

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ

Антонюк М.В.^{1,2}, Гвозденко Т.А.¹, Новгородцева Т.П.¹, Виткина Т.И.¹, Гельцер Б.И.², Юренко А.В.¹, Минеева Е.Е.¹, Кнышова В.В.¹

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

² ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

Резюме. Сочетание бронхиальной астмы (БА) и ожирения является трудно контролируемым фенотипом. В понимании механизмов влияния ожирения на БА актуально изучение характера воспалительного процесса с учетом тяжести заболевания. Цель исследования – установление особенностей цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой (БА) легкой степени тяжести в сочетании с ожирением. В исследовании на условиях добровольного информированного согласия участвовали 53 пациента с БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения. 1-ю группу наблюдения составили 27 пациентов с БА, имеющих нормальную массу тела, 2-ю группу – 26 пациентов с БА в сочетании с ожирением. Группу контроля – 25 практически здоровых добровольцев. Всем пациентам проводилось клинико-лабораторное обследование в соответствии со стандартом обследования для БА и ожирения. В сыворотке крови методом проточной цитометрии определяли TNF α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10. Рассчитывали индексы соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов – TNF α /IL-4, TNF α /IL-10, IL-6/IL-4, IL-6/IL-10. У больных БА с ожирением (2-я группа) выявлено повышение уровня IL-2 по сравнению с контролем и 1-ой группой, соответственно, на 38% и 44% ($p < 0,05$). У пациентов в обеих группах статистически значимо была увеличена концентрация провоспалительных цитокинов TNF α и IL-6. В 1-й группе по сравнению с контролем уровень TNF α был увеличен в 2,5 раза ($p < 0,05$), IL-6 – на 30% ($p < 0,05$). Во 2-ой группе содержание TNF α и IL-6 превышало контрольные значения в 3 раза ($p < 0,05$). Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 оказался повышенным у пациентов с БА независимо от массы тела. При этом у больных с ожирением концентрация этого цитокина на 29% превышала показатели пациентов, имеющих нормальную массу тела. Уровень цитокина IL-10 у пациентов 2-й группы был снижен относительно пациентов 1-ой группы более чем в 2 раза. У пациентов 1-ой группы выявлено снижение индекса IL-6/IL-10 в сравнении с контрольными показателями, что свидетельствует о дисбалансе за счет активации противовоспалительного цитокина IL-10. При БА с ожирением (2-я группа) индексы TNF α /IL-10 и IL-6/IL-10 превышали показатели как группы контроля (в 2,3 и 5,5 раза соответственно), так и 1-ой группы (в 2,6 и 2,5 раза соответственно). Динамика этих индексов подтверждает системный характер воспаления и преобладание неатопического типа воспаления у больных БА с ожирением. Таким образом, особенностями цитокинового профиля при БА с ожирением явилось значительное увеличение провоспалительных цитокинов IL-2, IL-6, TNF α и относительное снижение противовоспа-

Адрес для переписки:

Кнышова Вера Васильевна
Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения
690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.
Тел./факс: 8 (423) 278-82-01.
E-mail: v.knyshova@mail.ru

Address for correspondence:

Knyshova Vera V.
Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment
690105, Russian Federation, Vladivostok, Russkaya str., 73g.
Phone/Fax: 7 (423) 278-82-01.
E-mail: v.knyshova@mail.ru

Образец цитирования:

М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко, Т.П. Новгородцева, Т.И. Виткина, Б.И. Гельцер, А.В. Юренко, Е.Е. Минеева, В.В. Кнышова «Особенности цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой в сочетании с ожирением» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 6. С. 913-920.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-913-920

© Антонюк М.В. и соавт., 2018

For citation:

M.V. Antonyuk, T.A. Gvozdenko, T.P. Novgorodtseva, T.I. Vitkina, B.I. Geltser, A.V. Yurenko, E.E. Mineeva, V.V. Knyshova "Features of cytokine profile in patients with bronchial asthma combined with obesity", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2018, Vol. 20, no. 6, pp. 913-920.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-913-920

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-913-920

лительного цитокина IL-10. Формирование БА на фоне ожирения, даже при легкой степени тяжести БА, сопровождается развитием цитокинового дисбаланса, характерного для смешанного типа воспаления с преобладанием нейтрофильного.

Ключевые слова: фенотип, бронхиальная астма, ожирение, воспаление, цитокиновый профиль, тип иммунного ответа

FEATURES OF CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA COMBINED WITH OBESITY

Antonyuk M.V.^{a,b}, Gvozdenko T.A.^a, Novgorodtseva T.P.^a, Vitkina T.I.^a, Geltser B.I.^b, Yurenko A.V.^a, Mineeva E.E.^a, Knysheva V.V.^a

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

^b Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Combination of bronchial asthma (BA) and obesity is a difficult-to-control phenotype. Studies of inflammatory process with respect to severity of the disease are important for understanding the potential influence of obesity on the BA clinical course. The objective of this study was to determine cytokine profile in patients with mild BA combined with obesity. The study involved fifty-three patients with partially controlled mild BA. The patients were recruited as volunteers and signed an informed consent. The first observation group consisted of 27 asthma patients with normal body weight, the second observation group consisted of 26 patients with BA combined with obesity. A control group included 25 healthy volunteers. All the patients underwent clinical and laboratory examination in accordance with clinical standards for BA and obesity. The levels of TNF α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 were evaluated in blood serum by means of flow cytometry. The ratios of pro- and anti-inflammatory cytokines (TNF α /IL-4, TNF α /IL-10, IL-6/IL-4, IL-6/IL-10) were calculated.

Asthma patients with obesity (the 2nd group) had elevated levels of IL-2 over control group and group 1, by 38% and 44% respectively ($p < 0.05$). The concentration of proinflammatory cytokines TNF α and IL-6 was significantly increased in the both patient groups. Mean TNF α level was increased 2.5 times ($p < 0.05$), and IL-6 levels were increased by 30% ($p < 0.05$) in the 1st group as compared to the controls. TNF α and IL-6 concentrations showed a 3-fold increase over control values ($p < 0.05$) in the 2nd group. The level of anti-inflammatory cytokine IL-4 was increased in patients with BA, independently of body mass. It should be noted that the concentration of this cytokine in obese patients was higher by 29% than in patients with normal body weight. IL-10 levels in patients from the 2nd group were reduced more than 2 times than in the 1st group. The patients of the 1st group showed a decrease in the IL-6/IL-10 index, in comparison with control parameters, thus indicative of an imbalance due to the elevation of the anti-inflammatory IL-10 cytokine. Among BA patients with obesity (group 2) the TNF α /IL-10 and IL-6/IL-10 indexes were higher than those of the control group (2.3- and 5.5-fold, respectively) and the group 1 (2.6- and 2.5-fold, respectively). Dynamics of these indexes confirms the systemic nature of inflammation and a predominance of non-atopic inflammation in asthma patients with obesity. Thus, features of the cytokine profile in BA with obesity consist of a significant increase in pro-inflammatory IL-2, IL-6, TNF α cytokines, and a relative decrease in anti-inflammatory IL-10 cytokine. The development of BA with obesity, even in mild-severity BA, is accompanied by development of a cytokine disbalance, which is typical for a mixed-type inflammation, with a prevalence of neutrophil inflammation.

Keywords: phenotype, bronchial asthma, obesity, inflammation, cytokine profile, type of immune response

Введение

Современный взгляд на проблему бронхиальной астмы (БА) характеризуется попытками выделить отдельные клинические фенотипы и развитием персонализированного подхода к профилактике и лечению болезни (Global Initiative for Asthma (GINA) 2016) [11]. В последнее десятилетие внимание исследователей привлекает фенотип БА, ассоциирован-

ный с ожирением. Доказано, что при ожирении повышается риск развития бронхиальной астмы и ухудшается контроль над ней, при этом формируется трудноконтролируемый фенотип с проявлениями дозозависимости или резистентности к ингаляционным глюкокортикостероидам [2, 7].

Обзор литературных источников по вопросам патогенеза ассоциации бронхиальной астмы и ожирения свидетельствуют о неоднозначных

и порой противоречивых результатах исследования. В литературе обсуждаются различные механизмы патогенетического воздействия ожирения на течение БА: механические, иммунологические, генетические, гормональные. Высказанные гипотезы отвечают не на все вопросы о механизмах взаимного влияния БА и ожирения [1, 2, 3, 5, 8, 14].

В настоящее время наибольший вес приобрела иммунологическая гипотеза, рассматривающая воспаление как ключевой фактор взаимосвязи БА и ожирения. Способствовали этому результаты изучения жировой ткани как метаболически активного органа. Исследования в этом направлении привели к формированию концепции ожирения как хронического системного воспалительного процесса [8, 15]. В ряде исследований был продемонстрирован специфический характер воспалительного процесса при наличии ожирения. Особенность данного воспаления заключается в том, что оно не вполне соответствует общепринятому патофизиологическому представлению об этом процессе. Для его описания были предложены специальные термины – метавоспаление или паравоспаление. Молекулярно-клеточные механизмы, участвующие в патогенезе как ожирения, так и БА во многом совпадают, и, следовательно, существует большая вероятность того, что они могут иметь определенное взаимное влияние. Очевидно, что повышение при ожирении некоторых провоспалительных цитокинов, которые играют роль в отдельных звеньях патогенеза бронхиальной астмы, усиливает воспалительные явления в стенке бронхов [13, 14].

Несмотря на определенные успехи, вопросы патогенетической взаимосвязи и фенотипических особенностей БА с ожирением остаются открытыми. Важным в понимании механизмов взаимного влияния БА представляется детализация вопроса о характере воспалительного процесса с учетом тяжести заболеваний, периодов обострения и ремиссий.

Целью настоящего исследования явилось установление особенностей цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести в сочетании с ожирением.

Материалы и методы

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия участвовали 53 пациента с БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения. Среди обследованных 18 мужчин и 35 женщин в возрасте 20–65 лет (средний возраст $48,7 \pm 2,7$ лет). В 1-ю группу наблюдения были включены 27 пациентов с БА, имеющих нормальную массу тела (НМТ), во 2-ю группу – 26 пациентов с БА в сочетании

с алиментарно-конституциональным ожирением 1–2 степени. Группу контроля составили 25 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными.

Диагноз БА устанавливался в соответствии с классификацией и критериями международного консенсуса по вопросам диагностики и лечения БА (GINA, 2016). Для диагностики алиментарно-конституционального ожирения и определения его степени рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), индекс отношения окружности талии (ОТ) и обхвата бедер (ОБ). Согласно рекомендациям ВОЗ, алиментарно-конституциональное ожирение диагностировали при ИМТ ≥ 30 , абдоминальный тип ожирения – при индексе ОТ/ОБ у мужчин более 0,9, у женщин – более 0,8.

Критерии включения в исследование: БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения, наличие нормальной массы тела или алиментарно-конституционального ожирения I–II степени, возраст от 18 до 65 лет. Критерии исключения из исследования: БА средней и тяжелой степени тяжести, неконтролируемого течения, хроническая обструктивная болезнь легких, профессиональные заболевания бронхолегочной системы, эндокринные заболевания, алиментарно-конституциональное ожирение 3–4 степени, заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации.

Всем пациентам, включенным в исследование, после ознакомления и подписания ими информированного согласия проводилось общепринятое клинико-лабораторное обследование в соответствии со стандартом обследования для БА и ожирения. Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на аппарате Master Screen Body (Care Fusion, Германия). Оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и соотношение этих параметров ОФВ1/ФЖЕЛ. Для исследования обратимости обструкции использовали пробу с сальбутамолом (400 мкг). Для определения уровня контроля над заболеванием использовали тест ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire), количество баллов от 0,75 до 1,5 свидетельствовало о частично контролируемой БА. Определяли пиковую скорость выдоха (ПСВ).

Цитокиновый профиль оценивали по содержанию в сыворотке крови туморнекротизирующего фактора (TNF α), интерлейкинов (IL) IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, определяемых методом проточной цитометрии (тест-системы фирмы BD, США) на цитометре BD FACS Canto II, США). Для обработки данных использована программа FCAP 3 (BD, США). Для определения цитоки-

нового баланса рассчитывали индексы, показывающие соотношения провоспалительных и противовоспалительных процессов — $TNF\alpha/IL-4$, $TNF\alpha/IL-10$, $IL-6/IL-4$, $IL-6/IL-10$.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Statistica 6.1 для Windows. Количественные показатели описывали в терминах среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Для решения проблемы множественных сравнений использовали поправку Бонферрони. Показатели оценивали с помощью t-критерия для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При исследовании цитокинового профиля (табл. 1) в группе пациентов с БА в сочетании с алиментарно-конституциональным ожирением (2-я группа) выявлен повышенный уровень $IL-2$: относительно контрольной группы — на 38% ($p < 0,05$), относительно пациентов с БА и НМТ (1-я группа) — на 44% ($p < 0,05$). В 1-ой группе уровень $IL-2$ статистически достоверно не отличался от показателей контрольной группы.

У пациентов в обеих группах выявлено статистически значимое увеличение провоспалительных цитокинов $TNF\alpha$ и $IL-6$ по сравнению с контролем. В 1-й группе отмечено повышение уровня $TNF\alpha$ в 2,5 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. В то время как показатели $IL-6$ превышали показатели контрольной группы на 30% ($p < 0,05$). При этом во 2-ой группе содержание $TNF\alpha$ и $IL-6$ превышало контрольные значения в 3 раза ($p < 0,05$).

Уровень противовоспалительного цитокина $IL-4$ оказался повышенным у пациентов с БА независимо от массы тела. Так, содержание $IL-4$ в 1-й группе превышало контрольные значения в 2 раза ($p < 0,05$), во 2-й второй группе — в 2,7 раза ($p < 0,05$). У пациентов 2-ой группы уровень этого цитокина по сравнению с 1-ой группой был выше на 29% ($p < 0,05$).

Показатели противовоспалительного цитокина $IL-10$ у пациентов 2-ой группы статистически значимо не отличались от значений группы контроля. Тогда как у пациентов с БА и НМТ (1-я группа) установлено повышение уровня $IL-10$ в 2,9 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контролем и 2,3 раза ($p < 0,05$) по сравнению со 2-й группой.

Оценка цитокинового баланса по результатам соотношения про- и противовоспалительных цитокинов выявила значимые отличия в исследуемых группах. У пациентов 1-ой группы индексы соотношения цитокинов $IL-6/IL-4$, $TNF\alpha/IL-10$, $TNF\alpha/IL-4$ не отличались статистически достоверно от показателей контрольной группы. В то

время как индекс $IL-6/IL-10$ ($0,52 \pm 0,04$ усл. ед.) статистически достоверно был ниже показателей контрольной группы ($1,14 \pm 0,06$ усл. ед., $p < 0,05$). Во 2-й группе индексы $TNF\alpha/IL-10$ и $IL-6/IL-10$ превышали показатели группы контроля в 2,3 и 5,5 раза соответственно ($p < 0,05$) и были выше, чем в 1-й группе в 2,6 и 2,5 раза соответственно ($p < 0,05$).

Обсуждение

Преимущественная связь БА с ожирением становится более очевидной, если ее подробнее рассмотреть с позиции воспаления. И астма, и ожирение представляют собой заболевания, формирующие в организме устойчивый воспалительный процесс. Известно, что при БА воспаление сосредоточено преимущественно в дыхательных путях. На сегодняшний день доказано, что жировая ткань является метаболически высокоактивным органом и участвует в депонировании жиров, их мобилизации и в регуляции метаболических процессов. Активность адипоцитов не ограничивается влиянием на метаболические процессы. Предполагается, что в условиях ожирения большие объемы жировой ткани становятся постоянным источником значительных количеств провоспалительных цитокинов, синтезируемых как самими адипоцитами, так и мигрировавшими в жировую ткань макрофагами, что приводит к формированию и поддержанию в организме хронического вялотекущего воспалительного процесса [12, 13].

Известно, что цитокины, являясь регуляторными посредниками системного воспаления, контролируют процессы иммунной и воспалительной реактивности за счет поддержания баланса между провоспалительными ($IL-1$, $IL-6$, $IL-8$, $TNF\alpha$ и др.) и их эндогенными антагонистами, противовоспалительными цитокинами ($IL-4$, $IL-10$, $IL-13$ и др.). В случае неспособности регулирующих систем к поддержанию гомеостаза деструктивные эффекты цитокинов ($TNF\alpha$, $IL-1$, $IL-6$, $IL-10$, $IFN\gamma$) и других медиаторов воспаления начинают доминировать, что приводит к тотальному развитию системного воспаления [9]. Таким образом, исследование цитокинового статуса позволяет определить характер течения воспалительного процесса, прогнозировать исход заболевания и оценить эффективность терапии.

Выявленное у всех пациентов повышение цитокина $TNF\alpha$ свидетельствует о напряженности иммунитета. При межгрупповом сравнении уровень этого цитокина у пациентов с БА и ожирением на 14% превышал показатели пациентов 1-ой группы. При БА цитокин $TNF\alpha$ является сильным индуктором воспаления и определяет тяжесть бронхиальной гиперреактивности.

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ (M±m)

TABLE 1. INDICATORS OF CYTOKINE PROFILE IN SURVEYED PATIENTS (M±m)

Исследуемый показатель (пг/мл) Parameter studied (pg/ml)	Группа контроля Control group (n = 25)	1-я группа БА с НМТ 1 group Bronchial asthma with normal body weight (n = 27)	2-я группа БА с ожирением 2 group Bronchial asthma with obesity (n = 26)
IL-2	28,3±1,4	25,0±1,2	45,4±2,5* #
IL-4	75,5±3,8	155,9±6,3*	201,7±9,7* #
IL-6	37,8±1,9	49,0±2,3*	119,8±6,1* #
IL-10	33,1±1,6	95,0±4,2*	41,9±2,8* #
TNFα	46,5±2,3	117,7±5,4*	137,5±6,6*
TNFα/IL-4	0,62±0,04	0,83±0,08	0,75±0,06
TNFα/IL-10	1,42±0,05	1,24±0,08	3,26±0,16* #
IL-6/IL-4	0,50±0,04	0,31±0,09	0,59±0,18
IL-6/IL-10	1,14±0,06	0,52±0,04*	2,86±0,16* #

Примечание. * p – достоверность различий с контрольной группой (p < 0,05); # p – достоверность различий с 1-ой группой (p < 0,05).

Note. * p, significance of differences with the control group (p < 0.05); # p, significance of differences with the 1 group.

Он способен индуцировать не только собственный синтез, но и продукцию лептина, IL-6, IL-1, IL-2 и его рецепторов, IL-3, IL-8, IL-10 и других острофазных реактантов. По литературным данным, при ожирении концентрация TNFα увеличивается преимущественно в адипоцитах висцеральной жировой ткани, провоцируя обострения БА [6, 10, 12].

Важную роль в реализации механизмов иммунного ответа играет IL-2, который принимает участие в дифференцировке и пролиферации Т-лимфоцитов и является одним из ключевых факторов в развитии иммунного ответа. В настоящем исследовании цитокиновый профиль пациентов с БА в сочетании с алиментарно-конституциональным ожирением характеризовался высоким уровнем цитокина IL-2 (относительно контрольной группы – на 38%, относительно 1-ой группы – на 44%), тогда как у пациентов с БА и НМТ уровень IL-2 не отличался от показателей контрольной группы. На синтез данного цитокина влияют не только антигены или митогены, но и ряд других биологически активных соединений. К ним относятся в том числе и цитокины IL-6, TNFα, продуцируемые другими классами клеток. Повышение этих цитокинов и стимулирует в большей степени повышение уровня IL-2 во 2-ой группе [9].

Характерным явилось существенное увеличение уровня цитокина IL-6 в обеих группах. Однако во 2-ой группе при сочетанной патологии уровень IL-6 был почти в 2,5 раза выше, чем в 1-ой группе.

Известно, что IL-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в реализации иммунного ответа и воспалительной реакции, обладает способностью стимулировать реакции, контролируемые Т-хелперами типа Th2. Это дает основание предполагать, что иммунные реакции, опосредованные Th2-хелперами, могут усиливаться или как минимум существенным образом изменяться под воздействием постоянного избыточного синтеза IL-6 у пациентов с ожирением. По литературным данным, около 30% данного цитокина синтезируется в жировой ткани, а также установлена прямая корреляционная связь IL-6 с индексом Кетле [5, 6].

Преобладание уровней провоспалительных цитокинов у больных БА, имеющих ожирение, подтверждает связь ожирения и системного воспаления, на фоне которого может поддерживаться гиперреактивность в бронхах.

В процессах воспаления различного генеза активно участвуют противовоспалительные цитокины, одним из которых является IL-4. Повышение продукции IL-4 является ключевой в развитии аллергопатологии. Следует учесть, что IL-4 принимает участие в ограничении воспалительного ответа, подавляя секрецию провоспалительных цитокинов и регулируя, таким образом, тяжесть повреждения тканей. Вместе с тем повышение уровня противовоспалительного цитокина IL-4 выше референтных значений свидетельствует о присоединении аллергического компонента воспалительной реакции. Отмече-

но статистически значимое превышение уровня этого цитокина у пациентов 2-ой группы на 29% по сравнению с 1-ой группой. Увеличение уровня IL-4, вероятно, сопряжено с аллергическим компонентом и сохраняющейся у наблюдаемых пациентов бронхоконстрикцией. Увеличение уровня цитокинов на фоне системного воспаления создает предпосылки для усиления воспаления в стенке бронхов и при определенных условиях может способствовать моделированию дыхательных путей и отягощать течение БА в сочетании с ожирением [4, 5, 14].

Напротив, уровень противовоспалительного цитокина IL-10 у пациентов с БА в сочетании с ожирением был снижен относительно пациентов 1-ой группы более чем в 2 раза. Это может рассматриваться как один из факторов, увеличивающих степень воспалительной реакции в организме и предрасполагающих к более тяжелому течению астмы у тучных пациентов [3].

О цитокиновом балансе позволяют судить индексы соотношения про- и противовоспалительных процессов. Снижение индекса IL-6/IL-10 у пациентов 1-ой группы в сравнении с контрольными показателями свидетельствует о дисбалансе за счет более выраженной активации противовоспалительного цитокина IL-10. Это указывает на преобладание аллергических реакций и более стабильное течение БА у лиц с нормальной массой тела. При БА с ожирением (2-я группа) о ци-

токиновом дисбалансе свидетельствовали индексы TNF α /IL-10 и IL-6/IL-10, значения которых в несколько раз превышали показатели как группы контроля (в 2,3 и 5,5 раза соответственно), так и 1-ой группы (в 2,6 и 2,5 раза соответственно). Динамика этих индексов подтверждает системный характер воспаления и преобладание не атопического типа воспаления у больных БА с ожирением.

Заключение

Механизм формирования БА на фоне ожирения, даже при легкой степени тяжести БА, сопровождается развитием цитокинового дисбаланса, характерного для смешанного типа воспаления с преобладанием нейтрофильного. Характерными особенностями цитокинового профиля при БА с ожирением является значительное увеличение провоспалительных фракций цитокинов IL-2, IL-6, TNF α и относительное снижение противовоспалительного цитокина IL-10. Большие объемы жировой ткани становятся постоянным источником значительных количеств провоспалительных цитокинов, синтезируемых как самими адипоцитами, так и мигрировавшими в жировую ткань макрофагами. Таким образом, ожирение приводит к формированию и поддержанию в организме системного воспаления и является негативным отягощающим фактором развития и прогрессирования БА

Список литературы / References

1. Антонюк М.В., Царева У.В., Виткина Т.И., Ходосова К.К. Состояние иммунного статуса у больных бронхиальной астмой и ожирением // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2015. № 55. С. 15-20. [Antonyuk, M.V., Tsareva, V.W., Vitkina T.I., Khodosova K.K. Immune status in patients with bronchial asthma and obesity. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration*, 2015, no. 55, pp. 15-20. (In Russ.)]
2. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Удовиченко Е.Н., Перфилова И.А. Ожирение и бронхиальная астма // Лечащий врач, 2014. № 5. С. 100-106. [Astafieva N.G., Gamova I.V., Udovichenko E.N., Perfilova I.A. Obesity and bronchial asthma. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*, 2014, no. 5, pp. 100-106. (In Russ.)]
3. Игнатова Г.Л., Макарова Е.А. Бронхиальная астма и ожирение: клинико-патогенетические аспекты выделения нового фенотипа заболевания // Современные проблемы науки и образования, 2016. № 4. С. 88. [Ignatova G.L., Makarova E.A. Bronchial asthma and obesity: clinical and pathogenetic aspects of the selection of new phenotype. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2016, no. 4, p. 88. (In Russ.)]
4. Лазуткина Е.Л. Патогенетическая значимость цитокинов у больных бронхиальной астмой и ожирением // Амурский медицинский журнал, 2016. Т. 14, № 2. С. 26-29. [Lazutkina E.L. Pathogenetic significance of cytokines in patients with bronchial asthma and obesity. *Amurskiy meditsinskiy zhurnal = Amur Medical Journal*, 2016, Vol. 14, no. 2, pp. 26-29. (In Russ.)]
5. Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Трофимов В.И. Бронхиальная астма и ожирение: общие механизмы // Клиническая медицина, 2012. № 4. С. 4-10. [Mineev V.N., Lalaeva T.M., Trofimov V.I. Bronchial asthma and obesity: common mechanisms. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine (Russian Journal)*, 2012, no. 4, pp. 4-10. (In Russ.)]
6. Ненартович И.А., Жерносик В.Ф. Бронхиальная астма и ожирение // Иммунология, аллергология, инфектология, 2014. № 1. С. 27-32. [Nenartovich I.A., Zhernosik V.F. Bronchial asthma and obesity. *Immunologiya, allergologiya, infektologiya = Immunology, Allergology, Infectology*, 2014, no. 1, pp. 27-32. (In Russ.)]

7. Соловьева И.А., Собко Е.А., Демко И.В., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Локтионова М.М. Бронхиальная астма и ожирение // Терапевтический архив, 2017. Т. 89, № 3. С. 116-120. [Solovyova I.A., Sobko E.A., Demko I.V., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Loktionova M.M. Bronchial asthma and obesity. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2017, Vol. 89, no. 3, pp. 116-120. (In Russ.)]
8. Цибулькина В.Н., Цибулькин Н.А. Бронхиальная астма и ожирение: совпадение или закономерность? // Практическая медицина, 2011. Т. 54, № 6. С. 36-41. [Tsybulkina V.N., Tsybulkin N.A. Bronchial asthma and obesity: coincidence or pattern? *Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine*, 2011, Vol. 54, no. 6, pp. 36-41. (In Russ.)]
9. Ярилин А.А. Иммунология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Yarilin A.A. Immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p.
10. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C., Kim M.J., Caron M., Vidal H., Capeau J., Feve B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw.*, 2006, Vol. 17, no. 1, pp. 4-12.
11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2016).
12. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, 2006, Vol. 444, no. 7121, pp. 860-867.
13. Lugogo N.L., Kraft M., Dixon A.E. Does obesity produce a distinct asthma phenotype? *J. Appl. Physiol.*, 2010, no. 108, pp. 729-734.
14. Nigro E., Daniele A., Scudiero O., Ludovica M.M., Roviezzo F., D'Agostino B., Mazzarella G., Bianco A. Adiponectin in asthma: implications for phenotyping. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2015, Vol. 16, no. 3, pp. 182-187.
15. Todd D.C., Armstrong S., D'Silva L., Allen C.J., Hargreave F.E., Parameswaran K. Effect of obesity on airway inflammation: a cross-sectional analysis of body mass index and sputum cell counts. *Clin. Exp. Allergy*, 2007, Vol. 37, no. 7, pp. 1049-1054.

Авторы:

Антошок М.В. — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; профессор департамента клинической медицины ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

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

Новгородцева Т.П. — д.б.н., профессор, главный научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Владивосток, Россия

Authors:

Antonyuk M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of Laboratory, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; Professor, Department of Clinical Medicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Gvozdenko T.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief Research Associate, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

Novgorodtseva T.P., PhD, MD (Biology), Professor, Chief Research Associate, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

Виткина Т.И. — д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Владивосток, Россия

Гельцер Б.И. — д.м.н., член-корреспондент РАН, директор департамента клинической медицины ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток, Россия

Юренко А.В. — к.м.н., младший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Владивосток, Россия

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

Кнышова В.В. — к.м.н., старший научный сотрудник, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Владивосток, Россия

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

Geltser B.I., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director, Department of Clinical Medicine, Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russian Federation

Yurenko A.V., PhD (Medicine), Junior Research Associate, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

Mineeva E.E., PhD (Medicine), Research Associate, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

Knyshova V.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 22.02.2018
Отправлена на доработку 06.03.2018
Принята к печати 13.03.2018

Received 22.02.2018
Revision received 06.03.2018
Accepted 13.03.2018