

И.Д.Дугарова, Э.Х.Анаев, А.Г.Чучалин

О роли цитокинов при бронхиальной астме

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

I.D.Dugarova, E.Kh.Anaev, A.G.Chuchalin

To the role of cytokines in asthma

Key words: asthma, cytokines, exhaled breath condensate, interleukins.

Ключевые слова: бронхиальная астма, цитокины, конденсат выдыхаемого воздуха, интерлейкины.

Цитокины и хемокины — белковые медиаторы, которые играют ключевую роль в управлении патофизиологическими процессами при бронхиальной астме (БА). На данный момент известно около 50 таких цитокинов и хемокинов [1].

Цитокины участвуют в развитии хронического воспалительного процесса и отвечают за характер течения воспалительной реакции. При БА в воспалительный процесс вовлекаются эффекторские клетки воспаления: эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, Т-лимфоциты, дендритные клетки, базофилы, нейтрофилы. Эпителиальные клетки, миоциты и фибробласты, также ответственны за синтез и высвобождение медиаторов воспаления и могут быть их основным источником [2]. Этим можно объяснить активность воспаления при отсутствии провоцирующего фактора. Синтез цитокинов запрограммирован генетически, он кратковременен и регулируется ингибиторами [3].

Медиаторы воспаления вызывают бронхоконстрикцию, экссудацию плазмы, гиперсекрецию слизи, активацию и вовлечение воспалительных клеток, способствуют развитию фиброза за счет депозиции коллагеновых волокон в собственной пластинке слизистой оболочки, вызывают гиперплазию и гипертрофию миоцитов стенки бронхов, приводят к ангиогенезу, повышают секрецию желез подслизистого слоя и нарушают иннервацию стенки дыхательных путей [1].

Механизм действия

Цитокины связываются с рецепторами, которые локализованы на мембранах иммунокомпетентных клеток, эпителиальных, эндотелиальных и гладкомышечных, а вне клетки — с растворимыми рецепторами, которые транспортируют их в очаг поражения и выводят из сосудистого русла. Синтез рецепторов протекает более интенсивно и длительно, чем синтез цитокинов, что обуславливает более полную реализацию их биологического эффекта в очаге поражения и быстрое удаление из организма [3].

Цитокины являются белковыми медиаторами и выполняют пусковую функцию в координации и персистенции воспалительного процесса при БА, хотя роль каждого из них до конца не выясне-

на. Воспалительный процесс при БА уникален по своей природе: стенки дыхательных путей инфильтрованы Т-лимфоцитами с Th2-фенотипом, эозинофилами, макрофагами / моноцитами и тучными клетками. В стадии обострения БА увеличивается количество эозинофилов, нейтрофилов и тучных клеток, повышается выброс гистамина и лейкотриенов из эозинофилов и тучных клеток, вызывая бронхоконстрикцию, отек стенки дыхательных путей и гиперсекрецию слизи. Th2-лимфоциты продуцируют такие цитокины, как интерлейкины (IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13) и колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (ГМ-КСФ).

Механизм, активирующий Th2-тип клеток, полностью не изучен. Но существует версия о возможном влиянии самого антигена или антиген-презентирующей клетки на развитие воспалительной реакции. Дендритные клетки одними из первых взаимодействуют с антигеном, осуществляя первичный контакт иммунной системы организма с экзогенным аллергеном. К примеру, наличие костимулирующих молекул на поверхности антиген-презентирующих клеток, в частности соединение молекулы B7.2 / CD28, может приводить к активации Th2-клеток воспаления [2].

В последнее время изучается роль тимус-стромального лимфопоэтина (TSLP) в развитии аллергического ответа при БА [1]. Он продуцируется преимущественно эпителиальными клетками и активированными тучными клетками дыхательных путей, а также кератиноцитами кожи. TSLP взаимодействует с дендритной клеткой, после чего она инициирует дифференцировку нативных Т-лимфоцитов CD4+ в клетки с Th2-фенотипом. Помимо этого, он способен подавлять синтез Th1-цитокинов, например интерферона- γ (INF- γ).

В свою очередь, активация Th2-клеток воспаления ведет к усилению синтеза иммуноглобулина E (IgE) В-лимфоцитами под влиянием IL-4, который активно участвует в синтезе IgE В-лимфоцитами (рисунок). Синтезированный IgE взаимодействует с тучными клетками, активируя их. Процессы дифференциации, миграции и патобиологические эффекты эозинофилов развиваются под воздействием ГМ-КСФ, IL-13 и IL-5. При этом эозинофилы

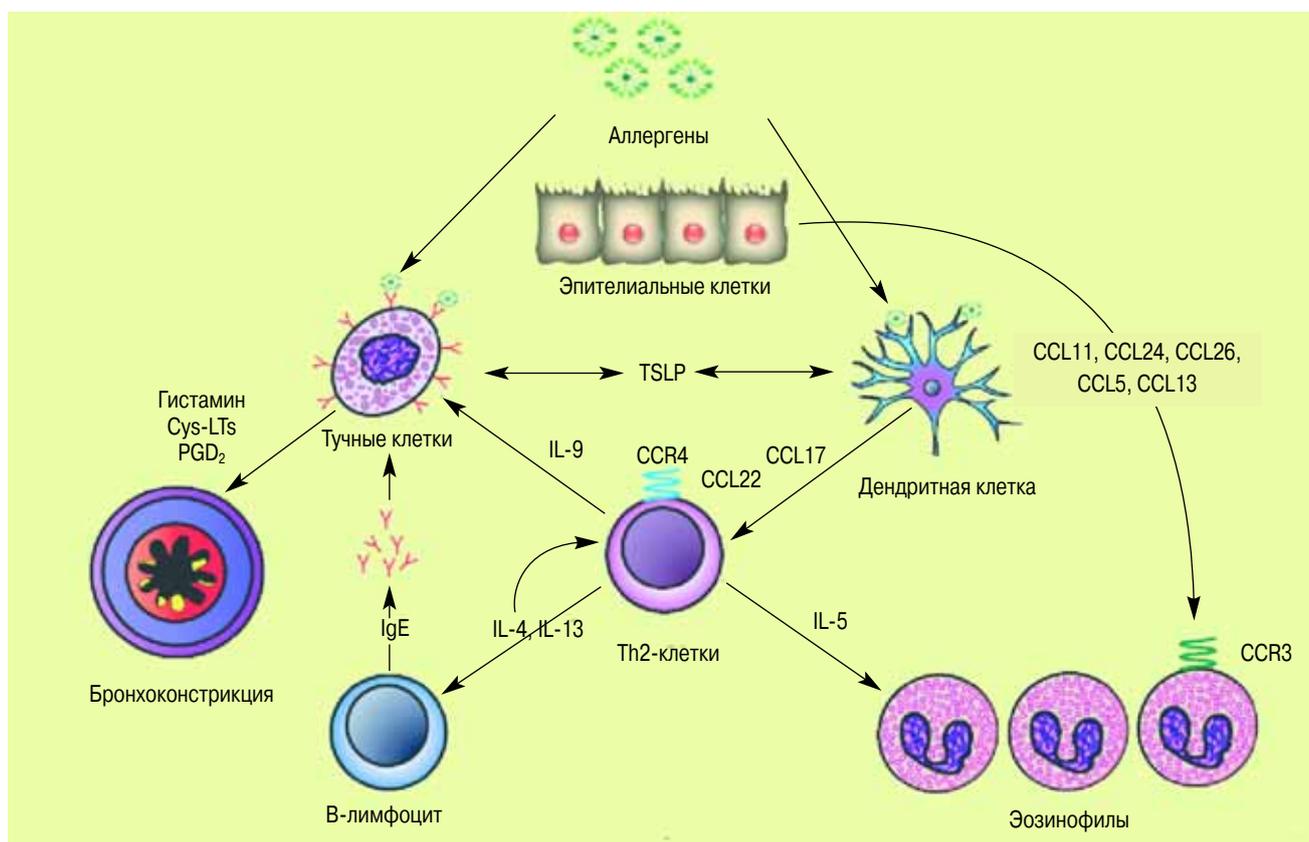


Рисунок. Воспалительный и иммунный ответ при БА (по P.J. Barnes [1])

в стенке бронхов становятся более жизнеспособными, синтезируют большой объем лейкотриенов, оказывающих цитотоксическое действие на клетки дыхательных путей.

Цитокины играют важную роль в процессе активации антигенов, подавляют презентующую способность макрофагов. $INF-\gamma$ и ГМ-КСФ повышают способность макрофагов к презентации аллергена [4]. Макрофаги могут стать источником цитокинов "1-й волны", таких как $IL-1$, фактор некроза опухоли- α ($TNF-\alpha$) и $IL-6$. Эти цитокины, воздействуя на эпителиальные клетки, приводят к высвобождению медиаторов "2-й волны" (ГМ-КСФ, $IL-8$, RANTES), что вызывает воспалительный ответ и активацию клеток воспаления, например эозинофилов, которые сами синтезируют цитокины.

Цитокины регулируют экспрессию адгезивных молекул на эпителиальных клетках дыхательных путей. Например, $IL-4$ повышает экспрессию молекулы адгезии эндотелия сосудов 1-го типа (VCAM-1) на эндотелиальном слое сосудов и эпителии дыхательных путей. Эта молекула имеет способность к вовлечению эозинофилов и лимфоцитов [5].

Особенностью хронического воспалительного процесса при БА является пролиферация миофибробластов, гиперплазия и гипертрофия миоцитов. Механизм этих структурных изменений окончательно не исследован. Считается, что ряд факторов роста, таких как фактор роста тромбоцитов (PDGF) и трансформирующий фактор роста- β ($TGF-\beta$) могут стимулировать фиброгенез путем активации фибробластов и депозиции коллагеновых волокон

в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов. Кроме того, они способны вызывать пролиферацию гладкомышечных клеток.

Таким образом, многие цитокины вовлечены в развитие аллергической реакции и хронического воспалительного процесса при БА, вызывают выброс таких медиаторов, как гистамин и лейкотриены, запускают процессы ремоделирования дыхательных путей, провоцируют бронхоконстрикцию и гиперреактивность дыхательных путей.

Классификация

Цитокины, участвующие в патогенезе БА, сложно классифицировать из-за их плеотропности и перекрестного взаимодействия. Учитывая специфические особенности, их можно разделить на несколько групп, представленных в таблице.

Существуют средства, способные подавлять синтез цитокинов [1], которые различаются механизмами действия:

- ингибиторы синтеза цитокинов (глюкокортикостероиды (ГКС), циклоспорин А, такролимус, микофенолат – "помощник" Th2-пути селективных ингибиторов);
- гуманизированные ингибирующие антитела к цитокинам и их рецепторам;
- растворимые частицы, блокирующие рецепторы интерлейкинов;
- низкомолекулярные рецепторы-антагонисты и лекарственные средства, блокирующие процесс трансдукции цитокинов;

Таблица
Ключевые цитокины при БА

| Цитокины атопии (лимфокины) | Провоспалительные цитокины | Противовоспалительные цитокины | Хемокины | Факторы роста |
|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------|--------------|---------------------|
| IL-5 → эозинофилы | IL-1a | IL-10 | Эотаксин | PDGF |
| IL-4 → Th2-клетки | IL-6 | IL-12 | RANTES | TGF- β |
| IL-4, IL-13 → IgE | IL-11 | INF- γ | MCP-3, MCP-4 | IGF |
| IL-9 → Th2-цитокины | IL-17 | IL-18 | MCP-1 | EGF / TGF- α |
| IL-25 ГМ-КСФ | TNF- α | | TARC, MDC | VEGF |

- некоторые цитокины сами по себе способны подавлять развитие аллергического воспаления.

Цитокины атопии

IL-5

IL-5 играет важную роль в регуляции эозинофильного воспаления при БА. Он индуцирует дифференцировку, активацию и хемотаксис эозинофилов, повышает их жизнеспособность, усиливает пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов [6].

Участие IL-5 в активации эозинофилов было подтверждено в исследованиях с использованием антител к IL-5 (*mepolizumab*). При лечении больных БА этим препаратом обнаружено снижение уровня эозинофилов в крови и индуцированной мокроте. Примечательно, что другие признаки клинического улучшения состояния пациентов, кроме снижения числа циркулирующих эозинофилов, отсутствовали. Эти данные ставят под сомнение ведущую роль эозинофилов в воспалительном процессе при БА. Кроме того, их содержание в дыхательных путях после лечения антагонистами IL-5 снижалось недостаточно [2].

IL-4

IL-4 является одним из медиаторов, ответственных за развитие воспаления по Th2-пути. Он участвует в продукции IgE В-лимфоцитами и экспрессии VCAM-1 на эндотелиальных клетках, вызывает миграцию эозинофилов из крови и индуцирует продукцию слизи. IL-4 стимулирует дифференцировку Th0-лимфоцитов в Th2-лимфоциты и, следовательно, секрецию IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13. Кроме того, он активирует выработку факторов роста, которые стимулируют ремоделирование дыхательных путей [1].

IL-4, введенный ингаляционным путем, вызывает повышение уровня эозинофилов в индуцированной мокроте и бронхиальную гиперреактивность у больных БА. Он запускает процесс Th2-воспаления — этот механизм особенно важен при разработке новых методов лечения. Антитела к IL-4 уменьшают гиперреактивность дыхательных путей, метаплазию тучных клеток и уровень эозинофилов в индуцированной мокроте. Ингибирование IL-4 можно проводить разными способами, в т. ч. с использованием антагонистов к рецептору IL-4 [2].

Гуманизированная растворимая рекомбинантная форма рецептора к IL-4 (*Nuvance, Altrakincept*) инактивирует IL-4 без вовлечения клеточного звена. Применение этого препарата в дозе 1 500 мг вызыва-

ло достоверное повышение значения объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) на 4-е сут. терапии, по сравнению с плацебо. Однократная ингаляция антагонистов IL-4R через небулайзер предотвращала снижение показателей легочной функции у больных со среднетяжелым течением БА на протяжении 12-недельного периода [7].

IL-13

IL-13 имеет схожую с IL-4 биологическую активность. Он активизирует синтез IL-4, увеличивая число В-лимфоцитов, усиливая синтез IgE, увеличивает экспрессию CD23 на В-лимфоцитах. IL-13 отвечает за процесс развития и поддержания воспалительного процесса при БА. Эозинофилия и гиперреактивность дыхательных путей купировались антителами к IL-4 лишь на первичном этапе сенсибилизации. При вторичной презентации антигена введение антител к IL-4 не вызывало подобного эффекта. Однако применение антител к IL-13 купировало патологические эффекты [2].

M.Wills-Karp et al. установили корреляционную связь между концентрацией IL-13 и уровнем эозинофилов. Рецептор к IL-13 состоит из 2 цепей. 2-я цепь рецептора к IL-13-IL-13Ra2, имеет высокую комплементарность к IL-13. Блокирование α_2 -цепи рецептора IL-13 оказалось наиболее эффективным в подавлении бронхиальной гиперреактивности, синтеза IgE и легочной эозинофилии на модели мышей [8]. Соответственно, воздействие на IL-13 является наиболее продуктивным. Поэтому в последнее время проводится много исследований, посвященных синтезу гуманизированной формы IL-13Ra2.

IL-9

IL-9 является Th2-цитокином, который может провоцировать развитие воспаления по Th2-типу и стимулировать выброс медиаторов тучными клетками и синтез IgE. IL-9 активирует Т-лимфоциты и тканевые базофилы, усиливает продукцию IgE и иммуноглобулина G4 при помощи IL-4 [6]. В эксперименте на трансгенных мышях, которым экспрессировали IL-9, обнаружена массивная инфильтрация эпителия дыхательных путей эозинофилами, лимфоцитами и тучными клетками.

На линии родственных мышей была доказана роль IL-9 как фактора, регулирующего бронхиальную гиперреактивность. В настоящее время продолжается разработка антител к IL-9 и других средств подавления IL-9 [2].

Провоспалительные цитокины

Другие цитокины, например IL-1 β , IL-6 и TNF- α , могут синтезироваться множеством клеток, включая макрофаги и эпителиальные клетки. Данные медиаторы играют важную роль в формировании воспалительной реакции. Их уровень коррелирует со степенью тяжести БА. TNF- α и IL-1 β запускают провоспалительный фактор транскрипции, нуклеарный фактор-kB (NF-kB) и активирующий протеин, который в свою очередь приводит в действие множество генов, отвечающих за воспалительный процесс в дыхательных путях [1]. TNF- α может служить для оценки тяжести БА, т. к. его уровень значительно повышается при тяжелом течении заболевания.

IL-6

IL-6 продуцируется различными клетками – макрофагами / моноцитами, Т- и В-лимфоцитами, фибробластами, эпителиальными, стромальными и др. Он усиливает терминальную дифференцировку В-клеток и продукцию антител [6]. Было показано, что данный медиатор обладает антивирусной защитой. Повышенный уровень IL-6 был обнаружен в назальных смывах детей, перенесших риновирусную инфекцию. Также наблюдалось повышение содержания IL-6 в альвеолярных макрофагах у больных БА после воздействия аллергена [2].

TNF- α

TNF- α синтезируется различными типами клеток, включая моноциты и макрофаги. Этот цитокин вызывает множество эффектов, выраженность которых зависит от его концентрации. В низких концентрациях TNF- α увеличивает синтез адгезивных молекул на эндотелиальных клетках, что позволяет нейтрофилам прикрепляться к стенке сосуда в очаге воспаления. TNF- α активирует окислительный стресс в нейтрофилах, приводит к усилению киллинговой потенции фагоцитирующих клеток. Кроме того, TNF- α усиливает синтез лимфокинов Т-хелперами и стимулирует рост В-клеток, способствует пролиферации Т- и В-лимфоцитов, а также активации макрофагов, усиливает продукцию простагландинов, которые реализуют его токсические эффекты. Помимо этого, он активирует продукцию IL-1, IL-6 [6]. TNF- α играет ключевую роль в воспалительном процессе при БА посредством активации NF-kB, активатора белка-1 и факторов транскрипции [2].

Альвеолярные макрофаги больных БА в поздней фазе аллергической реакции секретировали большее количество TNF- α и IL-6. TNF- α повышал гиперреактивность дыхательных путей на модели крыс и людей, увеличивал число нейтрофилов в индуцированной мокроте. Он может быть важным медиатором в инициации хронического воспалительного процесса путем активации секреции цитокинов разными типами клеток дыхательных путей.

При применении антагонистов TNF- α в виде антител (*Infliximab*) и блокатора рецептора TNF- α (*Etanercept*) отмечался выраженный клинический

эффект у больных ревматоидным артритом, резистентных к лечению ГКС. Применение этих препаратов при лечении БА обоснованно, особенно при тяжелом течении заболевания. В настоящее время проводится разработка низкомолекулярных форм антагонистов TNF- α . В частности, разрабатывается препарат из группы металлопротеиназ – антагонист фермента, блокирующего высвобождение TNF- α [2].

IL-17

IL-17A и IL-17F синтезируются группой CD4-клеток – Th17-лимфоцитами, которые высвобождают IL-8, IL-6 и TNF- α . IL-17 представляет собой семейство цитокинов, играющих ключевую роль в регуляции воспаления при БА. Его уровень повышается при нейтрофильном воспалении, прежде всего при тяжелом течении заболевания [9].

Противовоспалительные цитокины

При БА и других аллергических заболеваниях существует дефект противовоспалительного ответа, в результате чего происходит усиление воспалительного процесса дыхательных путей.

IL-10

IL-10 является потенциальным противовоспалительным медиатором, который подавляет синтез многих белков воспаления, включая цитокины (TNF- α , GM-KCФ, IL-5 и хемокины) и ферменты воспаления, такие как индуцибельная нитрооксидсинтаза (iNOS) и циклооксигеназа-2.

Существует предположение, что IL-10 имеет ряд дефектов при atopических заболеваниях. При БА встречаются нарушения процессов транскрипции и секреции IL-10. Имеются сведения о повышении продукции IL-10 Т-хелперами после курса аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ).

IL-10 может иметь определенную терапевтическую ценность при лечении БА. Доказана эффективность применения рекомбинантного человеческого IL-10 (однократная еженедельная инъекция) при лечении ряда заболеваний внутренних органов и псориаза.

Хотя применение IL-10 ограничено наличием гематологических побочных эффектов, в качестве лекарств будущего будут рассматриваться вещества, увеличивающие эндогенную продукцию IL-10 и активирующие процесс трансдукции рецептора IL-10R. В эксперименте на мышах были получены вещества, повышающие синтез IL-10 (например, аденозин-монофосфат). Однако эта модель для человеческого организма не подходит [2].

IL-12

IL-12 является эндогенным регулятором, который поддерживает баланс между Th1- и Th2-типом воспаления [10]. При введении IL-12 крысам аллерген-индуцированная воспалительная реакция подавлялась. Уменьшение токсических эффектов рекомбинантного IL-12 было отмечено при медленном повышении

его дозировки. У пациентов со среднетяжелым течением БА еженедельное введение IL-12 в возрастающих дозах к 4-й нед. приводит к резкому падению количества эозинофилов крови и индуцированной мокроты [11]. При этом гиперреактивность дыхательных путей не менялась. Следует отметить, что у большинства животных отмечалось общее недомогание, а у 1 из 12 крыс зарегистрирован эпизод аритмии сердца. Таким образом, применение IL-12 было ограничено наличием побочных эффектов.

В эксперименте на мышах применение IL-12 в сочетании с аллергенами вызывало активацию Th1-типа воспалительной реакции на аллерген с повышением синтеза IgG2, что приводило к подавлению IgE-ассоциированной Th2-воспалительной реакции [12]. Это указывает на то, что в АСИТ сочетание IL-12 со специфичными аллергенами наиболее эффективно. Применение IL-12 может быть эффективным на ранних стадиях аллергического заболевания.

INF- γ

INF- γ подавляет Th2-воспалительный процесс и уменьшает проявления атопии. Он ингибирует эозинофилию и гиперреактивность дыхательных путей – возможно, вследствие индукции IL-10. Ингаляции INF- γ через небулайзер у сенсibilизированных животных незначительно подавляли развитие эозинофильного воспаления [13]. После проведения АСИТ у больных БА повышался уровень INF- γ за счет увеличения циркулирующих Т-лимфоцитов и наблюдался рост INF- γ -продуцирующих клеток в слизистой оболочке носа у пациентов с аллергическим ринитом [14].

Ингаляционное введение INF- γ больным БА приводит к уменьшению уровня эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), что свидетельствует о наличии у IL-12 определенного терапевтического потенциала при лечении БА [15]. Предварительные данные свидетельствуют, что INF- γ может быть эффективным при лечении тяжелой БА, не отвечающей на терапию ГКС [16].

Хемокины

В активацию воспалительных клеток при БА вовлекаются многие хемокины. Согласно имеющимся данным, в процессе воспаления при БА участвуют > 50 хемокинов, которые активируют > 20 поверхностных рецепторов [17]. Некоторые хемокины обладают избирательным действием к одному цитокину, а другие способны взаимодействовать с родственными цитокинами. Хемокины действуют по цепочке, формируя финал ответной реакции на аллерген. Таким образом, ингибиторы могут быть более или менее эффективными, что зависит от кинетики развития воспаления [18].

Некоторые хемокины, включая эотаксин (CCL11), эотаксин-2 (CCL24), эотаксин-3 (CCL26), CCL5 – молекулы регуляции активации экспрессии и секреции нормальных Т-клеток (RANTES) и CCL13 MCP-4, активируют общий рецептор для всех эози-

нофилов CCR3. Нейтрализующие АТ к эотаксину снижают уровень легочной эозинофилии при воздействии аллергена, а также уменьшают явления бронхиальной гиперреактивности. Некоторые ингибиторы CCR3, включая UC35625, SB297006 и SB328437, уменьшали количество эозинофилов в дыхательных путях [16]. Ингибиторы хемокинов из этой группы проходят клинические испытания в качестве лекарственных средств. Считается, что CCR3-хемокины действуют преимущественно на эозинофилы, но имеются сведения о влиянии их на Th2-клетки и тучные клетки. Ингибиторы хемокинов имеют широкий спектр действия, что делает их перспективными при лечении БА.

Факторы роста

При тяжелой БА в дыхательных путях были описаны определенные структурные изменения, связанные с ремоделированием дыхательных путей, а также действием некоторых цитокинов и факторов роста. Гипертрофия и гиперплазия гладкомышечного слоя, особенно при тяжелом течении заболевания, могут развиваться под действием различных факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста (PDGF), и усиления ангиогенеза в стенках бронхов, который запускается посредством фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и TNF- α [19]. Концентрация VEGF в БАЛ повышается, также экспрессия данного фактора и его рецептора Ang-1 коррелирует с количеством сосудов. Рецепторы эпидермального фактора роста (EGF) могут быть активированы при помощи трансформирующих факторов роста (TGF), и они могут играть важную роль в процессе секреции слизи в верхних и нижних дыхательных путях [20].

Цитокины в конденсате выдыхаемого воздуха у больных БА

Цитокины и активность воспалительного процесса в дыхательных путях определяют в разных биологических средах, в т. ч. в сыворотке крови [21], мокроте [22] и БАЛ [23]. Измерение биомаркеров воспаления в моче и сыворотке крови позволяет обнаружить системные проявления воспалительного процесса в легких. К недостаткам анализа индуцированной мокроты можно отнести колебания уровня белков в исследуемом материале и наличие посторонних белков – антител, протеиназ и рецепторов [24]. Поэтому в последнее время возрос интерес к неинвазивным методам выявления маркеров воспаления, прежде всего к исследованию конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ). Анализ КВВ – неинвазивный метод, который хорошо переносится пациентами, в отличие от инвазивных методов диагностики (например, БАЛ), его можно проводить повторно и многократно. В КВВ можно определять цитокины и их роль при БА, оценить активность воспалительного процесса и эффективность проводимого лечения.

В КВВ удастся определить ряд цитокинов, хотя в некоторых случаях они могут не обнаруживаться

или достигать минимального уровня [25]. Содержание цитокинов в КВВ определяют при помощи иммуноферментного метода *ELISA* [26], метода *Multilex ELISA* [27], поточной цитометрии [28], масс-спектрометрии [29] и метода с применением белкового чипа [30]. Чувствительность метода *ELISA* зависит от производственных характеристик используемых тест-систем (пределы обнаружения, вариабельность при проведении повторных исследований).

Shahid et al. (2002), оценивая уровень IL-4 у детей с БА в КВВ при помощи метода *ELISA* (*Cayman Ann Arbor, MI*) установили, что уровень IL-4 в КВВ больных БА был достоверно выше, по сравнению со здоровыми. Концентрация IL-4 в КВВ была ниже у детей, получавших терапию ингаляционными ГКС (иГКС), по сравнению с детьми, которые не лечились. Однако прямую зависимость уровня IL-4 от дозы иГКС обнаружить не удалось [26].

K. Matsunaga et al. [29] использовали белковый чип для анализа содержания ~40 цитокинов в КВВ больных БА. Уровень IL-4, IL-8, IL-17, TNF- α , RANTES, INF- γ , активирующего протеин-10, TGF- β , MIP-1 α и MIP-1 β были достоверно выше в КВВ у пациентов с БА, по сравнению со здоровыми субъектами. Повышение IL-4, IL-17 и IL-8 можно объяснить их доминирующей ролью в воспалительном процессе при БА. Особый интерес вызывает INF- γ , активирующий протеин-10, который является классическим Th1-цитоклином и индуцирует синтез INF- γ . Исследования последних лет показали, что данный маркер играет ведущую роль в миграции тучных клеток в гладкомышечный слой дыхательных путей. Также в данном исследовании уровень RANTES в КВВ коррелировал с показателем ОФВ₁, который отражает наличие бронхообструктивных нарушений. Обструкция дыхательных путей вызывается множеством факторов. Основной причиной обструкции является утолщение стенки бронхов за счет отека, клеточной инфильтрации, образования слизистых пробок и процесса ремоделирования дыхательных путей. RANTES являются мощными хемоаттрактантами для воспалительных клеток (эозинофилов, Т-лимфоцитов и базофилов), могут активировать высвобождение медиаторов бронхоконстрикции (гистамин, лейкотриены) из этих клеток. Эти механизмы объясняют роль RANTES в развитии бронхообструктивных нарушений. Были обнаружены сильные корреляционные связи между содержанием TNF- α и TGF- β в КВВ с концентрацией метахолина при проведении бронхоконстрикторного теста и недельными колебаниями показателя пиковой скорости выдоха.

Роль TNF- α в развитии бронхообструктивных нарушений была подтверждена в исследовании с использованием антител к рецептору TNF- α у больных с тяжелой БА. На фоне их применения отмечалась положительная динамика, в т. ч. снижение гиперреактивности дыхательных путей. Была обнаружена корреляционная связь между толщиной субэпителиально расположенной фиброзной ткани и экспрессией РНК к TGF- β — биомаркеру в ткани бронхов.

Таким образом, подтверждено влияние TGF- β на развитие бронхообструктивных нарушений [30].

H. T. Robroeks et al. изучали содержание цитокинов (IL-2, -4, -5, -10 и INF- γ) в КВВ у детей с разной степенью тяжести БА, используя метод поточной цитометрии. Концентрация IL-4 и INF- γ в КВВ у больных БА была достоверно выше, по сравнению со здоровыми детьми [27]. Содержание IL-10 в КВВ было достоверно ниже у детей со среднетяжелым и тяжелым течением БА, по сравнению с легкой формой заболевания. Концентрация IL-10 в КВВ у детей с неконтролируемым течением БА была значительно ниже, чем у детей с контролируемой БА.

Заключение

Имеющиеся данные подтверждают теорию дисбаланса типов воспаления Th2 и Th1, доказывают преобладание при БА воспалительной реакции Th2-типа. Определение цитокинов в КВВ может быть полезно при изучении патогенеза заболевания, оценке активности воспаления в легких и эффективности проводимой терапии БА. Однако внедрение этого метода в практику ограничивают методические сложности, связанные с низкой чувствительностью используемых методик. Исследования последних лет направлены на поиск наиболее чувствительных методов выявления цитокинов в КВВ.

Литература

1. *Barnes P.J.* The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J. Clin. Invest.* 2008; 118 (11): 3546–3556.
2. *Barnes P.J.* Cytokine-directed therapies for the treatment of chronic airway diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2003; 14 (6): 511–522.
3. *Царегородцева Т.М., Серова Т.И.* Цитокины в гастроэнтерологии. М.: Анахарсис; 2003.
4. *Fischer H.G., Frosch S., Reske K. et al.* Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activates macrophages derived from bone marrow cultures to synthesis of MHC class II molecules and to augmented antigen presentation function. *J. Immunol.* 1988; 141: 3882–3888.
5. *Schleimer R.P., Sterbinsky C.A., Kaiser C.A. et al.* Interleukin-4 induces adherence of human eosinophils and basophils but not neutrophils to endothelium: association with expression of VCAM-1. *J. Immunol.* 1992; 148: 1086–1092.
6. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология. М.: Мед. информ. агентство; 2003.
7. *Steinke J.W., Borish L.* Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir. Res.* 2001; 2: 66–70.
8. *Wills-Karp M., Luyimbazi J., Xu X. et al.* Interleukin-13: central mediator of allergic asthma. *Science* 1998; 282: 2258–2261.
9. *Kawaguchi M., Adachi M., Oda N. et al.* IL-17 cytokine family. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 1265–1273.
10. *Gately M.K., Renzetti L.M., Magram J. et al.* The interleukin-12 / interleukin-12-receptor system: role in normal and pathologic immune responses. *Ann. Rev. Immunol.* 1998; 16: 495–521.

11. Bryan S., O'Connor B.J., Matti S. et al. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyperactivity and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2149–2153.
12. Kim T.S., DeKruyff R.H., Rupper R. et al. An ovalbumin-IL-12 fusion protein is more effective than ovalbumin plus free recombinant IL-12 in inducing a T helper cell type 1-dominated immune response and inhibiting antigen-specific IgE production. *J. Immunol.* 1997; 158: 4137–4144.
13. Lack G., Bradley K.L., Hamelmann E. et al. Nebulized IFN-gamma inhibits the development of secondary allergic responses in mice. *J. Immunol.* 1996; 157: 1432–1439.
14. Gratzl S., Palca A., Schmitz M., Simon H.U. Treatment with IFN- α in corticosteroid-unresponsive asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 105: 1035–1036.
15. Boguniewicz M., Martin R.J., Martin D. et al. The effects of nebulized recombinant interferon-gamma in asthmatic airways. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95 (1, pt. 1): 133–135.
16. White J.R., Lee J.M., Dede K. et al. Identification of potent, selective non-peptide CC chemokine receptor-3 antagonist that inhibits eotaxin-, eotaxin-2-, and monocyte chemoattractant protein-4-induced eosinophil migration. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 36626–36631.
17. Rossi D., Zlotnik A. The biology of chemokines and their receptors. *Ann. Rev. Immunol.* 2000; 18: 217–242.
18. Gutierrez-Ramos J.C., Lloyd C., Kapsenberg M.L. et al. Non-redundant functional groups of chemokines operate in a coordinate manner during the inflammatory response in the lung. *Immunol. Rev.* 2000; 177: 31–42.
19. Wilson J. The bronchial microcirculation in asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2000; 30 (suppl. 1): 51–53.
20. Feltis B.N., Wignarajah D., Zheng L. et al. Increased vascular endothelial growth factor and receptors: relationship to angiogenesis in asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173: 1201–1207.
21. Delgado J., Barranco P., Quirce S. Obesity and asthma. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2008; 18 (6): 420–425.
22. Dixon A.E., Raymond D.M., Suratt B.T. et al. Lower airway disease in asthmatics with and without rhinitis. *Lung* 2008; 186 (6): 361–368.
23. Goleva E., Hauk P.J., Hall C.F. et al. Corticosteroid-resistant asthma is associated with classical antimicrobial activation of airway macrophages. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122 (3): 550–559.
24. Bayley D.L., Abusriwil H., Ahmad A., Stockley R.A. Validation of assays for inflammatory mediators in exhaled breath condensate. *Eur. Respir. J.* 2008; 31 (5): 943–948.
25. Horváth I., Hunt J., Barnes P.J. On behalf of the ATS / ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 523–548.
26. Lasagna L., Peveri S., Pilotti E. et al. Inflammatory cytokines in exhaled breath condensate (EBC) of exacerbated COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (52): 1105.
27. Robroeks C.M., van de Kant K.D., Jöbbsis Q. et al. Exhaled nitric oxide and biomarkers in exhaled breath condensate indicate the presence, severity and control of childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2007; 37 (9): 1303–1311.
28. Borrill Z.L., Roy K., Singh D. Exhaled breath condensate biomarkers in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 472–486.
29. Matsunaga K., Yanagasima S., Ueshima K. et al. Airway cytokine expression measured by means protein array in exhaled breath condensate: Correlation with properties in asthmatic patients. *Rinsho Byori* 2007; 55 (4): 375–380.
30. Shahid S.K., Kharitonov S.A., Wilson N.M. et al. Increased interleukin-4 and decreased interferon-gamma in exhaled breath condensate of children with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 1290–1293.

Информация об авторах

Дугарова Ирина Далаевна – аспирант ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: idug2001@mail.ru
 Анаев Эльдар Хусеевич – д. м. н., зав. лабораторией неинвазивных методов диагностики клинического отдела ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: el_anaev@hotmail.com
 Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 11.03.09
 © Коллектив авторов, 2009
 УДК 616.248-092