

# Противовоспалительный эффект экстрамелкодисперсного комбинированного препарата Фостер на модели хронической обструктивной болезни легких

О.Н.Титова, Н.А.Кузубова, Е.С.Лебедева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

## Информация об авторах

**Титова Ольга Николаевна** – д. м. н., профессор, директор Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru

**Кузубова Наталия Анатольевна** – д. м. н., заместитель директора Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru

**Лебедева Елена Сергеевна** – к. б. н., ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelena@mail.ru

## Резюме

Одним из наиболее спорных вопросов в терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) остается использование ингаляционных глюкокортикостероидов. **Целью** исследования явилось оценка противовоспалительного эффекта применения экстрамелкодисперсного комбинированного препарата Фостер на модели ХОБЛ. **Материалы и методы.** Модель ХОБЛ формировалась у крыс под влиянием дискретного 60-дневного воздействия диоксида азота. Затем в течение 30 дней животные опытной группы получали ингаляции препарата Фостер, крысы контрольной группы – плацебо. Методом ELISA определялись клеточный состав и цитокиново-ферментный профиль бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), содержание в ней секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и сурфактант-ассоциированных протеинов В (SP-B) и D (SP-D). Выполнялось гистологическое исследование легких. **Результаты.** Продемонстрировано, что в БАЛЖ крыс контрольной группы достоверно возросло содержание нейтрофилов, лимфоцитов и провоспалительных медиаторов. Повреждение легочного эпителия сопровождалось ухудшением показателей его функциональной активности (SP-B, SP-D, sIgA). Под влиянием ингаляций препарата Фостер отмечалась отчетливая тенденция к снижению активности нейтрофильно-лимфоцитарного воспаления с нормализацией профиля провоспалительных цитокинов и ферментов в БАЛЖ. Наблюдалось восстановление морфологической структуры бронхоальвеолярного эпителия и, как следствие, улучшение показателей его функциональной активности. **Заключение.** При использовании экстрамелкодисперсного препарата Фостер на модели ХОБЛ установлено выраженное противовоспалительное действие, сопряженное с активацией репаративных процессов в легких, восстановлением иммунобарьерной целостности и функциональной полноценности бронхоальвеолярного эпителия.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, глюкокортикостероиды, Фостер, воспаление.

Для цитирования: Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С. Противовоспалительный эффект экстрамелкодисперсного комбинированного препарата Фостер на модели хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2018; 28 (6): 693–699. DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-693-699

# Anti-inflammatory effects of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol aerosol (Foster) on rat model of chronic obstructive pulmonary disease

Ol'ga N. Titova, Natal'ya A. Kuzubova, Elena S. Lebedeva

Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. L'va Tolstogo 6/8, Saint-Petersburg, 197089, Russia

## Author information

**Ol'ga N. Titova**, Doctor of Medicine, Professor, Director of Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-40; e-mail: titova-on@mail.ru

**Natal'ya A. Kuzubova**, Doctor of Medicine, Deputy Director, Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-66-16; e-mail: kuzubova@mail.ru

**Elena S. Lebedeva**, Candidate of Biology, Leading Researcher, Pulmonology Research Institute, Academician I.P.Pavlov First Federal Saint-Petersburg State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (812) 338-78-20; e-mail: osmelena@mail.ru

## Abstract

**The aim** of the study was to evaluate anti-inflammatory effects of extrafine aerosol of beclomethasone dipropionate/formoterol (Foster) in a model of COPD. **Methods.** A model of COPD was developed in rats using 60-day intermittent exposure to nitrogen dioxide. Then, within 30 days, a test group was treated with inhaled Foster, and a control group was treated with placebo. Cytokines and enzymes, secretory immunoglobulin A (sIgA), and surfactant proteins B and D (SP-B and SP-D) were measured in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) using ELISA method. Histological examination of lung tissue samples was also performed. **Results.** Neutrophil and lymphocyte numbers, and concentrations of proinflammatory mediators increased significantly in BALF of the control group. Bronchial epithelium damage was associated with deterioration in production of SP-B, SP-D,

and sIgA by bronchial epithelial cells. Treatment with Foster was related to a clear decrease in neutrophilic and lymphocytic inflammation and normalization of BALF pro-inflammatory cytokine and enzyme levels. The injured bronchial and alveolar epithelium repaired; this was associated with improvement in the production of sIgA, SP-B and SP-D by epithelial cell. **Conclusion.** The treatment with extra-fine aerosol of Foster was associated with significant decrease in inflammation and activation of lung repair in COPD rat model. This could result in improvement in immune defense and production of sIgA, SP-B and SP-D by bronchial and alveolar epithelial cells.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, glucocorticosteroids, Foster, inflammation.

For citation: Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S. Anti-inflammatory effects of extrafine beclomethasone dipropionate/formoterol aerosol (Foster) on rat model of chronic obstructive pulmonary disease. *Russian Pulmonology*. 2018; 28 (6): 693–699 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2018-28-6-693-699

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из основных причин заболеваемости и смертности во всем мире с устойчивой тенденцией к увеличению распространенности. Согласно критериям Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD*) последнего пересмотра (2019) [1], ХОБЛ определяется как заболевание, которое можно предотвратить и лечить, и характеризуется персистирующими респираторными симптомами и ограничением воздушного потока вследствие аномалий структуры дыхательных путей и / или альвеол, возникающих в связи с воздействием токсических частиц или газов. Из определения ХОБЛ в согласительном документе GOLD (2017–2019) исключено представление о хроническом воспалительном ответе легких на действие табачного дыма и поллютантов [1], что, однако, не отменяет ведущую патофизиологическую роль фактора воспаления в развитии и прогрессировании заболевания и подтверждается Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХОБЛ [2, 3]. Хроническое воспаление вызывает структурные изменения дыхательных путей, деструкцию легочной паренхимы, нарушает нормальные восстановительные и защитные механизмы, что приводит к необратимому и прогрессивному ограничению воздушного потока. Воспаление при ХОБЛ характеризуется увеличением количества альвеолярных макрофагов, нейтрофилов, эффекторных Т-лимфоцитов (преимущественно Тс1-, Th1- и Th17-клеток), которые совместно с эпителиальными, эндотелиальными клетками и фибробластами выделяют множество провоспалительных цитокинов, факторов роста и липидных медиаторов [4]. Дополнительным стимулятором хронического воспаления является оксидативно-нитративный стресс [4].

Хорошо известно, что наиболее эффективными противовоспалительными препаратами широкого спектра действия являются глюкокортикостероиды (ГКС). Однако в последнее время эффективность их использования у пациентов с ХОБЛ ставится под сомнение [5, 6]. Устойчивость воспаления у больных ХОБЛ к действию ГКС связывается с фосфорилированием и посттрансляционными модификациями ГКС-рецепторов и уменьшением активности и экспрессии гистондеацетилазы-2 в результате оксидативного / нитративного стресса и ингибирования фосфоинозитид-3-киназы- $\delta$  [5]. На сегодняшний день одним из наиболее спорных вопросов в терапии ХОБЛ остается вопрос использования ингаляцион-

ных ГКС (иГКС) [7, 8]. При оценке рисков и преимуществ применения иГКС в ряде работ указывается на необоснованно завышенное назначение этих препаратов. По данным международного руководства по лечению ХОБЛ рекомендуется использование иГКС у пациентов с повышенной вероятностью обострений. По заключению экспертов, в Западной Европе число пациентов, получающих иГКС (обычно в виде фиксированной комбинации с длительно действующим агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов (ДДБА)) без должных показаний, достигает 70 % [9, 10], при этом частые обострения отмечаются у  $\leq 40$  % из них. В ряде крупных исследований установлено, что в случае отмены иГКС у больных ХОБЛ риск обострений не увеличивается [11], но сопровождается снижением показателей объема форсированного выдоха за 1-ю секунду и качества жизни [12]. Эти результаты свидетельствуют о возможности отмены иГКС у пациентов с ХОБЛ, которым они были назначены без достаточного обоснования и клинических доказательств их эффективности при условии сохранения адекватной бронходилатационной терапии [11]. Использование иГКС у больных ХОБЛ сопряжено с рядом побочных эффектов, в частности – повышением риска развития пневмонии [13]. Механизмы присоединения этого осложнения изучены недостаточно. Одна из возможных причин – снижение под влиянием ГКС экспрессии врожденных антивирусных генов и увеличение репликации вируса [14]. Одним из способов снижения риска возникновения пневмонии может быть использование экстрамелкодисперсных иГКС, содержащих комбинации, оказывающие противовоспалительное действие непосредственно в малых дыхательных путях, которые являются основным субстратом поражения при ХОБЛ [15].

Целью настоящего исследования явилась оценка противовоспалительного эффекта применения фиксированной экстрамелкодисперсной комбинации ГКС-препарата беклометазона дипропионата и ДДБА формотерола на экспериментальной модели ХОБЛ.

## Материалы и методы

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Вистар массой тела 150–170 г разведения Федерального государственного унитарного предприятия «Питомник лабораторных животных “Рапполово”». Исследования проводились в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения и социального раз-

вития Российской Федерации от 23.08.10 № 708н «Об утверждении правил лабораторной практики». Модель формирования ХОБЛ (от острой реакции на повреждение до хронического процесса) воспроизводилась с помощью ингаляционного воздействия диоксида азота (30–40 мг / м<sup>3</sup>) [16]. Ингаляции проводились в прерывистом режиме (3 экспозиции в день по 30 мин с интервалом 30 мин между ними) в течение 60 дней. По окончании этого срока крысы ( $n = 26$ ) были разделены случайным образом на 2 группы. В течение последующих 30 дней животным опытной группы ( $n = 13$ ) ежедневно ингалировался аэрозольный препарат Фостер – комбинация ГКС беклометазона дипропионата и ДДБА формотерола (международное непатентованное наименование – *Beclometasone + Formoterol*; Кьези Фармацевтичи С.п.А., Италия). Экстремелкодисперсный аэрозоль обеспечивает лучшую доставку действующих веществ в дистальные отделы респираторного тракта. Препарат ингалировался через надеваемую на морду крысы специальную маску, в отверстие которой вставлялась распылительная насадка аэрозольного ингалятора. Для распыления 1 дозы препарата (100 мкг беклометазона дипропионата, 6 мкг формотерола fumarata) совершалось 1 нажатие, выдерживаемое в течение 10 с; за этот период крыса совершала 20–25 дыхательных движений. Животным контрольной группы ( $n = 13$ ) проводилась аналогичная процедура с использованием ингалятора с плацебо. Интактную группу составили 9 особей. Эвтаназия осуществлялась методом ингаляции диоксида углерода. Бронхоальвеолярный лаваж выполнялся на изолированных легких стерильным физиологическим раствором (35–37 °С). Бронхоальвеолярная лаважная жидкость (БАЛЖ) собиралась в силиконизированные пробирки; после центрифугирования определялось общее и дифференциальное содержание клеток в 1,0 мл. Для гисто-

логических исследований легкие расправлялись введением через трахею 10%-го раствора формальдегида. Материал заключался в парафин, срезы толщиной 5–7 мкм окрашивались гематоксилином / эозином и по Ван-Гизону. В пробах БАЛЖ определялось содержание фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина (IL)-8, IL-17, нейтрофильной эластазы (НЭ), матриксной металлопротеиназы-12 (MMP-12), секреторного иммуноглобулина А (sIgA), сурфактант-ассоциированных протеинов В (SP-B) и D (SP-D) методом иммуноферментного анализа ELISA с использованием видоспецифичных коммерческих тест-систем фирмы *Cusabio Biotech Co., Ltd* (Китай).

Статистическая обработка выполнена с помощью пакета программ *Statistica 6.0 (Windows)* с применением критерия достоверности Стьюдента. Количественные данные представлены как среднее  $\pm$  ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Длительное прерывистое воздействие диоксида азота, являющегося важным компонентом табачного дыма, вызывало характерные для ХОБЛ структурные нарушения в эпителии бронхов крыс – увеличение рядов клеток, признаки десквамации, дистрофии и атрофии эпителия, участки плоскоклеточной метаплазии, утолщение межальвеолярных перегородок и гладкомышечного слоя бронхиальной стенки, бокаловидноклеточную гиперплазию. Отношение числа реснитчатых и бокаловидных клеток составляло 5 : 4 (в интактной группе – 5 : 1). В собственном слое слизистой оболочки и вокруг бронхов выявлялась выраженная инфильтрация лимфоцитами с образованием лимфоидных фолликулов, наличие которых является характерной морфологической особенностью легких при ХОБЛ. В респираторных бронхиолах и альвеолярных ходах встречались участки расширения, а в подплевральных отделах – участки эмфиземы.

Спустя 1 мес. после окончания ингаляционного воздействия диоксида азота в БАЛЖ контрольных животных содержание нейтрофилов превышало интактное значение в 6 раз ( $30,9 \pm 3,9$  и  $5,3 \pm 0,6$  % соответственно;  $p < 0,05$ ), а лимфоцитов – в  $> 2$  раза ( $20,5 \pm 2,4$  и  $8,1 \pm 1,9$  % соответственно;  $p < 0,05$ ). В БАЛЖ контрольных крыс определялись повышенные концентрации провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , IL-8) и MMP-12, секретируемых активированными альвеолярными макрофагами, а также провоспалительного IL-17, основными продуцентами которого являются CD4<sup>+</sup>Th17-клетки, в меньшей степени – нейтрофилы и CD8<sup>+</sup>Th17-клетки (табл. 1). Уровень НЭ в БАЛЖ животных контрольной группы в 2 раза превышал интактный (см. табл. 1).

Следствием нарушения структурной целостности бронхиального эпителия под влиянием 60-дневной экспозиции диоксидом азота являлось ухудшение показателей его функциональной активности: сни-

**Таблица 1**  
**Влияние препарата Фостер на цитокиново-ферментный профиль бронхоальвеолярной лаважной жидкости крыс на модели хронической обструктивной болезни легких ( $M \pm m$ )**

**Table 1**  
**Effects of Foster on cytokines and enzymes of BALF in rat model of COPD ( $M \pm m$ )**

Показатель	Интактная группа $n = 9$	Модель	
		ХОБЛ (контроль) $n = 13$	ХОБЛ + Фостер $n = 13$
TNF- $\alpha$ , пг / мл	15,67 $\pm$ 1,52	32,48 $\pm$ 3,15*	27,84 $\pm$ 1,42*
IL-8, пг / мл	23,67 $\pm$ 1,39	41,25 $\pm$ 2,65*	25,54 $\pm$ 1,09**
IL-17, пг / мл	53,37 $\pm$ 4,79	98,72 $\pm$ 5,37*	43,81 $\pm$ 6,15**
MMP-12, нг / мл	0,84 $\pm$ 0,06	2,37 $\pm$ 0,09*	1,72 $\pm$ 0,08*
НЭ, нг / мл	16,51 $\pm$ 2,18	33,18 $\pm$ 2,71*	18,71 $\pm$ 1,19**

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ ; IL – интерлейкин; MMP – матриксная металлопротеиназа; НЭ – нейтрофильная эластаза; \* – различие с интактной группой достоверно;  $p < 0,05$ ; \*\* – различие с группой «Модель ХОБЛ» достоверно ( $p < 0,05$ ).  
Notes. \*, difference between the study group and intact rats is statistically significant ( $p < 0,05$ ); \*\*, difference between the study group and the control group is statistically significant ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2**  
**Влияние препарата Фостер на показатели функциональной активности бронхоальвеолярного эпителия крыс на модели хронической обструктивной болезни легких ( $M \pm m$ )**  
**Table 2**  
**Effects of Foster on BALF concentrations of sIgA, SP-B and SP-D in rat model of COPD ( $M \pm m$ )**

Показатель	Интактная группа	Модель	
		ХОБЛ (контроль)	ХОБЛ + Фостер
	n = 9	n = 13	n = 13
slgA, мкг / мг белка	28,15 ± 1,65	11,54 ± 1,32*	38,55 ± 4,46**
SP-B, пг / мкг белка	39,43 ± 3,22	69,25 ± 4,67*	58,79 ± 3,73*
SP-D, пг / мл	73,63 ± 4,77	44,21 ± 5,18*	94,77 ± 6,53**

Примечание: ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; slgA – секреторный иммуноглобулин А; SP-B – сурфактант-ассоциированный протеин В; SP-D – сурфактант-ассоциированный протеин D; \* – различие с интактной группой достоверно;  $p < 0,05$ ; \*\* – различие с группой «Модель ХОБЛ» достоверно ( $p < 0,05$ ).  
 Notes. \*, difference between the study group and intact rats is statistically significant ( $p < 0,05$ ); \*\*, difference between the study group and the control group is statistically significant ( $p < 0,05$ ).

жение в БАЛЖ содержания секреторного IgA, повышение содержания гидрофобного SP-B и, напротив, снижение концентрации гидрофильного SP-D (табл. 2).

По результатам исследования у животных, получавших в течение 1 мес. после окончания экспозиций диоксидом азота ингаляции препарата Фостер, показано восстановление цитоиммунологического профиля БАЛЖ. Клеточный состав БАЛЖ мало отличался от такового у крыс интактной группы – процентное содержание нейтрофилов и лимфоцитов снизилось по сравнению с контролем, составив  $7,4 \pm 1,2 \%$  ( $p < 0,05$ ) и  $10,3 \pm 1,8 \%$  ( $p < 0,05$ ), а доля макрофагов возросла до  $82,3 \pm 2,3 \%$  ( $p < 0,05$ ). Концентрации провоспалительных цитокинов IL-8, IL-17 и НЭ практически не отличались от показателей в интактной группе (см. табл. 1). Отмечалась тенденция к снижению содержания TNF- $\alpha$  и MMP-12 (см. табл. 1). По результатам гистологического анализа легочной ткани крыс этой группы показано отсутствие в бронхиальном эпителии участков слущенных эпителиоцитов, оголенной базальной мембраны, зоны дистрофии, атрофии и плоскоклеточной метаплазии эпителия. Соотношение реснитчатых и бокаловидных клеток было близко к норме и составляло 5 : 2. Вокруг крупных бронхов сохранялась слабая лимфоцитарная инфильтрация без лимфоидных фолликулов, признаки ремоделирования стенок дыхательных путей и эмфиземы отсутствовали. Нормализовалось содержание SP-D в БАЛЖ, намечалась тенденция к снижению уровня SP-B (см. табл. 2), что могло свидетельствовать о процессе восстановления морфофункциональной целостности бронхоальвеолярного эпителия и активации секреторной деятельности альвеолоцитов 2-го типа. Заметно возросла интенсивность синтеза sIgA, превысившая аналогичный показатель у животных как контрольной, так и интактной группы (см. табл. 2).

Одной из особенностей ХОБЛ является персистенция воспаления после прекращения воздействия

пневмотоксикантов вследствие привлечения к локусам поврежденного эпителия нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов, являющихся основными эффекторными клетками-продуцентами медиаторов воспаления. Под влиянием TNF- $\alpha$  и IL-8 нейтрофилы секретируют во внеклеточное пространство протеазы, в т. ч. НЭ. Расщепляя эластин внеклеточного матрикса легочной паренхимы, НЭ способствует формированию участков эмфиземы. Высокой каталитической активностью в отношении эластина обладает и макрофагальная металлоэластаза MMP-12 [17]. Помимо деструкции легочной паренхимы, MMP-12 может активировать латентную форму TNF- $\alpha$  на поверхности макрофагов и таким образом усилить хроническое воспаление дыхательных путей [18].

Нейтрофильно-лимфоцитарное воспаление, развивающееся под влиянием 60-дневного воздействия диоксида азота, является характерным признаком ХОБЛ. В привлечении нейтрофилов в дыхательные пути, помимо IL-8, участвует опосредованный IL-17 экстраклеточный цитокиновый сигналинг, регулирующий врожденный иммунный ответ легочных эпителиоцитов [19]. IL-17 отводится важная роль в формировании лимфоидных фолликулов в легочной ткани, наличие которых является признаком прогрессирования воспаления [20] и характерно для модели ХОБЛ, использованной в данной работе [16, 21]. Увеличение экспрессии IL-17A обнаружено в легочной паренхиме и бронхах больных со стабильным течением ХОБЛ [22], курильщиков [19] и мышей, экспонированных к воздействию сигаретного дыма [23].

Обнаруженное повышенное содержание в БАЛЖ контрольных животных гидрофобного SP-B, синтезируемого и секретируемого альвеолоцитами 2-го типа, служит доказательством повреждения альвеолярного эпителия и деструкции сурфактантной выстилки. В опытах на клеточной культуре A549, сходной с альвеолоцитами 2-го типа, повреждение клеток сопровождалось выходом SP-B во внеклеточное пространство и снижением его внутриклеточной концентрации [24]. Нарушение структуры SP-B ведет к потере способности взаимодействовать с фосфолипидами на границе аэрогематического барьера и утрате его основной биологической функции, направленной на снижение альвеолярного поверхностного натяжения [25]. Отмеченное в контроле снижение содержания SP-D в БАЛЖ также могло быть связано с повреждением легочного эпителия, апоптозом секретирующих SP-D альвеолоцитов 2-го типа и нецилиарных клеток бронхиол (клеток Клара) и «утечкой» SP-D в системный кровоток [26]. У больных ХОБЛ прослеживается четкая обратная зависимость между тяжестью заболевания и уровнем SP-D в сыворотке, а уровень SP-D в БАЛЖ и / или сыворотке может использоваться в качестве биомаркера повреждения легких и для прогнозирования исходов состояния пациентов с ХОБЛ [27]. Показано, что удаление SP-D гена приводит к нарушению профиля сурфактантных фосфолипидов, увеличению активности металлопротеаз,

оксидативному и нитрозативному стрессу, а также повышению базального уровня воспаления в легких с последующим развитием эмфиземы и повышению восприимчивости организма к бактериальным и вирусным инфекциям [27].

С нарушением структуры бронхиального эпителия напрямую связано снижение содержания sIgA в БАЛЖ контрольных животных. Секреторный IgA, синтезируемый плазматическими клетками базальной мембраны и транспортируемый на поверхность эпителия полииммуноглобулиновым рецептором (pIgR), является маркером местного врожденного иммунитета. Эпителий с признаками бокаловидноклеточной гиперплазии, как правило, сочетается с глубокими повреждениями цилиарного аппарата и характеризуется дефицитом sIgA на поверхности, что свидетельствует о явных нарушениях его иммунобарьерной функции [28]. У мышей с дефицитом pIgR и недостатком sIgA по мере старения спонтанно развивается обструктивная патология легких с прогрессирующим ремоделированием дыхательных путей, эмфиземой, лейкоцитарной инфильтрацией, увеличением экспрессии MMP-12 и HЭ, активацией резидентной легочной микробиоты [29].

Применение экстрамелкодисперсного комбинированного препарата Фостер на модели ХОБЛ сопровождалось значимым снижением активности нейтрофильно-лимфоцитарного воспаления, отражением которого стала нормализация клеточного состава и профиля провоспалительных цитокинов и ферментов в бронхоальвеолярном пространстве. На фоне снижения активности воспалительного процесса наблюдалось обновление морфологической структуры бронхиального эпителия, нарушенной в процессе формирования модели ХОБЛ – восстановление числа реснитчатых клеток, устранение характерных для ХОБЛ проявлений ремоделирования легочной ткани – гиперплазии бокаловидных клеток, плоскоклеточной метаплазии (preneопластического состояния), лимфоцитарной инфильтрации и эмфиземы. Репарация бронхиального эпителия сопровождалась восстановлением его функциональной активности, о чем свидетельствовало увеличение в БАЛЖ маркера местного иммунитета и показателя физиологического состояния организма – секреторного IgA, а также SP-B, ответственного за снижение поверхностного натяжения альвеол, и SP-D, являющегося компонентом врожденной эпителиальной иммунной защиты.

Не вызывает сомнения, что в основе развития и прогрессирования ХОБЛ лежит персистенция хронического воспалительного процесса. Однако в линейке базисной терапии этого заболевания на этапе стабильного течения эффективные противовоспалительные медикаментозные средства отсутствуют, а убедительные данные по биологическим препаратам, находящимся на разных этапах клинических исследований, пока не получены. В связи с этим вопрос о назначении иГКС на постоянной основе в качестве патогенетической терапии остается все еще актуальным для многих пациентов с ХОБЛ.

## Заключение

Согласно полученным результатам продемонстрировано, что применение содержащего ГКС экстрамелкодисперсного препарата беклометазона дипропионата в комбинации с ДДБА формотеролом на модели ХОБЛ оказывает выраженное противовоспалительное действие, сопряженное с активацией репаративных процессов в легких, проявляющейся восстановлением иммунобарьерной целостности и функциональной полноценности бронхоальвеолярного эпителия. Потенцированию достигнутого результата способствовало обеспечение максимальной эффективности используемого препарата на уровне малых дыхательных путей. В клинической практике использование экстрамелкодисперсных комбинаций позволит не только оптимизировать топическую доставку иГКС, но и уменьшить применяемую дозу этого препарата, что обеспечит наиболее оптимальное сочетание эффективности и безопасности иГКС у пациентов с ХОБЛ.

## Благодарности

Публикация осуществлена при финансовой поддержке компании «Къези Фармасьютикалс». Мнение автора может не совпадать с позицией компании. Компания «Къези Фармасьютикалс» не несет ответственности за возможные нарушения авторских прав и иных прав третьих лиц в результате публикации и распространения данной информации.

## Acknowledgements

The publication was financial supported by Chiesi Pharmaceuticals Company. The author's opinion could differ from the official position of the company. The company is not responsible to any piracy and other violations of stakeholders' rights and right of other third parties resulted from this publication and the information spread.

## Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
2. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология*. 2017; 27 (1): 13–20 DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20.
3. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
4. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
5. Barnes P.J. Glucocorticosteroids. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017; 237: 93–115. DOI: 10.1007/164\_2016\_62.
6. Adcock I.M., Mumby S. Glucocorticoids. *Handb. Exp. Pharmacol.* 2017; 237: 171–196. DOI: 10.1007/164\_2016\_98.
7. Овчаренко С.И. Ингаляционные глюкокортикостероиды в терапии больных хронической обструктивной болезнью легких: быть или не быть?! *Практическая пульмонология*. 2016; (1): 16–23.
8. Емельянов А.В. Ингаляционные глюкокортикостероиды при хронической обструктивной болезни легких: како-

- во их место в лечении этого заболевания? *Русский медицинский журнал*. 2017; 25 (3): 227–231.
9. Izquierdo Alonso J.L., Rodri'guez Glez-Moro J.M. [The excessive use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease.] *Arch. Bronconeumol*. 2012; 48 (6): 207–212. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.01.002 (in Spanish).
  10. Cataldo D., Derom E., Liistro G. et al. Overuse of inhaled corticosteroids in COPD: five questions for withdrawal in daily practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 2089–2099. DOI: 10.2147/COPD.S164259.
  11. Yawn B.P., Suissa S., Rossi A. Appropriate use of inhaled corticosteroids in COPD: the candidates for safe withdrawal. *NPJ Prim. Care Respir. Med*. 2016; 26: 16068. DOI: 10.1038/nnpjcr.2016.68.
  12. Kunz L.I.Z., Postma D.S., Klooster K. et al. Relapse in FEV1 decline after steroid withdrawal in COPD. *Chest*. 2015; 148 (2): 389–396. DOI: 10.1378/chest.14-3091.
  13. Arpinelli F., Caramori G., Magnoni M.S. [Risk of pneumonia during long term regular treatment of stable COPD with inhaled glucocorticoids: a systematic review.] *Recenti Prog. Med*. 2017; 108 (4): 175–182. DOI: 10.1701/2681.27453 (in Italian).
  14. Thomas B.J., Porritt R.A., Hertzog P.J. et al. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Sci. Rep*. 2014; 4: 7176. DOI: 10.1038/srep07176.
  15. Лешенко И.В., Куделя Л.М., Игнатова Г.Л. и др. Резолюция совета экспертов «Место противовоспалительной терапии при ХОБЛ в реальной клинической практике» от 8 апреля 2017 г., Новосибирск. *Русский медицинский журнал*. 2017; 25 (18): 1322–1324.
  16. Лебедева Е.С., Кузубова Н.А., Данилов Л.Н. и др. Воспроизведение в эксперименте хронической обструктивной болезни легких. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011; 152 (11): 596–600.
  17. Lamort A.S., Gravier R., Laffitte A. et al. New insights into the substrate specificity of macrophage elastase MMP-12. *Biol. Chem*. 2016; 397 (5): 469–484. DOI: 10.1515/hsz-2015-0254.
  18. Demedts I.K., Morel-Montero A., Lebecque S. et al. Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax*. 2006; 61 (3): 196–201. DOI: 10.1136/thx.2005.042432.
  19. Levänen B., Glader P., Dahlén B. et al. Impact of tobacco smoking on cytokine signaling via interleukin-17A in the peripheral airways. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2016; 11: 2109–2116. DOI: 10.2147/COPD.S99900.
  20. Yadava K., Bollyky P., Lawson M.A. The formation and function of tertiary lymphoid follicles in chronic pulmonary inflammation. *Immunology*. 2016; 149 (3): 262–269. DOI: 10.1111/imm.12649.
  21. Двораковская И.В., Кузубова Н.А., Фионик А.М. и др. Патологическая анатомия бронхов и респираторной ткани крыс при воздействии диоксида азота. *Пульмонология*. 2009; (1): 78–82.
  22. Eustace A., Smyth L.J.C., Mitchell L. et al. Identification of cells expressing IL-17A and IL-17F in the lungs of patients with COPD. *Chest*. 2011; 139 (5): 1089–1100. DOI: 10.1378/chest.10-0779.
  23. Duan M.C., Zhang J.Q., Liang Y. et al. Infiltration of IL-17-producing T cells and Treg cells in a mouse model of smoke-induced emphysema. *Inflammation*. 2016; 39 (4): 1334–1344. DOI: 10.1007/s10753-016-0365-8.
  24. Zhou D.J., Chen Y., Zhang X.J. et al. Effects of oleic acid on SP-B expression and release in A549 cells. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2015; 19 (18): 3438–3443.
  25. Hemming J.M., Hughes B.R., Rennie A.R. et al. Environmental pollutant ozone causes damage to lung surfactant protein B (SP-B). *Biochemistry*. 2015; 54 (33): 5185–5197. DOI: 10.1021/acs.biochem.5b00308.
  26. Лямина С.В., Малышев И.Ю. Сурфактантный белок D в норме и при заболеваниях легких. *Русский медицинский журнал*. 2012; (1): 50–55.
  27. Sin D.D., Pahlavan P.S., Man S.F. Surfactant protein D: A lung specific biomarker in COPD? *Ther. Adv. Respir. Dis*. 2008; 2 (2): 65–74. DOI: 10.1177/1753465808088903.
  28. Polosukhin V.V., Lawson W.E., Milstone A.P. et al. Association of progressive structural changes in the bronchial epithelium with subepithelial fibrous remodeling: A potential role for hypoxia. *Virchows Arch*. 2007; 451: 793–803. DOI: 10.1007/s00428-007-0469-5.
  29. Richmond B.W., Brucker R.M., Han W. et al. Airway bacteria drive a progressive COPD-like phenotype in mice with polymeric immunoglobulin receptor deficiency. *Nat. Commun*. 2016; 7: 11240. DOI: 10.1038/ncomms11240.

Поступила 14.01.19

## References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2019 Report. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>
2. Aisanov Z.R., Avdeev S.N., Arkhipov V.V. et al. National Guidelines on Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Algorithm for Making a Clinical Decision. *Pul'monologiya*. 2017; 27 (1): 13–20. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-1-13-20 (in Russian).
3. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 183–187. DOI: 10.2147/COPD.S153770.
4. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
5. Barnes P.J. Glucocorticosteroids. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2017; 237: 93–115. DOI: 10.1007/164\_2016\_62.
6. Adcock I.M., Mumby S. Glucocorticoids. *Handb. Exp. Pharmacol*. 2017; 237: 171–196. DOI: 10.1007/164\_2016\_98.
7. Ovcharenko S.I. Inhaled steroids in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: to be or not to be? *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2016; (1): 16–23 (in Russian).
8. Emel'yanov A.V. A role of inhaled steroids in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2017; 25 (3): 227–231 (in Russian).
9. Izquierdo Alonso J.L., Rodri'guez Glez-Moro J.M. [The excessive use of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease.] *Arch. Bronconeumol*. 2012; 48 (6): 207–212. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.01.002 (in Spanish).
10. Cataldo D., Derom E., Liistro G. et al. Overuse of inhaled corticosteroids in COPD: five questions for withdrawal in daily practice. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2018; 13: 2089–2099. DOI: 10.2147/COPD.S164259.
11. Yawn B.P., Suissa S., Rossi A. Appropriate use of inhaled corticosteroids in COPD: the candidates for safe withdrawal. *NPJ Prim. Care Respir. Med*. 2016; 26: 16068. DOI: 10.1038/nnpjcr.2016.68.
12. Kunz L.I.Z., Postma D.S., Klooster K. et al. Relapse in FEV1 decline after steroid withdrawal in COPD. *Chest*. 2015; 148 (2): 389–396. DOI: 10.1378/chest.14-3091.

13. Arpinelli F., Caramori G., Magnoni M.S. [Risk of pneumonia during long term regular treatment of stable COPD with inhaled glucocorticoids: a systematic review.] *Recenti Prog. Med.* 2017; 108 (4): 175–182. DOI: 10.1701/2681.27453 (in Italian).
14. Thomas B.J., Porritt R.A., Hertzog P.J. et al. Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon. *Sci. Rep.* 2014; 4: 7176. DOI: 10.1038/srep07176.
15. Leshchenko I.V., Kudelya L.M., Ignatova G.L. et al. A Role of Anti-inflammatory Therapy in Real Clinical Practice of COPD. A Resolution of Expert Council. Apr 8, 2017. Novosibirsk. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2017; 25 (18): 1322–1324 (in Russian).
16. Lebedeva E.S., Kuzubova N.A., Danilov L.N. et al. Experimental model of chronic obstructive pulmonary disease. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 2011; 152 (11): 596–600 (in Russian).
17. Lamort A.S., Gravier R., Laffitte A. et al. New insights into the substrate specificity of macrophage elastase MMP-12. *Biol. Chem.* 2016; 397 (5): 469–484. DOI: 10.1515/hsz-2015-0254.
18. Demedts I.K., Morel-Montero A., Lebecque S. et al. Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax.* 2006; 61 (3): 196–201. DOI: 10.1136/thx.2005.042432.
19. Levänen B., Glader P., Dahlén B. et al. Impact of tobacco smoking on cytokine signaling via interleukin-17A in the peripheral airways. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2016; 11: 2109–2116. DOI: 10.2147/COPD.S99900.
20. Yadava K., Bollyky P., Lawson M.A. The formation and function of tertiary lymphoid follicles in chronic pulmonary inflammation. *Immunology.* 2016; 149 (3): 262–269. DOI: 10.1111/imm.12649.
21. Dvorakovskaya I.V., Kuzubova N.A., Fionik A.M. et al. Pathological anatomy of bronchi and respiratory tissue in rats exposed to nitric dioxide. *Pul'monologiya.* 2009; (1): 78–82 (in Russian).
22. Eustace A., Smyth L.J.C., Mitchell L. et al. Identification of cells expressing IL-17A and IL-17F in the lungs of patients with COPD. *Chest.* 2011; 139 (5): 1089–1100. DOI: 10.1378/chest.10-0779.
23. Duan M.C., Zhang J.Q., Liang Y. et al. Infiltration of IL-17 producing T-cells and Treg-cells in a mouse model of smoke-induced emphysema. *Inflammation.* 2016; 39 (4): 1334–1344. DOI: 10.1007/s10753-016-0365-8.
24. Zhou D.J., Chen Y., Zhang X.J. et al. Effects of oleic acid on SP-B expression and release in A549 cells. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2015; 19 (18): 3438–3443.
25. Hemming J.M., Hughes B.R., Rennie A.R. et al. Environmental pollutant ozone causes damage to lung surfactant protein B (SP-B). *Biochemistry.* 2015; 54 (33): 5185–5197. DOI: 10.1021/acs.biochem.5b00308.
26. Lyamina S.V., Malyshev I.Yu. Surfactant protein D in health and in lung diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; (1): 50–55 (in Russian).
27. Sin D.D., Pahlavan P.S., Man S.F. Surfactant protein D: A lung specific biomarker in COPD? *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2008; 2 (2): 65–74. DOI: 10.1177/1753465808088903.
28. Polosukhin V.V., Lawson W.E., Milstone A.P. et al. Association of progressive structural changes in the bronchial epithelium with subepithelial fibrous remodeling: A potential role for hypoxia. *Virchows Arch.* 2007; 451: 793–803. DOI: 10.1007/s00428-007-0469-5.
29. Richmond B.W., Brucker R.M., Han W. et al. Airway bacteria drive a progressive COPD-like phenotype in mice with polymeric immunoglobulin receptor deficiency. *Nat. Commun.* 2016; 7: 11240. DOI: 10.1038/ncomms11240.

Received January 14, 2019