УДК 616.248:616-001.19]612.112.92:616-002-08

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-8-14

ИНТЕРЛЕЙКИН 8 И ЭОЗИНОФИЛЫ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Введение. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП) часто встречается у пациентов с бронхиальной астмой (БА). Влияние на степень ее выраженности терапии ингаляционными кортикостероидами/β_2-агонистами длительного действия (ИГКС/ДДБА), а также роль IL-8 и эозинофильный профиль бронхиального воспаления не изучались. **Цель.** Изучить динамическую взаимосвязь между уровнем IL-8 и эозинофильным воспалением в бронхах больных БА с ХГДП при применении противовоспалительной комбинированной терапии ИГКС/ДДБА. **Материалы и методы.** Больные БА (n=59) 24 недели получали ИГКС/ДДБА. Оценивали уровень контроля над болезнью (АСТ, баллы), клеточный состав индуцированной мокроты (ИМ), реакцию бронхов ($\Delta ОФВ_{1ИГХВ}$, %) на 3-минутную изокапническую гипервентиляцию холодным (-20ºС) воздухом (ИГХВ). До и после пробы ИГХВ осуществляли сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), в котором определяли концентрацию IL-8 (пг/мл). **Результаты.** В 1 группу включены 28 больных БА с ХГДП ($\Delta ОФВ_{1ИГХВ}$=-14,1±1,7%), во 2 группу – 31 больной с отсутствием реакции на холодовую бронхопровокацию ($\Delta ОФВ_{1ИГХВ}$=-3,0±2,4%, p<0,0001). Исходно больные 1 и 2 групп не имели различий по АСТ (16,8±0,6 и 15,7±0,8 баллов), $ОФВ_1$ (92,5±3,6 и 87,8±2,2%), числу эозинофилов в мокроте (8,0±2,4 и 4,7±1,3%, соответственно, p>0,05). Содержание IL-8 до и после пробы ИГХВ в 1 группе было 131,2±18,0 и 146,3±23,5 пг/мл, соответственно (p>0,05), во 2 группе – 130,5±8,8 и 149,9±18,4 пг/мл, соответственно (p>0,05). После лечения реакция дыхательных путей на пробу ИГХВ достоверно уменьшалась в 1 группе ($\Delta ОФВ_{1ИГХВ}$=-8,8±1,5%, p<0,01), во 2 группе оставалась неизменной (-3,6±1,3%, p>0,05). Уровень контроля астмы в 1 группе возрос до 20,7±1,6 баллов АСТ (p<0,01), во 2 группе – до 19,7±1,7 (p<0,05). Параметры вентиляционной функции легких не изменились. После лечения уровень IL-8 до и после пробы ИГХВ в 1 группе не менялся (89,8±11,7 и 85,5±7,8 пг/мл, p>0,05), как и количество эозинофилов (8,0±2,4 и 6,2±3,1%, p>0.05). Во 2 группе уровень IL-8 до и после ИГХВ уменьшался с 89,2±7,7 до 73,9±10,3 пг/мл (p<0,01), содержание эозинофилов – с 4,7±1,3 до 1,5±0,57% (p<0,05). **Заключение.** 24-недельная терапия ИГКС/ДДБА у больных БА с ХГДП приводит к улучшению контроля заболевания, снижению выраженности холодового бронхоспазма, не сопровождаясь сдвигами в уровне IL-8, влияющего на динамику содержания эозинофилов в бронхах.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая реактивность дыхательных путей, интерлейкин 8, эозинофильное воспаление, противовоспалительная терапия.

INTERLEUKIN 8 AND BRONCHIAL EOSINOPHILS IN PATIENTS WITH ASTHMA AND COLD AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. Cold airway hyperresponsiveness (CAHR) is common in patients with asthma. The effect of inhaled corticosteroid/long-acting β_2-agonist therapy (ICS/LABA) on its severity, and the role of IL-8, and the eosino-

Контактная информация
Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to
Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:
Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Интерлейкин 8 и эозинофилы бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С. 8–14. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-8-14

For citation:
Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Interleukin 8 and bronchial eosinophils in patients with asthma and cold airway hyperresponsiveness. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):8–14 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-8-14

philic profile of bronchial inflammation have not been studied. **Aim.** To study the dynamic relationship between the level of IL-8 and eosinophilic inflammation in the bronchi of asthma patients with CAHR using anti-inflammatory combined therapy with ICS/LABA. **Materials and methods.** Patients with asthma (n=59) received ICS/LABA for 24 weeks. The level of disease control (ACT, points), cellular composition of induced sputum (IS), bronchial response (ΔFEV_{1IHCA}, %) to 3-minute isocapnic hyperventilation with cold (-20ºC) air (IHCA) was assessed. Exhaled breath condensate (EBC) was collected before and after the IHCA, in which the concentration of IL-8 (pg/mL) was determined. **Results**. Group 1 included 28 patients with CAHR (ΔFEV_{1IHCA}=-14.1±1.7%), group 2 included 31 patients with no response to cold bronchoprovocation (ΔFEV_{1IHCA}=-3.0±2.4%, p<0.0001). Initially, patients of groups 1 and 2 had no differences in ACT (16.8±0.6 and 15.7±0.8 points), FEV_1 (92.5±3.6 and 87.8±2.2%), the number of eosinophils in sputum (8.0±2.4 and 4.7±1.3%, respectively, p>0.05). The concentration of IL-8 before and after the IHCA test in group 1 was 131.2±18.0 and 146.3±23.5 pg/mL, respectively (p>0.05), in group 2 it was 130.5±8.8 and 149.9±18.4 pg/mL, respectively (p>0.05). After treatment, the airway response to the IHCA significantly decreased in group 1 (ΔFEV_{1IHCA}=-8.8±1.5%, p<0.01), in group 2 it remained unchanged (-3.6±1.3%, p>0.05). The level of asthma control in group 1 increased to 20.7±1.6 ACT points (p<0.01), in group 2 – up to 19.7±1.7 (p<0.05). The lung function did not change. After treatment, the level of IL-8 before and after the IHCA in group 1 did not change (89.8±11.7 and 85.5±7.8 pg/mL, p>0.05), as did the number of eosinophils (8.0±2.4 and 6.2±3.1%, p>0.05). In group 2, the level of IL-8 before and after IHCA decreased from 89.2±7.7 to 73.9±10.3 pg/mL (p<0.01), the concentration of eosinophils decreased from 4.7±1.3 up to 1.5±0.57% (p<0.05). **Conclusion.** 24-week therapy with ICS/LABA in patients with CAHR leads to improved asthma control, a decrease in the severity of cold bronchospasm, without being accompanied by changes in the level of IL-8, which affects the dynamics of the concentration of eosinophils in the bronchi.

Key words: asthma, cold airway responsiveness, interleukin 8, eosinophilic inflammation, anti-inflammatory therapy.

Принадлежащий к семейству хемокинов интерлейкин 8 (CXCL8/IL-8), опосредующий активацию и миграцию нейтрофилов из периферической крови в ткани, играет решающую роль в инициации воспаления при развитии вирусных, инфекционно-аллергических и аллергических заболеваний легких, таких, как бронхиальная астма (БА) [1, 2]. Контролируя перемещение нейтрофилов в дыхательные пути у больных БА, IL-8 индуцирует доминирование нейтрофильного фенотипа воспаления бронхов, ассоциированного с наиболее тяжелым течением и частыми обострениями болезни, формированием системного воспаления, невосприимчивостью к ингаляционным глюкокортикостероидам (ИГКС) [3–5]. Установлено, что повышенный уровень нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже астматиков сопряжён с терапевтической резистентностью, что вызывает необходимость применения высоких доз системных кортикостероидов, в то время как преобладание эозинофилов и эозинофильный воспалительный фенотип не связаны с потребностью в системных стероидах и сопровождают хороший ответ пациентов на лечение антилейкотриеновыми препаратами и ИГКС [3, 6].

Об участии IL-8 в патохимической стадии БА как хемоаттрактанта не только для нейтрофилов, но и для эозинофилов свидетельствуют факты более высокого содержания молекул IL-8 в дыхательных путях больных аллергической астмой по сравнению со здоровыми лицами [7], а также значительного увеличения уровня плазменного IL-8 при продолжительных и тяжелых обострениях болезни у пациентов со смешанной формой среднетяжелой БА, преимущественно длительного течения [8]. Выявлена связь IL-8 с генетической предрасположенностью к БА [2], что доказывается высокими уровнями экспрессии в бронхиальном секрете генов мембранных клеточных рецепторов, связывающих IL-8 (IL8RA и IL8RB) и взаимодействующих с гетеротримерными G-белками [4]. Наиболее изучена ассоциация с астмой трех полиморфизмов гена IL8RA: у пациентов с БА и ХОБЛ генотипирование IL8RA 31R, S276T и 335C аллелей встречается значительно чаще, чем у здоровых лиц [1, 2]. Активации IL-8 в качестве провоспалительного цитокина придаётся одно из ведущих значений в генезе воспаления при БА [1, 9].

В свою очередь, с целью регуляции иммунного ответа эозинофилы обладают способностью генерировать IL-8, в числе многочисленных цитокинов, хемокинов и факторов роста, что предполагает провоцирующую роль эозинофилов в рекрутинге нейтрофилов в очаг воспаления [10]. Как следует из данных, полученных in vitro, эндобронхиальное введение аллергена приводит к увеличению количества содержащихся в бронхоальвеолярном лаваже эозинофилов, экспрессирующих CXCL8/IL-8 [10]. Отсюда важно исследование взаимоотношений между продукцией IL-8 и морфофункциональным статусом эозинофилов дыхательных путей больных БА с различными видами реактивности бронхов на воздействие неблагоприятных факторов внешней среды, в частности, с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП), обусловленной негативным влиянием низких температур атмосферного воздуха. Данный вопрос приобретает особую актуальность на фоне базисной терапии ИГКС в комплексе с длительно действующими β2-агонистами (ДДБА).

Целью настоящей работы явилось изучение динамической взаимосвязи между уровнем IL-8 и эозинофильным воспалением в бронхах больных БА с ХГДП при применении противовоспалительной комбинированной терапии ИГКС/ДДБА.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 59 пациентов, в возрасте 35,5 (23; 47) лет, обоего пола с диагнозом персистирующей БА смешанного фенотипа (GINA, 2020; МКБ-10). Клиническое исследование выполнено в соответствии с международными и федеральными правилами клинической практики и одобрения Комитета по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол №121 от 25.10.2017).

Используемые критерии для включения в исследование: клинический диагноз персистирующей БА; величина объёма форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$)>70% от должного значения; пациенты, не получавшие ГКС последние 6 месяцев; письменное информированное согласие пациента на выполнение всех инструментальных тестов; регулярный и правильный приём назначенной противоастматической терапии; отсутствие противопоказаний для проведения бронхопровокационных проб.

Дизайном предусматривалось комплексное обследование больных на этапе отбора (1 визит) и после 24 недель терапии (2 визит) базисным противовоспалительным ингаляционным препаратом ИГКС/ДДБА будесонид/формотерол (160/4,5 мкг) в режиме стабильного дозирования в соответствии с тяжестью заболевания. Для купирования симптомов БА применялась терапия преднизолоном перорально (в дозе 30 мг) в течение 5-10 дней, затем 24 недели продолжалось лечение будесонидом/формотеролом в стабильной дозе. На весь период лечения по требованию для купирования бронхоспазма разрешался к использованию селективный агонист β_2-адренорецепторов (сальбутамол, 100 мкг/доза).

Комплексное обследование включало оценку клинической тяжести БА, исследование функции внешнего дыхания, выполнение бронхопровокационной пробы с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным (-20ºС) воздухом (ИГХВ) [11], сбор индуцированной мокроты (ИМ) и конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ).

Мониторирование клинических симптомов астмы проводилось методом анкетирования при помощи вопросника Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002). Спирометрия с анализом параметров кривой «поток–объем» форсированного выдоха ($ОФВ_1$, $ОФВ_1$/ЖЕЛ, $МОС_{50}$, $СОС_{25-75}$) выполнялась на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария) с последующей оценкой параметров на обратимость обструкции после ингаляции β_2-агониста (сальбутамол, 400 мкг). После спирометрического тестирования проводился сбор индуцированной мокроты. Индукция мокроты осуществлялась ингаляцией 3%, 4% и 5% раствора хлорида натрия с применением ультразвукового небулайзера (OMRON NE-U-17, Япония) сеансами по 7 минут, по завершении каждого сеанса определяли $ОФВ_1$ (% долж.). При получении удовлетворительного образца мокроты или снижении $ОФВ_1$ более 10% от исходного значения ингаляцию прекращали. Цитологическое исследование ИМ проводили не позднее 2 часов после ее получения. В камере Горяева оценивали количество клеток в единице нативного материала ИМ стандартным методом. Для уточнения клеточного состава 50 мкл ИМ наносили на предметные стекла, нагретые до температуры 37ºС. Мазки изготавливали стандартным методом Кост и высушивали на воздухе в течение 5-10 минут при температуре 37ºС путем помещения в вентилируемый термостат ТМ-2. После фиксации на протяжении 10 минут в парах 40%-го раствора формалина мазки окрашивали в 4-5% водном красителе Романовского-Гимза при pH 6,8. Изучение микропрепаратов ИМ проводили по общепринятой методике [12] при помощи светооптической иммерсионной микроскопии с процентным выражением количества подсчитанных в мазках клеток. Показатели цитоза рассчитывали путём определения количества клеток в 1мкл ИМ.

Сбор КВВ осуществляли с помощью аппарата ECoScreen (Erich Jaeger, Германия) непосредственно перед и через 5 минут после проведения пробы ИГХВ. Перед присоединением к аппарату больной двукратно ополаскивал ротовую полость дистиллированной водой, после чего при спокойном дыхании в течение 20 минут осуществлялся сбор биологического материала, носовое дыхание исключалось путём наложения носового зажима. По окончании процедуры колба с биологическим материалом извлекалась из аппарата, герметично закрывалась до полного оттаивания, затем жидкий конденсат изымался при помощи стерильного одноразового шприца, немедленно помещался в морозильную камеру при температуре -70ºС, где хранился до проведения биохимических исследований не более 2 недель. Концентрацию IL-8 (пг/мл) определяли методом твердофазного ИФА на полуавтоматическом ИФ-анализаторе Multiskan Fc (Termo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием коммерческого набора Bender Med Systems (Австрия), основным реагентом которого являются моноклональные антитела к интерлейкинам, сорбированные на поверхности лунок разборного полистиролового планшета [13].

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [14]. При нормальном типе распределения использовали непарный и парный критерий t (Стьюдента). Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического (M±m), где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего, а также медианы и квартилей (Me[Q1; Q3]). Для всех величин принимали во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Больные рандомизированы в две группы по результатам пробы ИГХВ при первом визите: с ХГДП (1 группа, n=28) и с отсутствием реакции на пробу (2 группа, n=31) ($\Delta ОФВ_{1ИГХВ}$=-14,1±1,7 и -3,0±2,4%, соответственно, p<0,001).

Больные были сопоставимы по возрасту, функции внешнего дыхания и уровню контроля БА (табл. 1). Мониторирование клинических проявлений БА показывало, что на старте исследования, согласно критериям АСТ, все пациенты характеризовались неконтролируемым течением БА (табл. 1). По окончании 24-недельной терапии в 1 группе обмечалась тенденция к улучшению проходимости дыхательных путей с увеличением фактического значения $ОФВ_1$ с 3,0±0,24 до 3,26±0,24 (л), что составляло 8,4%, тогда как во 2 группе прирост $ОФВ_1$ составил 1,2%. Обращает на себя внимание уменьшение выраженности реакции бронхов на введение β_2-агониста короткого действия у больных 1 группы (табл. 1). Кроме того, у этих больных под влиянием длительной противовоспалительной терапии происходило снижение реакции дыхательных путей на холодовой стимул и уменьшение выраженности симптомов астмы, что находило отражение в достижении контроля над болезнью (табл. 1). Во 2 группе, на фоне тенденции к уменьшению клинических признаков БА, также имелось увеличение числа баллов АСТ после лечения по сравнению с исходным, но контролируемого течения болезни достигло меньшее число больных. Обращает на себя внимание, что значимых межгрупповых различий по АСТ после проведенной терапии не было найдено (p>0,05).

Таблица 1

Клинические и функциональные параметры у больных БА с разными типами реакции дыхательных путей на пробу ИГХВ (M±m)

Параметры	1 группа			2 группа		
	1 визит	2 визит	p	1 визит	2 визит	p
$ОФВ_1$, % долж.	92,5±3,6	97,4±2,9	>0,05	87,8±2,2	90,3±3,2	>0,05
$ОФВ_1$/ЖЕЛ, %	70,3±1,2	75,9±2,0	>0,05	74,4±0,9	74,8±1,7	>0,05
$МОС_{50}$, % долж.	69,7±5,0	73,8±2,1	>0,05	64,2±3,9	66,7±4,0	>0,05
$МОС_{25-75}$, % долж.	68,0±4,5	71,0±5,0	>0,05	64,5±4,0	65,0±4,7	>0,05
$\Delta ОФВ_{1БЛ}$, %	16,2±2,6	6,4±1,96	<0,01	13,2±1,9	9,5±2,7	>0,05
$\Delta ОФВ_{1ХВ}$, %	-14,1±1,7	-8,8±1,5	<0,05	-3,0±2,4**	-3,6±1,2*	>0,05
АСТ, баллы	16,8±0,6	20,7±1,6	<0,01	15,7±0,8	19,7±1,7	<0,05

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,001 – значимость различий показателей между 1 и 2 группой; p (здесь и в таблице 2) – значимость различий внутригрупповых показателей относительно 1 визита (парный метод).

Оценивая концентрацию IL-8 в КВВ до и после выполнения холодовой бронхопровокации, на первом и последнем визитах значимых межгрупповых различий у исследуемых больных не найдено. Однако у пациентов 2 группы содержание IL-8 в КВВ как до, так и после пробы ИГХВ при втором визите было существенно ниже, чем при первом визите, показатели достигали значимых различий (табл. 2). У этих больных была найдена тесная связь между содержанием IL-8 до и после пробы ИГХВ и величиной $ОФВ_1$ (%), (r=-0,55, p<0,05; r=-0,46, p<0,01, соответственно).

Таблица 2

Уровень IL-8 в конденсате выдыхаемого воздуха, цитоз, содержание эозинофилов мокроты у больных БА с разными типами реакции дыхательных путей на пробу ИГХВ (M±m)

Параметры	1 группа			2 группа		
	1 визит	2 визит	p	1 визит	2 визит	p
IL-8 (пг/мл) до пробы ИГХВ	131,2±18,0	89,8±11,7	>0,05	130,5±8,8	89,2±7,7	<0,01
IL-8 (пг/мл) после пробы ИГХВ	146,3±23,5	85,5±7,8	>0,05	149,9±18,4	73,9±10,3	<0,01
Цитоз ИМ (количество клеток/1 мкл)	2,75±0,74	2,68±0,45	>0,05	1,56±0,22	1,55±0,57	>0,05
Эозинофилы ИМ, %	8,0±2,4	6,2±3,1	>0,05	4,7±1,3	1,5±0,57	<0,05

Анализируя состав клеточных элементов мокроты, мы обратили внимание, что уровень цитоза у больных 1 группы на момент начала исследования и по окончании 24 недель терапии оставался достаточно высоким.

Вместе с тем этот показатель у больных 1 группы не имел достоверных отличий по отношению к больным 2 группы (табл. 2), что указывало на соразмерность насыщения мокроты больных обеих групп клетками воспаления – гранулоцитами. Число подсчитанных при первом и втором визитах эозинофильных гранулоцитов отличалось с тенденцией к более низким значениям во 2 группе, но статистически достоверных различий исходных значений содержания эозинофилов между больными 1 и 2 групп не наблюдалось. В 1 группе после проведённого лечения содержание эозинофилов в мокроте оставалось достаточно высоким по отношении к первому визиту (табл. 2).

Интерпретируя полученные данные о взаимоотношениях уровней IL-8 и эозинофильного воспаления в процессе комбинированной терапии БА на фоне наличия или отсутствия ХГДП, уместно обратить внимание на общепризнанные агрессивные свойства эозинофилов, выступающих ведущими клеточными эффекторами Th2 иммунного ответа при астме. Как показали наши данные, высокий базовый уровень эозинофилов мокроты был тесно связан с концентрацией IL-8 после холодовой бронхопровокации ($r=0,68$; $p<0,05$).

Хорошо известно, что эозинофилы экспрессируют большое количество рецепторов к цитокинам, хемокинам, комплементу и иммуноглобулинам, молекулы адгезии и сигнальные молекулы апоптоза, продуцируют, депонируют и секретируют по меньшей мере 35 цитокинов, включая IL-8 [15], причем, в отличие от Т- и В-клеток, высвобождение цитокинов эозинофилами осуществляется быстро, в течение нескольких минут [10]. Участвуя в процессах иммуномодуляции, эозинофилы, стимулированные иммунорегуляторными цитокинами, способны синтезировать цитокины и хемокины de novo, активно секретируя их в экстрацеллюлярное пространство посредством дегрануляции, с мобилизацией тубуловезикулярной системы мембранного переноса и образованием секреторных пузырьков – фагосом, а также в результате цитолиза [10]. Предварительно сформированные цитокины, как и многие медиаторы воспаления и ферменты, хранятся в специфических кристаллоидных гранулах эозинофилов, кристаллическое ядро которых составляет главный щелочной белок (MBP), а в матрицу входят эозинофильный катионный протеин (ECP), эозинофильная пероксидаза (EPO), происходящий от эозинофилов нейротоксин (EDN) [10].

У больных БА гранулярные белки MBP и ECP вызывают деструкцию, десквамацию и некроз эпителия бронхов, ингибируют синтез муцина в бокаловидных эпителиоцитах, потенцируют экзоцитоз из тучных клеток и базофилов PAF, активирующего эозинофилы и другие клетки-эффекторы воспаления, гистамина, простагландинов, LTB_4, индуцирующих бронхиальную гиперреактивность [15, 16]. Высокоцитотоксичный ECP, уровень которого в тканях коррелирует с количеством активированных эозинофилов, расценивается как маркер обострений астмы, стимулятор повреждения и гипертрофии гладкомышечных клеток и, наряду с TGF-β, индуктор фиброгенеза и фиброза, обусловливающего ремоделирование дыхательных путей [16]. EPO катализирует образование высокореакционноспособных галогенсодержащих соединений, являющихся молекулярными предшественниками свободных радикалов и активными инициаторами реакций окислительного стресса [17] – типового патологического процесса, лежащего в основе заболеваний респираторного тракта, ассоциированного с нарушением структуры и функции биомембран, дезорганизацией паренхимы и стромы легких [18].

Настоящее исследование показало, что угасание симптомов и увеличение уровня контроля астмы у больных 1 группы на заключительном этапе наблюдения не сопровождалось соответствующим падением уровня IL-8, а количество эозинофилов в бронхах к окончанию предпринятого лечения оставалось неизменным. Не исключено, что сопряженность пролонгированного уровня IL-8 и стабильного цитокин-опосредованного эозинофильного воспаления в дыхательных путях больных БА с ХГДП может быть рассмотрена в качестве фактора, предопределяющего поддержание синдрома холод-индуцированного бронхоспазма, клиническая выраженность которого была снижена, но до конца не купирована 24-недельным применением комбинированного препарата.

Таким образом, стандартная 24-недельная терапия ИГКС/ДДБА у больных БА с ХГДП приводит к улучшению контроля заболевания, снижению выраженности холодового бронхоспазма, не сопровождаясь сдвигами в уровне IL-8, влияющего на динамику содержания эозинофилов в бронхах.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров.

Funding sources

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stemmler S., Arinir U., Klein W., Rohde G., Hoffjan S., Wirkus N., Reinitz-Rademacher K., Bufe A., Schultze-Werninghaus G., Epplen J.T. Association of interleukin-8 receptor α polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease and asthma // Genes. Immun. 2005. Vol.6, Iss.3. P.225–230. https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364181

2. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms

on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections // Clin. Mol. Allergy. 2006. Vol.4. Article number: 2. https://doi.org/10.1186/1476-7961-4-2

3. Огородова Л.М., Селиванова П.А., Геренг Е.А., Богомяков В.С., Волкова Л.И., Плешко Р.И. Патоморфологическая характеристика нестабильной бронхиальной астмы (фенотип brittle) // Терапевтический архив. 2008. Т.80, №3. С.39–43.

4. Wood L.G., Baines K.J., Fu J., Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma // Chest. 2012. Vol.142, Iss.1. P.86–93. https://doi.org/10.1378/chest.11-1838

5. Ray A., Kolls J.K. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity // Trends Immunol. 2017. Vol.38, Iss.12. P.942–954. https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.003

6. Parameswaran N. What is an "eosinophilic phenotype" of asthma? // J. Allergy Clin. Immunol. 2013. Vol.132, №1. P.81−83. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.007

7. Matsunaga K., Yanagisawa S., Ichikawa T., Ueshima K., Akamatsu K., Hirano T., Nakanishi M., Yamagata T., Minakata Y., Ichinose M. Airway cytokine expression measured by means of protein array in exhaled breath condensate: correlation with physiologic properties in asthmatic patients // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol.118, Iss.1. P.84–90. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.04.020

8. Спирина М.М., Беднякова А.В., Воронина Л.П., Полунина О.С., Севостьянова И.В. Анализ уровня интерлейкина-8 при бронхиальной астме // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т.6, №2. С.139–142.

9. Дугарова И.Д., Анаев Э.Х., Чучалин А.Г. О роли цитокинов при бронхиальной астме // Пульмонология. 2009. Т.19, №4. С.96–102. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-4-96-102

10. Davoine F., Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity // Front. Immunol. 2014. Vol.5. Article number: 570. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00570

11. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. ISBN 978-5-8044-1220-4

12. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E. Standardised methodology of sputum induction and processing // Eur. Respir. J. 2002. Vol.20, Iss.37. P.1–2. https://doi.org/10.1183/09031936.02.00000102

13. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Взаимосвязь ИФН-γ, ИЛ-4, гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-адренокортикальной систем при холодовой гиперреактивности дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой // Иммунология. 2021. Т.42, №5. С.480–489. https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-480-489

14. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с. ISBN 9783659513220

15. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Литвинова Л.С., Наследникова И.О., Воронкова О.В., Михеева К.О. Эозинофил и его роль в патологии // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2011. №2. С.6–13.

16. Bystrom J., Kawa A., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein – a clue to the function of the eosinophil granulocyte // Respir. Res. 2011. Vol.12, Iss.1. Article number: 10. https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-10

17. Панасенко О.М., Горудко И.В., Соколов А.В. Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах // Успехи биологической химии. 2013. №53. С.195–244.

18. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2012. Т.22, №1. С.5–10. https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10

REFERENCES

1. Stemmler S., Arinir U., Klein W., Rohde G., Hoffjan S., Wirkus N., Reinitz-Rademacher K., Bufe A., Schultze-Werninghaus G., Epplen J.T. Association of interleukin-8 receptor α polymorphisms with chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Genes. Immun.* 2005; 6(3):225–230. https://doi.org/10.1038/sj.gene.6364181

2. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymor-phisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections. *Clin. Mol. Allergy.* 2006; 4:2. https://doi.org/10.1186/1476-7961-4-2

3. Ogorodova L.M., Selivanova P.A., Gereng E.A., Bogomiakov V.S., Volkova L.I., Pleshko R.I. [Pathomorphological characteristics of unstable bronchial asthma (brittle phenotype)]. *Ter. Arkh.* 2008; 80(3):39–43 (in Russian).

4. Wood L.G., Baines K.J., Fu J., Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest* 2012; 142(1):86–93. https://doi.org/10.1378/chest.11-1838

5. Ray A., Kolls J.K. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol.* 2017; 38(12):942–954. https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.003

6. Parameswaran N. What is an "eosinophilic phenotype" of asthma? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132(1):81−83. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.05.007

7. Matsunaga K., Yanagisawa S., Ichikawa T., Ueshima K., Akamatsu K., Hirano T., Nakanishi M., Yamagata T., Minakata Y., Ichinose M. Airway cytokine expression measured by means of protein array in exhaled breath condensate: cor-

relation with physiologic properties in asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 118(1):84–90. https://doi.org/10.1016/j.jaci.2006.04.020

8. Spirina M.M., Bednyakova A.V., Voronina L.P., Polunina O.S., Sevostyanova I.V. [Analysis of the level of interleukin-8 at bronchial asthma]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal* 2011; 6(2):139–142 (in Russian).

9. Dugarova I.D., Anaev E.Kh., Chuchalin A.G. [On the role of cytokines in bronchial asthma]. *Pul'monologiya* 2009; 19(4):96–102 (in Russian). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2009-4-96-102

10. Davoine F., Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Front. Immunol.* 2014; 5:570. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00570

11. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian). ISBN 978-5-8044-1220-4

12. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur. Respir. J.* 2002; 20(37):1s–2s. https://doi.org/10.1183/09031936.02.00000102

13. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M. [Interrelationship of IFN-γ, IL-4, pituitary-thyroid and pituitary-adrenocortical systems in cold airway hyperresponsiveness in patients with asthma]. *Immunologiya* 2021; 42(5):480–489 (in Russian). https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-5-480-489

14. Ul'yanychev N.V. [Systematic research in medicine]. Saarbrücken: LAP LAMBERT; 2014 (in Russian). ISBN 9783659513220

15. Kolobovnikova Yu.V., Urazova O.I., Novitsky V.V., Litvinova L.S., Naslednikova I.O., Voronkova O.V., Mikheeva K.O. [Eosinophil and its role in pathology]. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya = Immunopathology, Allergology, Infectology.* 2011; (2):6–13 (in Russian).

16. Bystrom J., Kawa A., Bishop-Bailey D. Analysing the eosinophil cationic protein – a clue to the function of the eosinophil granulocyte. *Respir. Res.* 2011; 12(1):10. https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-10

17. Panasenko O.M., Gorudko I.V., Sokolov A.V. Hypochlorous acid as a precursor of free radicals in living systems. *Biochemistry (Mosk.)* 2013; 78(13):1466–1889. https://doi.org/10.1134/S0006297913130075

18. Soodaeva S.K. [Free radical mechanisms of injury in respiratory disease]. *Pulmonologiya* 2012; (1):5–10 (in Russian). https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10

Информация об авторах:

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: prih-anya@ya.ru

Юлий Михайлович Перельман, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru

Author information:

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Anna G. Prikhodko, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: prih-anya@ya.ru

Juliy M. Perelman, MD, PhD, DSc (Med.), Corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: jperelman@mail.ru

Поступила 12.01.2022
Принята к печати 27.01.2022

Received January 12, 2022
Accepted January 27, 2022