

ной защиты, снижением (вплоть до полного исчезновения) уровня метаболитов-антимутагенов, уменьшением числа адренорецепторов, снижением уровня цАМФ в тучных клетках, эозинофилах, нейтрофилах и эпителиальных клетках дыхательных путей [12, 13, 15]. И наконец, третья группа факторов, провоцирующая высокий уровень кластогенеза, связана с нарушениями в системе элиминации аберрантных клеток: в клетках существенно подавлен апоптоз, снижена эффективность иммунного надзора, изменен объем экстравазации и т.д. [3, 12, 13].

В заключение необходимо отметить, что зарегистрированные в наших исследованиях генетические нарушения в клетках и тканях больных БА являются серьезным основанием для введения в комплексное лечение больных БА фармакологических средств защиты генома. Имеющиеся в этом направлении разработки подтверждают целесообразность применения у больных БА такой тактики лечения [2, 5].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Фогель Ф., Мотульски А. Генетика человека. М: Мир; 1990; т.1.
2. Дурнев А.Д., Середенин С.Б. Мутагены. Скрининг и фармакологическая профилактика воздействий. М: Медицина; 1998.
3. Ильинских Н.Н., Медведев М.А., Бессуднова С.С., Ильинских И.Н. Мутагенез при различных функциональных состояниях организма. Томск: ТГУ; 1990.
4. Семенов В.В. Возможности лекарственной коррекции поврежденных хромосом в соматических клетках. В кн.: Научно-практическая конф. педиатров России "Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии". М.; 2000.
5. Черепнев Г.В., Малышев К.В., Слабнов Ю.Д. и др. Потенциальная роль антимутагенного эффекта препарата ксимедона в модификации иммунореактивности. Экспер. и клин. фармакол. 2000; 63 (6): 43–48.
6. Буторина О.К., Абрамова З.И., Семенов В.В. и др. Одно- и двунигетивные разрывы ДНК в лейкоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой. В кн.: Генетика человека и патология. Томск: ТГУ; 1992. 53–54.
7. Lintsov A.E., Pleskach N.M., Usiontsev B.M. et al. The cytogenetic action of antilymphocyte globulin on the lymphocytes of bronchial asthma patients. Tsitologia 1990; 32 (1): 156–160.
8. Бочков Н.П., Филиппова Т.В., Яковенко К.Н. Принципы цитогенетического обследования для выявления профессиональных вредностей. Цитология и генетика 1984; 6: 422–428.
9. Stich H.F., Curtis J.R., Parida B.D. Application of the micronucleus test to exfoliated cells of high cancer risk groups: tobacco chewers. Int. J. Cancer 1982; 30: 553–559.
10. Жулева Л.Ю., Умнова Н.В., Румак В.С. Регистрация микроядер в слущивающихся клетках слизистой ротовой полости человека на территории Южного Вьетнама. Генетика 1996; 32 (12): 1700–1704.
11. Семенов В.В., Кошпаева Е.С., Семенов А.В. Оценка антимутагенной активности веществ на *Crepis capillaris* в скрининговых исследованиях. Казань: КГМУ; 2000.
12. Каганов С.Ю. (ред.) Бронхиальная астма у детей. М.: Медицина; 1999.
13. Чучалин А.Г. (ред.) Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.1,2.
14. Sajatkina O. et al. Increased production of IL-4 and IL-5 in children with atopic asthma and dermatitis. Allergy 1997; 51 (suppl.): 340.
15. Davies K.I.A. Proteolytic systems as secondary antioxidant defenses. In: Crow C.K., ed. Cellular antioxidant defence mechanism. Boca Raton, FL: CRC; 1988. 25–67.

Поступила 18.07.01

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2003

УДК 616/248-07:[616.155/32+616.155.34]-076

*Л.В.Рябова, Т.В.Гавриш, С.И.Комар, С.Н.Теплова,  
Е.А.Крашенинникова, Н.А.Алексеев*

### ПОПУЛЯЦИОННЫЙ И СУБПОПУЛЯЦИОННЫЙ СОСТАВ ЛИМФОЦИТОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ РАЗНОГО ВОЗРАСТА

Городская клиническая больница № 1, Челябинская государственная медицинская академия

#### LYMPHOCYTE POPULATIONS AND SUBPOPULATIONS AND NEUTROPHIL FUNCTIONAL ACTIVITY IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS

*L.V.Ryabova, T.V.Gavrish, S.I.Komar, S.N.Teplova, E.A.Krashenninnikova, N.A.Aleksejev*

#### Summary

This work is devoted to population spectrum of lymphocytes and oxygen-dependent metabolism of neutrophils in 140 moderate persisting asthma patients of young, middle and old ages. Markers of persisting inflammation such as increased levels of immunoglobulin E and circulating immune complexes, considerable activation of spontaneous and induced NST-test, increased in elderly, various shifts in lymphocyte populations and subpopulations were revealed in all the groups. These features require additional attention of a doctor and special therapeutic measures.

Настоящая работа посвящена изучению популяционного спектра лимфоцитов, кислородзависимого метаболизма нейтрофилов у 140 больных с умеренно персистирующей бронхиальной астмой в трех группах: молодого, среднего, пожилого возраста. Во всех группах выявлены маркеры персистирующего воспаления: повышение уровней иммуноглобулина Е и циркулирующих иммунных комплексов, значительная активация спонтанного и индуцированного NST-теста, усиливающаяся у пожилых больных, разнонаправленные изменения в популяционном и субпопуляционном составе лимфоцитов, что требует дополнительного внимания врача и проведения лечебных мероприятий.

Бронхиальная астма (БА) является глобальным и быстро прогрессирующим заболеванием, которым страдает более 100 млн жителей планеты [1,2]. Исследования последних лет выявили особенности клинической картины и патогенеза БА в зависимости от возраста, констатировали увеличение удельного веса больных пожилого и старческого возраста [1,3].

Установлено, что патогенез развития заболевания, его течение зависят от многих причин, в том числе и от количества, и соотношения популяций клеток, функциональной и метаболической активности лимфоцитов и нейтрофилов, участвующих в реализации персистирующего воспалительного процесса, существенно меняющихся с возрастом не только у больных, но и практически здоровых людей. В связи с этим представляет интерес изучение количественного состава и функциональной активности клеток периферической крови у больных БА молодого, среднего и пожилого возраста в рамках одного исследования [4,5].

Целью настоящего исследования являлось изучение количественного состава популяций и субпопуляций лимфоцитов, а также функциональной противовоспалительной активности нейтрофилов у больных БА разного возраста.

### Материалы и методы

Было обследовано 140 больных БА средней степени тяжести разного возраста, из которых в соответствии с рекомендациями симпозиума по возрастной физиологии [4] сформированы 3 группы: 1-я группа — 30 человек в возрасте 18–34 лет (средний возраст  $29,5 \pm 3,2$  года), 2-я группа — 50 больных в возрасте 35–59 лет (средний возраст  $47 \pm 11,5$  года), 3-я группа — 60 пациентов в возрасте 60–74 лет (средний возраст  $67 \pm 7$  года). Контрольную группу составили здоровые доноры молодого возраста (средний возраст  $31,4 \pm 1,9$  года). Всем больным было проведено общеклиническое обследование, а также иммунологическое исследование, включающее определение уровня иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G (методом Манчини), общего иммуноглобулина Е (методом ИФА с тест-системами фирмы "Хема-Мед"), содержания циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) (методом *Digion*), показателей активности и интенсивности спонтанного и индуцированного NST-теста нейтрофилов (метод *Park* в модификации *М.Е.Виксмана, А.Н.Маянского*), а также иммунофенотипию лимфоцитов, экспрессирующих CD3-

CD4-, CD8-, CD20-, CD95-, CD45-рецепторы методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител (производства НПО "Препарат", Н.Новгород).

По критериям Международного консенсуса [6] у всех больных было диагностировано умеренно персистирующее течение БА с базовой терапией 3-й степени. Средняя длительность заболевания в 1-й группе больных составила  $8,5 \pm 2,1$  года, во 2-й группе —  $7 \pm 1,97$  года, в 3-й группе —  $11,5 \pm 3,6$  года ( $p > 0,05$ ). Наибольшая средняя длительность заболевания наблюдалась в группе пожилого возраста.

### Результаты

В табл.1 представлены возрастные характеристики факторов гуморального иммунитета у больных БА.

Как видно из табл.1, у больных БА с возрастом выявляется закономерная тенденция к повышению уровня Ig первичного ответа М, во всех возрастных группах отмечается достоверное повышение количества ЦИК, иммуноглобулинов Е. Среднее значение уровня общего IgE у пожилых больных было достоверно выше, чем у больных 2-й и 3-й групп. Это косвенно подтверждает участие IgE-зависимого механизма персистирующего воспаления респираторного тракта не только у молодых больных БА, но и у больных с дебютом заболевания в пожилом возрасте.

В табл.2 представлены возрастные особенности кислородзависимого метаболизма нейтрофилов по

Таблица 1  
Гуморальные показатели иммунитета у больных БА

Показатель	Доноры (контроль)	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=50)	3-я группа (n=60)
IgA	2,24±0,07	1,98±0,17	2,16±0,09	2,44±0,11
IgG, г/л	12,77±0,35	11,71±0,34	10,31±0,34	14,36±0,42
IgM	1,25±0,03	1,25±0,08	1,39±0,06*	1,6±0,09*
IgE, МЕ/мл	60,7±9,6	353±33*	283±29,6*	428±59,97*
ЦИК, усл. ед.	48,2±2,8	72,2±4,1*	61,16±3,77*	67,67±3,16*

Примечание. Здесь и в табл.2 и 3: \* — отличие между контролем и группами больных; \*\* — отличие между 1-й и 2-й группами; \*\*\* — отличие между 1-й и 3-й группами; \* — отличие между 2-й и 3-й группами, достоверным считалось значение  $p < 0,05$ .



Таблица 2

## Спонтанный и индуцированный NST-тест у больных БА

Показатель	Доноры (контроль)	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=50)	3-я группа (n=60)
Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	6,05±0,3	5,98±0,25	5,2±0,38	6,08±0,48
Спонтанный NST-тест, %	9,63±0,39	29,7±2,02	40,6±3,01	43,08±2,28
Интенсивность, усл. ед.	0,31±0,02	0,5±0,07*	0,48±0,02*	0,56±0,03*
Индуцированный NST-тест, %	>28±3	48,4±3,13	49,84±3,14	50,28±3,01
Интенсивность, усл. ед.	>0,36±0,03	0,63±0,02*	0,66±0,03*	0,85±0,003*

данным спонтанного и индуцированного NST-теста. Как видно из табл.2, во всех возрастных группах показатели спонтанного и индуцированного NST-теста были значительно выше, чем в контроле. Выявлена достоверная тенденция к более выраженной активации кислородзависимого метаболизма нейтрофилов у больных среднего и пожилого возраста в сравнении с

Таблица 3

## Популяционный и субпопуляционный спектр лимфоцитов у больных БА

Показатель	Доноры (контроль)	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=25)	3-я группа (n=25)
Лимфоциты, %	30,6±0,91	28,7±1,9	34,7±2,05	34,72±3,17
CD3/тотальные Т-лимфоциты:				
%	51,1±1,49	51,22±1,56	61,87±1,19	60,32±1,83
абс. ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	1,06±0,03	0,81±0,05	1,14±0,12**	1,13±0,11***
CD4/хелперы:				
%	30,7±1,21	32,72±1,54	36,45±0,59	35,84±0,88
абс. ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	0,64±0,02	0,64±0,03	0,67±0,08	0,66±0,06
CD8/цитотоксические:				
%	17,76±0,68	21,36±0,73	23,7±0,48	22,52±0,62
абс. ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	0,37±0,01	0,42±0,02	0,43±0,04	0,43±0,04
CD4/CD8:				
абс. ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	1,72±0	1,53±0,05*	1,56±0,04*	1,58±0,03*
CD20/В-лимфоциты:				
%	12,62±0,71	10,22±0,92	12,7±1,18	21,36±1,03
абс. ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	0,26±0,01	0,19±0,05	0,21±0,02	0,4±0,03*
CD45RA/Т-лимфоциты:				
%	40±1,13	—	33,04±2,13	40,36±1,56
абс. ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	0,75±0,05	—	0,58±0,06	0,76±0,05
CD95/рецептор апоптоза:				
%	13,9±1,39	23,9±1,33	15,25±1,71	27,36±0,68
абс. ( $\cdot 10^9/\text{л}$ )	0,25±0,03	0,48±0,04*	0,23±0,02	0,54±0,04*

группой молодого возраста. В целом полученные данные отражают высокую активность нейтрофилов к продукции активных форм кислорода, обладающих выраженным флогенным потенциалом [5].

В табл.3 представлены возрастные особенности количества CD-позитивных лимфоцитов у больных БА.

Как видно из табл.3, у больных БА происходит достоверное нарастание числа В-лимфоцитов с возрастом с максимумом содержания у пожилых. Количество CD3-позитивных лимфоцитов в более молодой группе больных БА существенно ниже, чем в более старших. Представляется существенным, что во всех возрастных группах больных БА, получающих базовые топические глюкокортикоиды, не наблюдается Т-лимфопении, на стабильном уровне находится численность популяции "наивных" Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор CD45RA. В группе пожилых больных отмечается достоверный рост числа клеток, экспрессирующих рецептор готовности к апоптозу — CD95.

Эти нарушения требуют дополнительного внимания со стороны врача и проведения специальных лечебных мероприятий, включая иммунореабилитацию.

## Выводы

1. У больных БА 18–74 лет выявлено закономерное, связанное с возрастом повышение численности В-лимфоцитов, иммуноглобулина первичного иммунного ответа и числа NST-позитивных нейтрофилов в периферической крови.
2. Высокие уровни иммуноглобулина Е, ЦИК, повышение с возрастом уровня спонтанной и индуцированной NST-активности нейтрофилов у больных БА отражает участие этих механизмов в патогенезе персистирующего воспаления бронхиального дерева.
3. Максимальный уровень числа В-лимфоцитов, иммуноглобулинов всех классов, включая иммуноглобулин Е, уровень спонтанного и индуцированного NST-теста, абсолютные числа клеток, экспрессирующих CD95, выявлены у больных БА пожилого возраста.
4. Базовая терапия топическими глюкокортикоидами не приводит к развитию Т-лимфопении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма. М.: Агар; 1997; т.1,2.
2. Barnes P.J., Godfrey S. Asthma therapy. New York: Martin Dunitz; 1998.
3. Федосеев Г.Б. Бронхиальная астма. СПб: Мед. информ. агенство; 1996; т.2: 207–212.
4. Котельников Г.П., Яковлев О.Г., Захарова Н.О. Геронтология и гериатрия. М.; 1997. 97–120.
5. Тоголян А.А., Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы 1–2. СПб: Наука; 1999.
6. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Пульмонология 1996; Прил.: 1–165.
7. Weiner P., Magadle R., Waizman J. et al. Characteristics of asthma in the elderly. Eur. Respir. J. 1998; 12: 564–568.