитов латексом и микроорганизмами [7]. Подобный подход был вызван необходимостью изучения реактивности нейтрофилов на присутствие агентов различного происхождения, инициирующих фагоцитоз. Было установлено, что наибольшие изменения реактивности эффекторов фагоцитоза наблюдались после добавления латекса. В сравнении со здоровыми донорами у больных количество активных фагоцитов (ФИ) увеличилось почти в 4 раза (63% и 14%, соответственно), а интенсивность захвата частиц одной клеткой (ФЧ) возрастала в 15,7 раз (47 и 3 гранулы, соответственно). Одновременно при бронхиальной астме значительно увеличивалась способность нейтрофилов к фагоцитозу грамотрицательных бактерий (ФИ у больных был в 4,5 раз выше в сравнении со здоровыми), а также в 2 раза возросло количество гранулоцитов, способных к интернализации дрожжевых клеток. При этом интенсивность поглощения одним фагоцитом микроорганизмов увеличилась незначительно.

Полученные нами данные могут быть объяснены результатами других исследователей, свидетельствующими о значительном увеличении синтеза нейтрофилами NO и L-цитруллин при бронхиальной астме. При этом доказана прямая зависимость концентрации этих аналитов и тяжести бронхиальной астмы [10]. NO, являясь высокореактивным радикалом, свободно проникает через биологические мембраны и принимает участие в реализации большого количества физиологических процессов, а также играет значительную роль в возникновении многих патологических состояний. В частности, NO является мощным сосудорасширяющим агентом и может привести к гиперемии и

отеку дыхательных путей, способствующих развитию бронхоспазма у астматиков. В процессе кислородзависимого киллинга в фагоците образуются другие биологически активные молекулы: супероксид-анион радикал, перекись водорода, радикал гидроперекиси и др. Перекись водорода в сочетании с миелопероксидазой (ферментом первичных гранул нейтрофилов) и ионами галогенов формирует мощную бактерицидную систему, убивающую бактерии за счет галогенирования их клеточной стенки [11]. Активированные фагоциты секретируют эти эндогенные биологически активные вещества в межклеточную среду, где они оказывают повреждающее действие, в том числе – и на собственные ткани. Следствием этого являются наблюдаемые при бронхиальной астме обратимые деструктивные изменения дыхательных путей, вызываемые гиперреактивностью и хроническим воспалением слизистой оболочки бронхиального дерева [1].

Таким образом, приведенные в настоящем исследовании данные свидетельствуют об активации нейтрофилов, проявляющейся в виде экспрессии молекул адгезии CD11b и повышении функциональной активности гранулоцитов крови больных бронхиальной астмой в стадии обострения. Эти результаты свидетельствуют о важной роли нейтрофилов в патогенезе данного патологического состояния.

Вышеизложенное свидетельствует о целесообразности дальнейшего изучения особенностей цитокинового статуса у больных бронхиальной астмой. Эти материалы могут быть использованы для уточнения механизма развития астматических состояний и коррекции лечения в соответствии с преобладанием аллергического или инфекционного компонента у конкретного пациента, а также для разработки перспективных стратегий антицитокиновой терапии бронхиальной астмы.

Литература

1. Kips J.C., O'Connor B.J., Langley S.J., Woodcock A., Kerstjens H.A.M., Postma D.S., Danzig M., Cuss F., Pauwels R.A. Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma: a pilot study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003;167(12):1655-9.
2. Lloyd C. M. Hawrylowicz C. M. Regulatory T

cells in asthma. *Immunity.* 2009 Sep 18;31(3):438-49

3. Desai D., Brightling C. Cytokine and anti-cytokine therapy in asthma: ready for the clinic? *Clinical and Experimental Immunology*, 2009.158: 10-19.

4. Boyton R.J., Altamann D.M. Asthma: New developments in cytokine regulation. *Clin. Exp. Immunol.* 2004;136:13-4.

5. Сильвестров В.П., Караулов А.В. Иммуноло-

гическая недостаточность при заболеваниях органов дыхания (вопросы диагностики, патогенеза и лечения). Тер.арх., 1985, т. 57, №3, с. 3-9.

6. Караулов А.В., Анисимова Н.Ю., Должикова Ю.И. и др. Спонтанная и индуцированная продукция цитокинов лейкоцитами периферической крови у больных бронхиальной астмой в стадии обострения// Российский биотерапевтический журнал. 2010. Т.9, №.4 С. 93-96.

7. Bhupinder S Mann and Kian F Chung. Blood neutrophil activation markers in severe asthma: lack of inhibition by prednisolone therapy//Respiratory

Research 2006, 7:59.

8. Chung K.F, Barnes P.J. Cytokines in asthma. Thorax. 1999;54:825-857.

9. Gibson PG, Simpson JL, Saltos N: Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. Chest 2001, 119:1329-1336.

10. Park S.J., Lee Y.C. Interleukin-17 regulation: an attractive therapeutic approach for asthma. Respir. Res. 2010;11:78-88.

11. Culotta E, Koshland D. E. NO news is good news // Science. 1992. Vol. 258. P. 1862-5.

Информация об авторах:

Борисова Татьяна Вадимовна – врач аллерголог-иммунолог ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.
E-mail: vasilchikova12@yandex.ru

Сокурченко Сергей Иванович – заведующий отделением аллергологии и иммунологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., профессор.
E-mail: doctok@yandex.ru

Караулов Александр Викторович – заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, член-корр РАМН.
E-mail: drkaraulov@mail.ru