

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-прак-

тическая 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.: Арап; 1997; т.1,2.
14. Svejalkina 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 ± 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 иммуофлюоресценции 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, • 10 ⁹ /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. (• 10 ⁹ /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. (• 10 ⁹ /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. (• 10 ⁹ /л)	0,37±0,01	0,42±0,02	0,43±0,04	0,43±0,04
CD4/CD8:				
абс. (• 10 ⁹ /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. (• 10 ⁹ /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. (• 10 ⁹ /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. (• 10 ⁹ /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. агентство; 1996; т.2: 207–212.
4. Котельников Г.П., Яковлев О.Г., Захарова Н.О. Геронтология и гериатрия. М.; 1997. 97–120.
5. Тотолян 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.