

## **ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ И СОСТОЯНИЯ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ С ОЖИРЕНИЕМ**

**Юренко А.В., Антонюк М.В., Минеева Е.Е., Ходосова К.К.**

*Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения –  
Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания,  
г. Владивосток, Россия*

**Резюме.** Цель исследования – установить взаимосвязи между уровнем цитокинов в сыворотке крови и показателями легочной функции; выделение маркеров развития дисфункции малых дыхательных путей у больных легкой бронхиальной астмой частично контролируемого течения с ожирением.

Обследовано 53 пациента с легкой бронхиальной астмой частично контролируемого течения с ожирением I-II степени. Группу контроля составили 25 здоровых добровольцев. Всем участникам проводили спирометрию, бодиплетизмографию, в сыворотке крови определяли фактор некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), интерферон гамма (IFN $\gamma$ ), интерлейкины (IL) IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A.

У пациентов с бронхиальной астмой легкой степени тяжести частично контролируемого течения независимо от массы тела выявлено увеличение IL-17A на 55,8% и IL-4 на 44,9%. По результатам кластерного анализа выделено две группы в зависимости от состояния малых дыхательных путей и уровня про- и противовоспалительных цитокинов. Показано, что дисфункция малых дыхательных путей сопровождается гиперцитокинемией и чаще диагностируется при бронхиальной астме с преобладанием Th1- и Th17-иммунного ответа. Выявлена ассоциация IL-17A, IL-6 с показателями, отражающими состояние малых дыхательных путей, IFN $\gamma$  с показателями, указывающими на наличие обструкции.

При легкой бронхиальной астме с ожирением выявлены особенности легочной функции в зависимости от цитокинового статуса. Выделено два иммуно-функциональных варианта, отличающиеся активностью системного воспаления, типом иммунного ответа и состоянием малых дыхательных путей. Выявленные взаимосвязи позволяют рассматривать IL-17A, IL-6 и IFN $\gamma$  как маркеры дисфункции малых дыхательных путей при легкой бронхиальной астме частично контролируемого течения, ассоциированной с ожирением.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, ожирение, цитокины, малые дыхательные пути

### **Адрес для переписки:**

Юренко Алла Валентиновна  
Научно-исследовательский институт медицинской  
климатологии и восстановительного лечения  
690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.  
Тел./факс: 8 (423) 278-82-01.  
E-mail: yurenko\_ally@mail.ru

### **Address for correspondence:**

Alla V. Yurenko  
Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation  
Treatment  
690105, Russian Federation, Vladivostok, Russkaya str., 73g.  
Phone/fax: +7 (423) 278-82-01.  
E-mail: yurenko\_ally@mail.ru

### **Образец цитирования:**

А.В. Юренко, М.В. Антонюк, Е.Е. Минеева, К.К. Ходосова «Патофизиологическая взаимосвязь системного воспаления и состояния малых дыхательных путей при легкой бронхиальной астме с ожирением» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 6. С. 1205-1218.  
doi: 10.15789/1563-0625-PRB-2388

© Юренко А.В. и соавт., 2022  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### **For citation:**

A.V. Yurenko, M.V. Antonyuk, E.E. Mineeva, K.K. Khodosova  
“Pathophysiological relation between the systemic inflammation  
and the state of small airways in mild asthma with obesity”,  
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,  
2022, Vol. 24, no. 6, pp. 1205-1218.  
doi: 10.15789/1563-0625-PRB-2388

© Yurenko A.V. et al., 2022  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License  
DOI: 10.15789/1563-0625-PRB-2388

# PATHOPHYSIOLOGICAL RELATION BETWEEN THE SYSTEMIC INFLAMMATION AND THE STATE OF SMALL AIRWAYS IN MILD ASTHMA WITH OBESITY

Yurenko A.V., Antonyuk M.V., Mineeva E.E., Khodosova K.K.

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

**Abstract.** The aim of present study was to establish the relationship between the level of blood serum cytokines and indexes of pulmonary function as well as to identify the markers of evolving dysfunction of small airways in obese patients with partially controlled mild bronchial asthma.

We have examined 53 patients with mild asthma of partially controlled clinical course complicated with obesity (I-II degree). The control group consisted of 25 healthy volunteers. All participants underwent spirometry, bodyplethysmography. Tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ), interferon gamma (IFN $\gamma$ ), interleukins (IL) IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A were determined in blood serum.

In the patients with partially controlled mild asthma, an increase in IL-17A by 55.8%, and IL-4 by 44.9% was detected, regardless of body mass. According to the results of cluster analysis, two sub-groups were discerned, depending on the state of the small airways and the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines. The dysfunction of small airways was shown to be accompanied by hypercytokinemia being more common in bronchial asthma with predominant Th1- and Th17-immune responses. We have revealed an association between IL-17A, IL-6 levels and functional indices reflecting the state of the small airways, as well as correlation between IFN $\gamma$  and the indices of bronchial obstruction.

The features of pulmonary function were found to be dependent on the cytokine status in mild asthma with obesity. Two immuno-functional variants were identified, differing in activity of systemic inflammation, type of immune response, and functional state of the small airways. The revealed relationships allow us to consider IL-17A, IL-6 and IFN $\gamma$  as markers of small airways dysfunction in mild asthma of partially controlled clinical course associated with obesity.

*Keywords:* bronchial asthma, obesity, cytokines, small airways

## Введение

Недостаточная эффективность лечения существующими методами у части больных бронхиальной астмой (БА) служит поводом для изучения фенотипов БА. Независимо от степени тяжести, в основе всех проявлений БА лежит хроническое воспаление. При этом воспалительный процесс органов дыхания у больных БА неоднороден, и оценка течения заболевания не только по клиническим показателям, но и по биомаркерам как неспецифического, так и специфического воспаления, является достаточно актуальной.

В качестве маркеров, свидетельствующих о наличии, выраженности и характере воспаления дыхательных путей при аллергических заболеваниях, в последнее время используются цитокины, которые участвуют в осуществлении иммунологических и других реакций формирующих различные фенотипы БА [21]. Направленность и механизмы действия цитокинов из-за выраженной плейотропности могут проявляться по-разному, в зависимости от типа иммунного ответа. В раз-

витии БА важная роль отводится дисбалансу Т-клеток, таких как Th1-, Th2-субпопуляций с преобладанием последних. В ряде исследований установлено, что Th2-клетки через массив цитокинов (IL-4, IL-5, IL-9, IL-10, IL-13, IL-25) активизируют воспаление дыхательных путей прямо или косвенно, что наиболее характерно для аллергической БА [20]. В настоящее время показано значение Th17 лимфоцитов в развитии бронхиальной гиперреактивности при некоторых фенотипах БА [9]. Существуют данные о наличии трех фенотипов иммунного ответа при БА: 1) эозинофильного воспаления; 2) аллергической сенсibilизации с наличием антиген-специфического IgE и гиперреактивностью; 3) ремоделирования бронхов [10].

Воспаление воздухоносных путей при БА затрагивает не только центральные, но и дистальные отделы бронхиального дерева – малые дыхательные пути (МДП). В некоторых исследованиях показано, что при астме периферические дыхательные пути являются основной мишенью [11]. Дисфункция МДП выявляется не у всех

пациентов, особенно на ранних стадиях развития заболевания. При этом указанные изменения диагностируются не только на фоне легкой генерализованной бронхиальной обструкции, но и при нормальной легочной функции [5].

На сегодняшний день ведутся активные исследования иммуно-метаболических особенностей развития БА и состояния МДП на фоне избыточной массы тела и ожирения, результаты которых зачастую противоречивы ввиду гетерогенности ее клинических проявлений. При этом отмечается различный фенотип воспаления, в зависимости от массы тела, даже при легкой степени тяжести БА. В ранее проведенных авторами данной статьи исследованиях установлено, что у пациентов при БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения при увеличении массы тела и развитии ожирения характер цитокинового дисбаланса свидетельствует о преобладании нейтрофильного типа воспаления [19]. Кроме того, при данном фенотипе БА поражаются не только центральные бронхи, но и МДП, а персистирующее воспаление является одним из факторов, препятствующих достижению контроля над заболеванием [4].

Таким образом, поскольку БА является гетерогенным заболеванием с разнообразными патофизиологическими механизмами, сохраняет актуальность исследование механизмов развития дисфункции МДП и прогнозирование течения заболевания при фенотипе БА, ассоциированной с ожирением.

**Цель исследования** – установление взаимосвязей между уровнями цитокинов в сыворотке крови и показателями функции внешнего дыхания; выделение маркеров развития дисфункции МДП у больных бронхиальной астмой легкой степени тяжести частично контролируемого течения с ожирением.

## Материалы и методы

Исследование осуществлено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.), с одобрения локального Биоэтического комитета и на условиях добровольного информированного согласия.

В исследовании участвовали 53 пациента с БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения с алиментарно-конституциональным ожирением I-II степени. Среди обследованных 15 мужчин и 38 женщин, средний возраст  $50,25 \pm 15,08$  лет. Группу контроля составили 25 здоровых добровольцев с нормальной массой тела, без бронхолегочной патологии, сопоставимые по полу и возрасту с обследованными больными.

Критерии включения в исследование: БА легкой степени тяжести, частично контролируемого течения, алиментарно-конституциональное ожирение 1-2-й 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-й степени, заболевания внутренних органов в стадии декомпенсации.

Всем пациентам, включенным в исследование, после ознакомления и подписания ими информированного согласия проводилось общепринятое клинико-лабораторное и функциональное обследование в соответствии со стандартом обследования для БА и алиментарно-конституционального ожирения. Диагноз «БА» выставляли в соответствии с рекомендациями GINA, 2020. Для оценки субъективного состояния пациентов, определения уровня контроля над заболеванием использовали тест ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire). Количество баллов теста ACQ-5 от 0,75 до 1,5 подтверждало частичный контроль над заболеванием [15].

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводили на аппарате Master Screen Body (Германия). По данным спирометрии оценивали жизненную емкость легких (ЖЕЛ), резервный объем выдоха (РОВд.), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>), процентное соотношение ОФВ<sub>1</sub> к ЖЕЛ (ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ), процентное соотношение ОФВ<sub>1</sub> к ФЖЕЛ (ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ), максимальную объемную скорость после выдоха 25% ФЖЕЛ (МОС<sub>75</sub>), максимальную объемную скорость после выдоха 50% ФЖЕЛ (МОС<sub>50</sub>), максимальную объемную скорость после выдоха 75% ФЖЕЛ (МОС<sub>25</sub>), среднюю объемную скорость в интервале выдоха от 25% до 75% ФЖЕЛ (СОС<sub>25-75</sub>). Для исследования обратимости обструкции использовали пробу с сальбутамолом (400 мкг). Бронходилатационный тест считается положительным, если после ингаляции короткодействующего бронходилататора коэффициент бронходилатации составляет более 12% и абсолютный прирост – более 200 мл [17]. С помощью бодиплетизмографии оценивали статические легочные объемы и емкости: функциональную остаточную емкость (ФОЕ), остаточный объем легких (ООЛ), общую емкость легких (ОЕЛ), процентное соотношение ООЛ/ОЕЛ и бронхиальное сопротивление на входе (С<sub>вд.</sub>) и бронхиальное сопротивление на выдохе (С<sub>вд. выд.</sub>).

О состоянии МДП судили по показателям бодиплетизмографии (ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ, ФОЕ). Критерием дисфункции МДП по данным бодиплетизмографии принято наличие «воздушных ловушек» (увеличение ООЛ более 140% и доли ООЛ в структуре ОЕЛ – более 125% от должных значений) и признаков гиперинфляции (увеличение ФОЕ более 130% от должного) [4, 17].

Для диагностики алиментарно-конституционного ожирения и определения его степени рассчитывали индекс Кетле (ИК) по формуле (вес(кг)/рост(м)<sup>3</sup>). Согласно рекомендациям ВОЗ нормальная масса тела (НМТ) диагностируется при значении ИК = 18,9-24,9 кг/м<sup>3</sup>, избыточная масса тела (ИМТ) – при значении ИК = 25-29,9 кг/м<sup>3</sup>, ожирение I степени – при значении ИК = 30-34,9 кг/м<sup>3</sup>, ожирение II степени – при значении ИК = 35-39,9 кг/м<sup>3</sup>, ожирение III степени – при значении ИК = 40 и более кг/м<sup>3</sup> [12].

Цитокиновый профиль оценивали по содержанию в сыворотке крови фактора некроза опухоли-α (TNFα), интерферон-γ (IFNγ), интерлейкинов (IL) IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, определяемых методом проточной цитометрии (тест-систем фирмы BD, США) на цитометре BD FACS Canto II, США). Для обработки данных использовали программу FCAPARRAY 3 (BD, США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета статистических программ Statistica 6.1 для Windows. Проверку гипотезы нормальности распределения количественных признаков в группах проводили с помощью критериев Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и критерия согласия Пирсона χ<sup>2</sup>. Deskриптивные статистики в тексте представле-

ны как M±SD (при нормальном распределении признака, где M – среднее, SD – стандартное отклонение) и Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>) (при распределении, не соответствующему нормальному, где Me – медиана, Q<sub>0,25</sub> – нижний квартиль, Q<sub>0,75</sub> – верхний квартиль). Статистически значимое различие между альтернативными количественными параметрами с распределением, соответствующим нормальному закону, оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, в противном случае – с помощью двухвыборочного критерия Уилкоксона, критерия Манна–Уитни, Колмогорова. Исследование взаимосвязи между парами признаков проводилось с помощью критерия корреляции Спирмена (r). Для классификации пациентов на группы применялся кластерный анализ. Различия считали статистически значимыми при p < 0,05.

## Результаты

Клинико-функциональная характеристика пациентов представлена в таблице 1. Показатели ФВД по данным спирометрии у пациентов с БА легкой степени тяжести частично контролируемого течения по сравнению с контрольной группой были снижены: РО выд. на 46% (p < 0,001), ОФV<sub>1</sub> на 13,8% (p = 0,015), ОФV<sub>1</sub>/ЖЕЛ на 14,9% (p < 0,001), ОФV<sub>1</sub>/ФЖЕЛ на 10% (p = 0,002), МОС<sub>75</sub> на 26% (p = 0,003), МОС<sub>50</sub> на 39% (p < 0,001), МОС<sub>25</sub> на 30% (p < 0,001), СОС<sub>25-75</sub> на 39% (p < 0,001), по данным бодиплетизмографии выявлено статистически значимое увеличение показателей по медиане бронхиального сопротивления на вдохе на 58,8% (p = 0,004) и на выдохе на 58,8% (p = 0,017), что характерно для бронхиальной обструкции.

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕГОЧНОЙ ФУНКЦИИ, ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

TABLE 1. PARAMETERS OF PULMONARY FUNCTION, CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH MILD ASTHMA

Параметры Parameters	Здоровые Healthy n = 25	Пациенты с БА Patients with asthma n = 53
Индекс Кетле, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	24,85 (22,91-25,58)	32,65 (28,94-35,40)
АСQ-тест, баллы ACQ test, scores	–	1,1 (0,6-1,4)
ЖЕЛ, % от должного VC, % of predicted	110,74±14,64	107 (96,1-117,4)
Е вд., % от должного IC, % of predicted	105,65 (98,28-121,70)	117 (102,90-135,75) p = 0,008
РО выд., % от должного ERV, % of predicted	124,65 (108,38-139,35)	60,8 (50,60-87,25) p < 0,001
ФЖЕЛ, % от должного FVC, % of predicted	105,5 (99,73-123)	105,3 (86,4-111)

Таблица 1 (окончание)  
Table 1 (continued)

Параметры Parameters	Здоровые Healthy n = 25	Пациенты с БА Patients with asthma n = 53
<b>ОФВ<sub>1</sub>, % от должного</b> FEV <sub>1</sub> , % of predicted	104,4 (95,68-112)	92 (76,9-04,3) p = 0,015
<b>ОФВ<sub>1</sub> / ЖЕЛ, %</b> FEV <sub>1</sub> / VC, %	74,81 (71,25-82,85)	67,8 (61,38-73,49) p < 0,001
<b>ОФВ<sub>1</sub> / ФЖЕЛ, %</b> FEV <sub>1</sub> / FVC, %	78,72 (73,90-84,38)	78,72 (73,90-84,38) p = 0,002
<b>МОС<sub>75</sub>, % от должного</b> MEF <sub>75</sub> , % of predicted	100,45 (84,08-117,78)	74,3 (48,7-95,4) p = 0,003
<b>МОС<sub>50</sub>, % от должного</b> MEF <sub>50</sub> , % of predicted	82,85 (64,83-110,43)	50,4 (31,6-65,4) p < 0,001
<b>МОС<sub>25</sub>, % от должного</b> MEF <sub>25</sub> , % of predicted	46,45 (40,73-81,88)	32,45 (23,18-45,03) p < 0,001
<b>СОС<sub>25-75</sub>, % от должного</b> MMEF <sub>25-75</sub> , % of predicted	73,75 (57,55-97,05)	44,65 (25,93-56,63) p < 0,001
<b>Сопр. вд., кПа × с/л</b> R <sub>in</sub> , kPa × s/l	0,17 (0,14-0,20)	0,27 (0,21-0,39) p = 0,004
<b>Сопр. выд., кПа × с/л</b> R <sub>ex</sub> , kPa × s/l	0,22 (0,15-0,30)	0,37 (0,28-0,64) p = 0,017
<b>Сопр. общ., кПа × с/л</b> R <sub>tot</sub> , kPa × s/l	0,19 (0,14-0,25)	0,31 (0,21-0,44) p = 0,006
<b>ФОЕ, % от должного</b> FRC <sub>plet</sub> , % of predicted	113,5 (103,03-125,40)	101,6 (89,8-115,7)
<b>ООЛ, % от должного</b> RV, % of predicted	107,85 (92,68-118,53)	111,8 (91,3-140,1)
<b>ОЕЛ, % от должного</b> TLC, % of predicted	115 (95,48-120,33)	105 (95,9-112,8)
<b>ООЛ / ОЕЛ, %</b> RV / TLC, %	98,15 (91,13-100,50)	102,6 (92,5-125,0)
<b>IL-2, пг/мл</b> IL-2, pg/mL	16,15 (12,03-19,45)	16,6 (11,1-23,75)
<b>IL-4, пг/мл</b> IL-4, pg/mL	4,78 (3,63-7,92)	6,93 (4,88-10,09) p = 0,004
<b>IL-6, пг/мл</b> IL-6, pg/mL	4,66 (3,86-6,42)	4,67 (3,53-5,40)
<b>IL-10, пг/мл</b> IL-10, pg/mL	5,33 (4,81-5,99)	4,87 (3,58-7,25)
<b>TNFα, пг/мл</b> TNFα, pg/mL	2,24 (2,13-2,75)	2,33 (2,00-2,95)
<b>IFNγ, пг/мл</b> IFNγ, pg/mL	29,09 (25,11-36,79)	27,12 (21,87-41,14)
<b>IL-17A, пг/мл</b> IL-17A, pg/mL	38,24 (34,66-42,52)	59,59 (41,43-83,95) p = 0,018

Примечание. Дескриптивные статистики представлены как Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>), где Me – медиана, Q<sub>0,25</sub> – нижний квартиль, Q<sub>0,75</sub> – верхний квартиль (при распределении, не соответствующем нормальному). p – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; p<sub>2</sub> – статистическая значимость различий между группами без дисфункции МДП и с дисфункцией МДП; приведены значения только для p < 0,05.

Note. Descriptive statistics are represented as Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>), where Me is the median, Q<sub>0,25</sub> is the lower quartile, Q<sub>0,75</sub> is the upper quartile (with a distribution that does not correspond to normal). p is the statistical significance of differences compared to the control group; p<sub>2</sub> is the statistical significance of differences between groups without TIR dysfunction and with TIR dysfunction; values are given only for p < 0.05.

**ТАБЛИЦА 2. ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЛЕГОЧНОЙ ФУНКЦИИ, ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЦИТОКИНАМИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ И ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА (ПАРНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ ПО СПИРМЕНУ, r)**

TABLE 2. RELATIONSHIPS BETWEEN INDICATORS OF PULMONARY FUNCTION, PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH ASTHMA AND OVERWEIGHT (PAIRED CORRELATIONS ACCORDING TO SPEARMAN, r)

Показатели Parameters	Значение коэффициента корреляции, r Value of the correlation coefficient, r	p-level
ЖЕЛ / IL-2 VC / IL-2	0,38	0,004
ФЖЕЛ / IL-2 FVC / IL-2	0,40	0,003
ОФВ <sub>1</sub> / IL-2 FEV <sub>1</sub> / IL-2	0,34	0,012
ОЕЛ / IL-2 TLC / IL-2	0,38	0,008
Е вд. / IL-4 IC / IL-4	0,37	0,047
ФЖЕЛ / IL-4 FVC / IL-4	-0,29	0,036
ОФВ <sub>1</sub> / IL-4 FEV <sub>1</sub> / IL-4	-0,30	0,028
ФОЕ / IL-6 FRC <sub>plet</sub> / IL-6	0,28	0,047
ФОЕ / IL-17A FRC <sub>plet</sub> / IL-17A	0,38	0,007
ООЛ / IL-17A RV / IL-17A	0,28	0,044
ОЕЛ / IL-17A TLC / IL-17A	0,31	0,031
МОС <sub>25</sub> / TNF $\alpha$ MEF <sub>25</sub> / TNF $\alpha$	-0,28	0,045
Сопр. выд. / TNF $\alpha$ R <sub>ex</sub> / TNF $\alpha$	0,28	0,043
Сопр. вд. / IFN $\gamma$ R <sub>in</sub> / IFN $\gamma$	0,30	0,033
Сопр. выд. / IFN $\gamma$ R <sub>ex</sub> / IFN $\gamma$	0,42	0,002

Примечание. Приведены только статистически значимые корреляционные связи между показателями: при  $p < 0,05$ .

Note. Only statistically significant correlations between the indicators are given: at  $p < 0.05$ .

При оценке уровней цитокинов у пациентов с БА независимо от массы тела выявлено статистически значимое увеличение провоспалительных цитокинов IL-17A на 55,8% ( $p = 0,018$ ) и противовоспалительного цитокина IL-4 на 44,9% ( $p = 0,004$ ) по сравнению с контролем (табл. 1).

Результаты анализа взаимосвязей между показателями ФВД и про- и противовоспалительными цитокинами в данной группе представлены в таблице 2, приведены только статистически значимые взаимосвязи.

Наибольшее количество связей выявлено для IL-2: прямые корреляции с показателями ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОЕЛ. Цитокин IL-17A имел прямые зависимости со всеми показателями, характеризующими дисфункцию МДП (ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ). Отмечена также прямая корреляция между IL-6 и уровнем ФОЕ, IFN $\gamma$  и показателями сопротивления вдоха и выдоха. Провоспалительный цитокин TNF $\alpha$  имел отрицательную корреляцию с МОС<sub>25</sub> и прямую корреляцию с показателем сопротивления выдоха. Определе-

**ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕГОЧНОЙ ФУНКЦИИ, ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ДИСФУНКЦИЕЙ И БЕЗ ДИСФУНКЦИИ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

TABLE 3. INDICATORS OF PULMONARY FUNCTION, CYTOKINE PROFILE IN ASTHMA PATIENTS WITH AND WITHOUT DYSFUNCTION OF THE SMALL AIRWAYS

Параметры Parameters	Группа 1 Group 1 n = 9	Группа 2 Group 2 n = 44
Возраст, лет Age, years	57,67±11,69	53,95±14,25
Индекс Кетле, кг/м <sup>2</sup> Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	34,55 (30,1-36,79)	32,7 (30,93-34,65)
АСQ-тест, баллы ACQ test, scores	1,4 (1,0-1,6) p = 0,017	1,05 (0,6-1,2)
ЖЕЛ, % от должного VC, % of predicted	106,9 (90,5-110,8)	107,2 (97,15-118,38)
Е вд., % от должного IC, % of predicted	122,5 (106,43-134,00)	115,7 (102,90-137,95)
РО выд., % от должного ERV, % of predicted	53,35 (44,20-55,93)	72,4 (51,85-93,20)
ФЖЕЛ, % от должного FVC, % of predicted	86,3 (83,3-107,8)	105,55 (93,78-111,95)
ОФВ <sub>1</sub> , % от должного FEV <sub>1</sub> , % of predicted	86,3 (83,3-107,8) p = 0,021	94,55 (80,03-105,10)
ОФВ <sub>1</sub> / ЖЕЛ, % FEV <sub>1</sub> / VC, %	57,97 (46,94-64,90) p = 0,004	69,96 (64,03-74,08)
ОФВ <sub>1</sub> / ФЖЕЛ, % FEV <sub>1</sub> / FVC, %	62,53 (55,36-73,41) p = 0,003	74,25 (71,02-79,58)
МОС <sub>75</sub> , % от должного MEF <sub>75</sub> , % of predicted	40,3 (23,2-63,4) p = 0,032	77,7 (53,85-96,30)
МОС <sub>50</sub> , % от должного MEF <sub>50</sub> , % of predicted	25,9 (18,8-47,3) p = 0,032	55,6 (37,53-66,68)
МОС <sub>25</sub> , % от должного MEF <sub>25</sub> , % of predicted	25,3 (17,35-30,50)	33,2 (23,2-45,9)
СОС <sub>25-75</sub> , % от должного MMEF <sub>25-75</sub> , % of predicted	28,75 (13,93-35,30) p = 0,045	49,75 (30,58-58,13)
Сопр. вд., кПа × с/л R <sub>in</sub> , kPa × s/l	0,29 (0,22-0,33)	0,27 (0,21-0,40)
Сопр. выд., кПа × с/л R <sub>ex</sub> , kPa × s/l	0,44 (0,39-0,67)	0,36 (0,23-0,54)
Сопр. общ., кПа × с/л R <sub>tot</sub> , kPa × s/l	0,33 (0,27-0,44)	0,3 (0,21-0,45)
ФОЕ, % от должного FRC <sub>plet</sub> , % of predicted	117,5 (97,0-133,8) p = 0,002	99,9 (87,45-109,88)
ООЛ, % от должного RV, % of predicted	136,3 (112,5-169,0) p = 0,006	107,3 (87,15-138,90)
ОЕЛ, % от должного TLC, % of predicted	110 (102,3-116,5) p = 0,042	104,6 (93,70-111,83)
ООЛ / ОЕЛ, % RV / TLC, %	132,2 (100,1-144,1) p = 0,014	99,75 (91,25-118,93)

Таблица 3 (окончание)  
Table 3 (continued)

Параметры Parameters	Группа 1 Group 1 n = 9	Группа 2 Group 2 n = 44
IL-2, пг/мл IL-2, pg/mL	20,6 (17,1-27,5) p = 0,039	15,23 (10,52-22,63)
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	11,99 (9,41-19,17) p = 0,017	6,03 (4,63-8,39)
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	5,55 (5,33-6,46) p = 0,012	4,1 (3,46-5,12)
IL-10, пг/мл IL-10, pg/mL	7,25 (4,46-9,66) p = 0,001	4,68 (3,39-6,55)
TNF $\alpha$ , пг/мл TNF $\alpha$ , pg/mL	3,19 (2,92-3,51) p = 0,013	2,22 (1,97-2,82)
IFN $\gamma$ , пг/мл IFN $\gamma$ , pg/mL	79,2 (47,30-106,47) p < 0,001	25,19 (21,35-33,20)
IL-17A, пг/мл IL-17A, pg/mL	92,12 (87,60-104,14) p < 0,001	57,86 (39,78-74,85)

Примечание. Дескриптивные статистики представлены как Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ), где Me – медиана,  $Q_{0,25}$  – нижний квартиль,  $Q_{0,75}$  – верхний квартиль (при распределении, не соответствующем нормальному). p – достоверность различий между группами. Приведены значения только для p < 0,05.

Note. Descriptive statistics are represented as Me ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ), where Me is the median,  $Q_{0,25}$  is the lower quartile,  $Q_{0,75}$  is the upper quartile (with a distribution that does not correspond to normal). p, the reliability of the differences between the groups. Values are given only for p < 0.05.

ны отрицательные ассоциативные связи между уровнем противовоспалительного цитокина IL-4 и такими показателями как ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>.

С учетом основных показателей, характеризующих дисфункцию МДП и цитокинов, был применен кластерный анализ, который позволил классифицировать пациентов с БА на 2 группы в зависимости от состояния МДП и уровня про- и противовоспалительных цитокинов (табл. 3).

В 1-ю группу вошли 9 пациентов с дисфункцией МДП (средний возраст 57,67±11,69 лет), во 2-ю группу – 44 пациента без дисфункции МДП (средний возраст 53,95±14,25 лет). Отмечено, что в 1-ю группу попали пациенты с ожирением 1-2-й степени, в то время как во 2-й группе преимущественно были пациенты с ожирением 1-й степени. Проведенный статистический анализ показателей ФВД и уровней цитокинов выявил достоверные их различия в группах.

У пациентов 1-й группы, имеющих признаки дисфункции МДП, по сравнению со 2-й группой, выявлены статистически значимые различия по таким показателям, как ФОЕ (p = 0,002), ООЛ (p = 0,006), ООЛ/ОЕЛ (p = 0,014), по АСQ-тесту (p = 0,017). Установлены различия уровней практически всех исследуемых цитокинов в группах пациентов. Отмечено повышение содержания IL-2 в 1,3 раза (p = 0,039), IL-4 практически в 2 раза (p = 0,017), IL-10 в 1,5 раза (p = 0,001), IL-6 в 1,3 раза (p = 0,001), TNF $\alpha$  в 1,4 раза (p = 0,013),

IFN $\gamma$  в 3 раза (p < 0,001) и IL-17A в 1,5 раза (p < 0,001).

У пациентов с БА, имеющих дисфункцию МДП (1-я группа), отмечено наибольшее количество ассоциативных связей для IL-10 с показателями спирометрии (ЖЕЛ, Емкость вдоха, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ). Установлены также положительные корреляции для IL-17A с показателями, характеризующими дисфункцию МДП (ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ), IL-6 (ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ) и IFN $\gamma$  с показателями, указывающими на наличие обструкции по данным бодиплетизмографии (сопротивление вдоха, выдоха и общее сопротивление). В этой группе выявлена обратная корреляция для противовоспалительного цитокина IL-4 с ЖЕЛ, емкостью вдоха и прямая корреляция с сопротивлением выдоха.

У пациентов 2-й группы без дисфункции МДП по количеству статистически значимых корреляций ведущими показателями явились IL-2 (прямые корреляции с такими показателями, как ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, СОС<sub>25-75</sub>, ОЕЛ), IL-17A (прямые корреляции с показателями резервного объема выдоха, обратные с ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, общего бронхиального сопротивления на вдохе и выдохе). В отличие от 1-й группы выявлены отрицательные корреляции противовоспалительного цитокина IL-4 с ООЛ и ООЛ/ОЕЛ, IL-10 с ООЛ/ОЕЛ, IL-6 с ООЛ и ООЛ/ОЕЛ, положительные ассоциации IFN $\gamma$  с



**ТАБЛИЦА 4. ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ ПОКАЗАТЕЛЯМИ ЛЕГОЧНОЙ ФУНКЦИИ, ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЦИТОКИНАМИ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ДИСФУНКЦИЕЙ И БЕЗ ДИСФУНКЦИИ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ (ПАРНЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ ПО СПИРМЕНУ, r)**

TABLE 4. RELATIONSHIPS BETWEEN INDICATORS OF PULMONARY FUNCTION, PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN ASTHMA PATIENTS WITH AND WITHOUT DYSFUNCTION OF THE SMALL AIRWAYS (PAIRED CORRELATIONS ACCORDING TO SPEARMAN, r)

Показатели Parameters	Значение коэффициента корреляции, r Value of the correlation coefficient, r	p-level
<b>Группа 1</b> Group 1		
<b>ЖЕЛ / IL-2</b> VC / IL-2	-0,68	0,042
<b>Е вд. / IL-4</b> IC / IL-4	-0,74	0,037
<b>Сопр. выд. / IL-4</b> R <sub>in</sub> / IL-4	0,70	0,036
<b>ФОЕ / IL-6</b> FRC <sub>plet</sub> / IL-6	0,66	0,041
<b>ООЛ / IL-6</b> RV / IL-6	0,71	0,022
<b>ОЕЛ / IL-6</b> TLC / IL-6	0,74	0,016
<b>ЖЕЛ / IL-10</b> VC / IL-10	0,75	0,014
<b>Е вд. / IL-10</b> IC / IL-10	0,75	0,015
<b>ФЖЕЛ / IL-10</b> FVC / IL-10	0,86	0,016
<b>ОФВ<sub>1</sub> / IL-10</b> FEV <sub>1</sub> / IL-10	0,72	0,019
<b>ОФВ<sub>1</sub> / ЖЕЛ / IL-10</b> FEV <sub>1</sub> / VC / IL-10	0,67	0,049
<b>Сопр. вд. / IFN<math>\gamma</math></b> R <sub>in</sub> / IFN $\gamma$	0,78	0,009
<b>Сопр. выд. / IFN<math>\gamma</math></b> R <sub>ex</sub> / IFN $\gamma$	0,70	0,025
<b>Сопр. общ. / IFN<math>\gamma</math></b> R <sub>tot</sub> / IFN $\gamma$	0,73	0,018
<b>ФОЕ / IL-17A</b> FRC <sub>plet</sub> / IL-17A	0,62	0,05
<b>ООЛ / IL-17A</b> RV / IL-17A	0,69	0,029
<b>ОЕЛ / IL-17A</b> TLC / IL-17A	0,76	0,012
<b>ООЛ/ОЕЛ / IL-17A</b> RV/TLC / IL-17A	0,52	0,011

Таблица 4 (окончание)  
Table 4 (continued)

Показатели Parameters	Значение коэффициента корреляции, r Value of the correlation coefficient, r	p-level
<b>Группа 2</b> Group 2		
<b>ЖЕЛ / IL-2</b> VC / IL-2	0,45	0,002
<b>ФЖЕЛ / IL-2</b> FVC / IL-2	0,46	0,002
<b>ОФВ<sub>1</sub> / IL-2</b> FEV <sub>1</sub> / IL-2	0,46	0,002
<b>МОС<sub>25</sub> / IL-2</b> MEF <sub>25</sub> / IL-2	0,38	0,016
<b>МОС<sub>50</sub> / IL-2</b> MEF <sub>50</sub> / IL-2	0,37	0,017
<b>СОС<sub>25-75</sub> / IL-2</b> MMEF <sub>25-75</sub> / IL-2	0,43	0,005
<b>ОЕЛ / IL-2</b> TLC / IL-2	0,32	0,038
<b>ООЛ / IL-4</b> RV / IL-4	-0,35	0,019
<b>ООЛ / ОЕЛ / IL-4</b> RV/TLC / IL-4	-0,34	0,023
<b>ООЛ / IL-6</b> RV / IL-6	-0,35	0,018
<b>ООЛ / ОЕЛ / IL-6</b> RV/TLC / IL-6	-0,32	0,033
<b>ООЛ / ОЕЛ / IL-10</b> RV / TLC / IL-10	-0,30	0,049
<b>РО выд. / TNF<math>\alpha</math></b> ERV / TNF $\alpha$	0,39	0,011
<b>Сопр. выд. / TNF<math>\alpha</math></b> R <sub>ex</sub> / TNF $\alpha$	0,31	0,043
<b>РО выд. / IL-17A</b> ERV / IL-17A	0,34	0,027
<b>Сопр. общ. / IL-17A</b> R <sub>tot</sub> / IL-17A	-0,31	0,046
<b>ООЛ / IL-17A</b> RV / IL-17A	-0,36	0,021
<b>ООЛ/ОЕЛ / IL-17A</b> RV / TLC / IL-17A	-0,36	0,021
<b>РО выд. / IFN<math>\gamma</math></b> ERV / IFN $\gamma$	0,32	0,036
<b>ООЛ / IFN<math>\gamma</math></b> RV / IFN $\gamma$	-0,31	0,044
<b>ООЛ / ОЕЛ / IFN<math>\gamma</math></b> RV / TLC / IFN $\gamma$	0,37	0,015

Примечание. См. примечание к таблице 2.

Note. As for Table 2.

ООЛ/ОЕЛ и отрицательные с ООЛ, указывающими на наличие воздушных ловушек, а также TNF $\alpha$  с резервным объемом выдоха и сопротивлением выдоха.

## Обсуждение

Выявленные изменения показателей спирометрии у пациентов с БА легкой степени тяжести (увеличение емкости вдоха, снижение уровня резервного объема выдоха, снижение показателя ОФВ<sub>1</sub> и его соотношения с уровнем ЖЕЛ и ФЖЕЛ), а также данные бодиплетизмографии (повышение уровней сопротивления вдоха и выдоха, общего сопротивления) свидетельствует о наличии у обследуемых бронхиальной обструкции, характерной для БА. Показатели бодиплетизмографии (ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, ФОЕ), используемые как критерии дисфункции МДП, у больных БА статистически значимо не отличались от значений в группе здоровых. При этом данные спирометрии косвенно свидетельствовали о нарушении функции периферических дыхательных путей у больных БА с ожирением. Так, снижение соотношения ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и СОС<sub>25-75</sub> отражает наличие обструкции бронхов и, по мнению некоторых авторов, может выступать индикатором дисфункции МДП [1].

При изучении цитокиновой активности в сыворотке крови выявлено увеличение содержания цитокинов IL-4 и IL-17A, что позволяет предположить наличие разных типов иммунного ответа у больных с легкой БА и ожирением [3]. Избыточное производство IL-4 связано с аллергией и характерно в большей степени для атопической БА [14]. Повышение уровня IL-17A у пациентов указывает на участие Th17-опосредованных иммунных механизмов в развитии и прогрессировании заболевания. Продукция IL-17A приводит к активации нейтрофилов и других антимикробных факторов и формированию аутоиммунного типа воспаления. Такая закономерность свидетельствует о наличии нейтрофильного типа воспаления у пациентов с БА, ассоциированной с ожирением [19].

Использование корреляционного анализа позволило выявить цитокины, влияющие на состояние функции внешнего дыхания. Прежде всего интерес представляли цитокины, уровень которых был повышен. Установленные отрицательные связи IL-4 с показателями спирометрии ФЖЕЛ и ОФВ<sub>1</sub>, указывают на роль этого цитокина в развитии бронхиальной обструкции при БА. Данные эффекты связаны с тем, что IL-4 с одной стороны подавляет функции макрофагов и секрецию ими IL-1, TNF $\alpha$ , IL-6, обеспечивая, таким образом, противовоспалительный эффект, с другой – повышает цитотоксическую активность макрофагов, способствуя миграции в очаг воспа-

ления нейтрофилов, что приводит к хронизации и прогрессированию процесса, в том числе развитию бронхиальной обструкции [8]. Ассоциативные связи IL-17A с показателями ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ указывают на влияние данного цитокина на развитие и прогрессирование воспаления МДП, формирование воздушных ловушек и гиперинфляции.

Несмотря на то, что уровень IL-2 у больных легкой БА статистически достоверно не отличался от его значений в контрольной группе, для этого цитокина выявлено наибольшее количество прямых умеренных связей с функциональными показателями (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОЕЛ), что подтверждает его роль в развитии воспалительного процесса в бронхах на ранних стадиях заболевания [8].

Выявленные прямые корреляционные связи для IL-6 с уровнем ФОЕ, TNF $\alpha$  и IFN $\gamma$  с показателем бронхиального сопротивления выдоха и отрицательная корреляция TNF $\alpha$  с уровнем МОС<sub>25</sub> позволяют рассматривать данные цитокины как маркеры развития обструкции дистальных отделов при БА легкого течения.

Таким образом, выявленный цитокиновый дисбаланс свидетельствует о смешанных механизмах иммунного реагирования при легкой БА в сочетании с ожирением, влияющим на развитие воспаления и обструкцию дыхательных путей.

По результатам кластерного анализа выделено две группы с определенным иммуно-функциональным вариантом легкой БА в сочетании с ожирением. Варианты характеризовались достоверными различиями по показателям, отражающим состояние функции МДП (ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, СОС<sub>25-75</sub>, ФОЕ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ). Такие показатели как ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ, СОС<sub>25-75</sub>, которые отражают наличие или отсутствие обструкции бронхов на разных уровнях, могут выступать в качестве индикатора ремоделирования дыхательных путей [13]. Изменения ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ, ФОЕ, выявленные в 1-й группе пациентов, свидетельствуют о дисфункции МДП [4, 18].

Наблюдаемый в обеих группах цитокиновый дисбаланс согласуется с данными о том, что при БА независимо от фенотипа происходит гиперпродукция цитокинов, от которых зависит интенсивность воспалительного ответа [16]. Установлено, что у больных БА с дисфункцией МДП (1-я группа) цитокиновый дисбаланс был более выраженным по сравнению со 2-й группой. Так, уровень IL-2 был повышен в 1,3 раза, IL-4 в 2 раза, IL-10 в 1,5 раза, IL-6 в 1,3 раза, TNF $\alpha$  в 1,4 раза, IFN $\gamma$  в 3 раза, IL-17A в 1,5 раза. При наличии дисфункции МДП на фоне гиперцитокинемии у пациентов с легкой БА в сочетании с ожирением (1-я группа) уровень контроля по данным АСQ-теста был ниже. Известно, что ин-

тенсивность противовоспалительного иммунного ответа зависит от уровня провоспалительного каскада. Цитокины, выделяемые при макрофагально-лимфоцитарной инфильтрации, взаимно активируют эти клетки, создавая порочный круг, который поддерживает возникшую воспалительную реакцию, следовательно, влияют на степень контроля БА.

Стойкое воспаление дыхательных путей не только вызывает симптомы астмы, но и приводит к процессу ремоделирования бронхов. Выявленные в 1-й группе положительные корреляции IL-10 с показателями спирометрии (ЖЕЛ, Емкость вдоха, ФЖЕЛ, ОФВ<sub>1</sub>, ОФВ<sub>1</sub>/ЖЕЛ) свидетельствуют о его неоднозначной роли в воспалении при БА. С одной стороны, IL-10 подавляет продукцию Т-лимфоцитами IL-2 и IFN $\gamma$  и способствует активации Th2-типа иммунного ответа. С другой стороны, у этого медиатора есть иммуносупрессивные эффекты, проявляющиеся через индукцию Treg1-клеток в Th17-клетки. При выраженных воспалительных реакциях IL-10 может секретироваться не только макрофагами, но и антиген-неспецифичными CD8<sup>+</sup> клетками, что не всегда указывает на прогностически благоприятный вариант развития заболевания [16].

Установленные в 1-й группе положительные корреляции IL-17A, IL-6 с показателями, отражающими состояние МДП (ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ) и IFN $\gamma$  с показателями, указывающими на наличие обструкции по данным бодиплетизмографии (сопротивление вдоха, выдоха и общее сопротивление), позволяют рассматривать данные цитокины как биомаркеры дисфункции и ремоделирования малых дыхательных путей при легкой БА, ассоциированной с ожирением. Основную роль в формировании нейтрофильного воспаления играют Th17-лимфоциты с продукцией IL-17, IL-8, IL-32. Дифференцирование Th1-лимфоцитов в Th17-лимфоциты происходит под воздействием IL-1, IL-6, IL-23. В проведенном исследовании у пациентов 1-й группы с дисфункцией МДП уровень IL-6 превышал аналогичный показатель пациентов 2-й группы на 34%, что способствовало увеличению IL-17A. Продукция IL-17 приводит к активации нейтрофилов и других антимикробных факторов. Более тяжелое течение фенотипа БА с ожирением, по мнению некоторых исследователей, может быть объяснимо связью между IL-17 и индексом массы тела [7].

Обращает на себя внимание выявленные во 2-й группе обратные корреляции противовоспалительного цитокина IL-4 с ООЛ и ООЛ/ОЕЛ и IL-10 с ООЛ/ОЕЛ, IL-6 с ООЛ и ООЛ/ОЕЛ, IL-17A с ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, общим бронхиальным сопротивлением на вдохе и выдохе, IFN $\gamma$  с ООЛ и положительные ассоциации с ООЛ/ОЕЛ. Известно, что цитокины, отвечающие за активацию

Th2-клеток (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  и другие участвуют в поддержании аллергического воспаления, особенно на фоне уже сформировавшегося процесса. Они играют ключевую роль в его регуляции при БА, усугубляя бронхообструктивные нарушения и отражая тяжесть течения БА [6]. Важнейшую роль в этом играют IFN $\gamma$  и IL-4. При этом IFN $\gamma$ , обладает наиболее выраженными иммуномодулирующими свойствами, регулирует клеточно-опосредованный иммунный ответ, а IL-4 и IL-10 – гуморальный [2, 13]. Отрицательные корреляции IL-17A, IL-6, IFN $\gamma$  с показателями, характеризующими состояние МДП, могут свидетельствовать о том, что дисфункция МДП развивается у пациентов с преимущественным неаллергическим типом воспаления. Семейство цитокинов IL-17, IFN $\gamma$  и IL-6 играют важную роль в формировании иммунного ответа и нейтрофильного воспаления при БА и тесно связано с более тяжелым течением заболевания [3].

## Заключение

Проведенное исследование выявило особенности функции внешнего дыхания в зависимости от цитокинового статуса при БА легкой степени тяжести, протекающей на фоне ожирения. Выделено два иммуно-функциональных варианта (эндотипа), отличающихся активностью системного воспаления, типом иммунного ответа и состоянием МДП. Полученные данные свидетельствуют, что дисфункция МДП более характерна для неаллергической БА с преобладанием Th1-иммунного ответа и нейтрофильной БА с преобладанием Th17-иммунного ответа. Выявлена ассоциация IL-17A, IL-6 с показателями, отражающими состояние МДП (ФОЕ, ООЛ, ОЕЛ, ООЛ/ОЕЛ), IFN $\gamma$  с показателями указывающими на наличие обструкции (бронхиальное сопротивление на вдохе, выдохе и общее сопротивление). Это позволяет рассматривать данные цитокины как биомаркеры дисфункции и ремоделирования малых дыхательных путей при БА легкой степени тяжести.

Вопрос, относится ли БА с ожирением, сопровождающаяся дисфункцией периферических дыхательных путей, к определенным клиническим или воспалительным фенотипам или является конкретным эндотипом остается открытым.

## Ограничения

Проведенное исследование имеет ряд ограничений. В исследовании принимали участие пациенты с БА частично контролируемого течения, легкой степени тяжести, имеющие ожирение 1-2-й степени. Полученные результаты могут отличаться от таковых при БА более тяжелого течения с различной степенью контроля и ожирении 3-4-й степени.

## Список литературы / References

1. Айсанов З.Р., Калманова Е.Н. Поражение малых дыхательных путей при бронхиальной астме: новые данные, новая парадигма // Практическая пульмонология, 2019. № 1. С. 6-14. [Aisanov Z.R., Kalmanova E.N. The lesion of small airways in patients with asthma: new data, new paradigm. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology*, 2019, no. 1, pp. 6-14. (In Russ.)]
2. Караулов А.В., Анисимова Н.Ю., Должикова Ю.И., Сокуренок С.И., Ликов В.Ф., Борисова Т.В., Киселевский М.В. 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. [Karaulov A.V., Anisimova N.Yu., Dolzhikova Yu.I., Sokurenko S.I., Likov V.F., Borisova T.V. et al. Spontaneous and induced cytokines production by peripheral blood leukocytes in patients with asthma. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Biotherapeutic Journal*, 2010, Vol. 9, no. 4, pp. 93-96. (In Russ.)]
3. Курбачева О.М., Жестков А.В., Нагаткин Д.А., Кулагина В.В., Нагаткина О.В. Современный взгляд на иммунопатогенез бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал, 2016. № 2. С. 10-14. [Kurbacheva O.M., Zhestkov A.V., Nagatkin D.A., Kulagina V.V., Nagatkina O.V. Modern view on immunopathogenesis of asthma. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergology Journal*, 2016, no. 2, pp. 10-14. (In Russ.)]
4. Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В., Гвозденко Т.А. Функциональное состояние малых дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой, ассоциированной с ожирением // Терапевтический архив, 2019. Т. 91, № 1. С. 60-63. [Mineeva E.E., Antonyuk M.V., Yurenko A.V., Gvozdenko T.A. Functional state of the small airways in patients with bronchial asthma associated with obesity. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2019, Vol. 91, no. 1, pp. 60-63. (In Russ.)]
5. Минеева Е.Е., Антонюк М.В., Юренко А.В., Гвозденко Т.А., Уксуменко А.А. Дисфункция малых дыхательных путей и состояние легочной функции при легкой бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания, 2020. № 78. С. 76-83. [Mineeva E.E., Antonyuk M.V., Yurenko A.V., Gvozdenko T.A., Uksumenko A.A. Small airways dysfunction and the state of lung function in mild asthma. *Byulleten fiziologii i patologii dykhaniya = Bulletin of Respiratory Physiology and Pathology*, 2020, no. 78, pp. 76-83. (In Russ.)]
6. Мурашов Э.Г., Столов С.В., Тотолян А.А. Участие иммуновоспалительных механизмов в патогенезе различных вариантов бронхиальной астмы // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, 2015. Т. 7, № 1. С. 115-121. [Murasov E.G., Stolov S.V., Totolian A.A. The involvement of immuno-inflammatory mechanisms in the pathogenesis of various variants of bronchial asthma. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova = Bulletin of the I. Mechnikov Northwestern State Medical University*, 2015, Vol. 7, no. 1, pp. 115-121. (In Russ.)]
7. Нурдина М.С., Купаев В.И. Взаимосвязь уровня IL-17, IL-10 со степенью контроля бронхиальной астмы // Вестник современной клинической медицины, 2017. Т. 10, № 3. С. 35-38. [Nurdina M.S., Kupaev V.I. Orrelation between serum IL-17 and IL-10 level and asthma control. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = Journal of Modern Clinical Medicine*, 2017, Vol. 10, no. 3, pp. 35-38. (In Russ.)]
8. Собко Е.А., Соловьева И.А., Ищенко О.П., Крапошина А.Ю., Демко И.В., Чубарова С.В. Изменение цитокинового профиля крови у больных бронхиальной астмой тяжелого течения с ожирением // Российский аллергологический журнал, 2013. Т. 10, № 6. С. 13-19. [Sobko E.A., Soloveva I.A., Ischenko O.P., Kraposhina A.Y., Demko I.V., Chubarova S.V. Cytokines profile in blood in severe asthma patients with obesity. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergology Journal*, 2013, Vol. 10, no. 6, pp. 13-19. (In Russ.)]
9. Трушина Е.Ю., Костина Е.М., Баранова Н.И., Типикин В.А. Роль цитокинов как молекулярных маркеров воспаления при неаллергической бронхиальной астме // Современные проблемы науки и образования, 2018. № 4. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27799>. (Дата обращения: 06.04.2021). [Trushina E.Y., Kostina E.M., Baranova N.I., Tipikin V.A. The cytokines role as inflammation molecular markers in non-allergic asthma. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*, 2018, no. 4. [Electronic resource]. Access mode: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27799>. (Date of the application: April 6, 2021). (In Russ.)]
10. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Негруца К.В., Тимчик В.Г., Голубева В.И., Александрин В.А., Разумовская Т.С., Крякунов К.Н. К вопросу о роли цитокинов в патогенезе бронхиальной астмы и возможностях антицитокиновой терапии // Российский аллергологический журнал, 2016. № 6. С. 23-36. [Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Negrutca K.V., Timchik V.G., Golubeva V.I., Aleksandrin V.A., Razumovskaya T.S., Kryakunov K.N. Regarding to the issue of the role of cytokines in the pathogenesis of asthma and the possibilities of anticytokine therapy. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergology Journal*, 2016, no. 6, pp. 23-36. (In Russ.)]
11. Battaglia S., den Hertog H., Timmers M.C., Lazeroms S.P., Vignola A.M., Rabe K.F., Bellia V., Hiemstra P.S., Sterk P.J. Small airways function and molecular markers in exhaled air in mild asthma. *Thorax*, 2005, Vol. 60, no. 8, pp. 639-644.
12. BMI classification. Available at: [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). [https://medstatistic.ru/theory/odds\\_ratio.html](https://medstatistic.ru/theory/odds_ratio.html).
13. Cheng S.L. Immunologic pathophysiology and airway remodeling mechanism in severe asthma: Focused on IgE-mediated pathways. *Diagnostics (Basel)*, 2021, Vol. 11, no. 1, 83. doi: 10.3390/diagnostics11010083.

14. Cui A.H., Zhao J., Liu S.X., Hao Y.S. Associations of IL-4, IL-6, and IL-12 levels in peripheral blood with lung function, cellular immune function, and quality of life in children with moderate-to-severe asthma. *Medicine*, 2017, Vol. 96, no. 12, e6265. doi: 10.1097/MD.00000000000006265.
15. Juniper E.F., Bousquet J., Abetz L., Bateman E.D.; GOAL Committee. Identifying 'well-controlled' and 'not well-controlled' asthma using the Asthma Control Questionnaire. *Respir. Med.*, 2006, Vol. 100, no. 4, pp. 616-621.
16. Ogawa Y., Duru E.A., Ameredes B.T. Role of IL-10 in the resolution of airway inflammation. *Curr. Mol. Med.*, 2008, Vol. 8, no. 5, pp. 437-445.
17. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V., Crapo R.O., Burgos F., Casaburi R., Coates A., van der Grinten C.P.M., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.*, 2005, no. 26, pp. 948-968.
18. Sorkness R.L., Bleecker E.R., Busse W.W., Calhoun W.J., Castro M., Chung K.F., Curran-Everett D., Erzurum S.C., Gaston B.M., Israel E., Jarjour N.N., Moore W.C., Peters S.P., Teague W.G., Wenzel S.E., National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Lung function in adults with stable but severe asthma: air trapping and incomplete reversal of obstruction with bronchodilation. *J. Appl. Physiol.*, 2008, Vol. 104, no. 2, pp. 394-403.
19. Yurenko A.V., Antonyuk M.V., Mineeva E.E., Novgorodtseva T.P., Khodosova K.K. Features of cytokine and adipokine regulation in asthma associated with obesity. *Russian Open Med. J.*, 2019, Vol. 8, Iss. 2, e0203. doi: 10.15275/rusomj.2019.0203.
20. Zimmermann N., Hershey G.K., Foster P.S., Rothenberg M.E. Chemokines in asthma: Cooperative interaction between chemokines and IL-13. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003, no. 111, pp. 227-242.
21. Zissler U.M., Esser-von Bieren J., Jakwerth C.A., Chaker A.M., Schmidt-Weber C.B. Current and future biomarkers in allergic asthma. *Allergy*, 2016, Vol. 71, no. 4, pp. 475-494.

---

**Авторы:**

**Юренко А.В.** — к.м.н., научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, врач-терапевт, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, г. Владивосток, Россия

**Антонюк М.В.** — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, г. Владивосток, Россия

**Минеева Е.Е.** — к.м.н., научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, врач функциональной диагностики, врач-пульмонолог, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, г. Владивосток, Россия

**Ходосова К.К.** — младший научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания, г. Владивосток, Россия

**Authors:**

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

**Antonyuk M.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

**Mineeva E.E.**, PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Rehabilitative Treatment, Doctor of Functional Diagnostics, Clinical Pulmonologist, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

**Khodosova K.K.**, Junior Research Associate, Laboratory of Biomedical Research, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation