

Субпопуляции Т-регуляторных клеток при бронхиальной астме и гетерогенных фенотипах хронической обструктивной болезни легких

Кириллова Н.А., Деев И.А., Кремер Е.Э., Огородова Л.М., Черногорюк Г.Э.

T-regulatory cells subpopulation in bronchial asthma and heterogeneous phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease

Kirillova N.A., Deyev I.A., Kremer Ye.E., Ogorodova L.M., Chernogoryuk G.E.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Кириллова Н.А., Деев И.А., Кремер Е.Э. и др.

Проведено исследование уровня отдельных субпопуляций Т-регуляторных (T-reg) клеток у больных с различными фенотипами хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), среднетяжелой бронхиальной астмой и у здоровых добровольцев. Уровень естественных (CD4⁺CD25^{high}) Т-клеток при ХОБЛ повышен, при этом эмфизематозный фенотип болезни характеризуется наиболее высоким уровнем содержания пула CD4⁺CD25^{high}. Бронхиальная астма ассоциирована с низким уровнем индуцибельных (CD4⁺FoxP3⁺) Т-reg.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, фенотипы ХОБЛ, Т-регуляторные клетки.

Aim of the study was to investigate the levels of individual subpopulations of T-regulatory (T-reg) cells in patients with different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with moderate bronchial asthma and healthy volunteers. COPD was associated with increased level of natural (CD4⁺CD25^{high}) T-cells, while emphysematous phenotype of disease was associated with the highest pool of natural CD4⁺CD25^{high}. Bronchial asthma was associated with low levels of inducible (CD4⁺FoxP3⁺) T-reg.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, COPD phenotypes, T-regulatory cells.

УДК 616.248:577.27:616.23/24-002.2:575.2

Введение

Актуальность проблемы хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) связана прежде всего с ее широким распространением, неуклонно прогрессирующим течением и ростом числа инвалидизирующих форм, что ассоциировано со значительным социально-экономическим ущербом не только для самих больных, но и членов их семей, общества в целом.

Данные последних лет свидетельствуют о том, что одним из важнейших механизмов развития болезней, характеризующихся наличием хронического воспаления в дыхательных путях (ХОБЛ, бронхиальная астма (БА)), является нарушение регуляции Т-клеточного ответа [9]. Для ХОБЛ характерно поддержание персистирующего воспаления в дыхательных путях в ответ на внешнее воздействие табачного дыма, сопровож-

дающееся преимущественно накоплением нейтрофилов и Т-лимфоцитов хелперов 1-го типа (Th1). Хроническое воспаление в данном случае сопровождается образованием участков эмфиземы, изменением количества и состава экстрацеллюлярного матрикса [13]. Такие изменения выражены в большей степени в периферических отделах дыхательных путей и сопровождаются прогрессирующей обструкцией и ремоделированием ткани легкого. Для течения ХОБЛ характерна стадийность, связанная с прогрессированием ограничения скорости воздушного потока из-за патологического воспалительного ответа легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов [12]. Когорта пациентов с ХОБЛ неоднородна, у одних больных преобладает эмфизематозное поражение ткани легкого, у других — выраженная обструкция бронхов мелкого и среднего калибра за счет гиперсекреции

и необратимого сужения просвета бронха, обусловленного склеротическими изменениями. Различные проявления болезни — фенотипы, вызванные одним повреждающим фактором (сигаретный дым), по всей видимости, свидетельствуют о различиях биомолекулярных и клеточных механизмов ХОБЛ.

В отличие от ХОБЛ при бронхиальной астме (БА) воздействие антигена сопровождается активацией тучных клеток, увеличением количества активированных эозинофилов, а также Т-лимфоцитов хелперов 2-го типа (Th2), продукцией интерлейкинов (ИЛ) -4 и -5 [1, 2]. Несмотря на хроническое течение БА, обструкция дыхательных путей носит обратимый характер, при этом для данного заболевания не характерно развитие эмфиземы и инфекционных осложнений.

Важное значение отводится регуляторной субпопуляции Т-клеток (T-reg), которые способны оказывать супрессорное влияние на различные типы иммунокомпетентных клеток [4, 22]. T-reg играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа, а их дефекты обуславливают развитие аллергических реакций, рецидивирующих инфекций, а также аутоиммунных болезней. Свою функцию супрессорные T-reg выполняют различными способами: оказывают паракринное регуляторное воздействие путем секреции цитокинов; блокируют презентацию антигена, осуществляемую антигенпредставляющими клетками (АПК), или разрушают аутореактивные Т-клетки, распознавая Т-клеточными рецепторами доминирующие идиопептиды [18].

Регуляторная субпопуляция Т-лимфоцитов фенотипически и функционально является гетерогенной [3]. Так, T-reg способны не только ингибировать Th1- и Th2-лимфоциты, но и тормозить активность В-лимфоцитов, угнетать продукцию провоспалительных цитокинов и нарушать миграцию нейтрофилов в очаг воспаления. В специализированной литературе рассматривается вопрос о влиянии T-reg на функцию нейтрофилов в условиях стимуляции *in vitro* липополисахаридом (ЛПС). Исследование, проведенное Р. Lewkowicz и соавт., продемонстрировало, что CD4⁺CD25⁺ T-reg влияют на функциональную активность и продолжительность жизни нейтрофилов [20]. Так, ЛПС-активированные T-reg ингибируют продукцию нейтрофилами провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α) и активного кислорода, ускоряют гибель полиморфно-ядерных гранулоцитов путем апоптоза, что

может способствовать подавлению активности воспаления. Эффект ограничения нейтрофильного воспаления частично обусловлен продукцией ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста β (TGF-β), а также непосредственным клеточно-клеточным взаимодействием T-reg с эффекторными Т-клетками. При этом продемонстрирована устойчивость ЛПС-активированных нейтрофилов к воздействию T-reg, что может иметь ключевое значение в механизмах ограничения воспаления [20].

Согласно последним данным, интерес представляет роль дисфункции T-reg в формировании ХОБЛ, характеризующейся персистирующим нейтрофильным воспалением, а также в определении фенотипических особенностей течения заболевания [5, 20]. Возможно, из-за несвоевременной либо несовершенной активации отдельных субпопуляций T-reg происходит излишнее накопление активированных иммунокомпетентных клеток в очаге воспаления при БА и гетерогенных фенотипах ХОБЛ.

Цель исследования — установить роль отдельных субпопуляций T-reg у больных с различными фенотипами ХОБЛ и среднетяжелой БА в формировании и поддержании персистирующего воспаления в дыхательных путях.

Материал и методы

Клиническое обследование пациентов проводилось на базе отделения пульмонологии Томской областной клинической больницы. В исследовании приняли участие 97 человек: 60 пациентов, страдающих ХОБЛ II—IV стадий (50 мужчин и 10 женщин), из них 13 пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ (11 мужчин, 2 женщины), 28 больных с бронхитическим фенотипом (23 мужчины, 5 женщин), 19 больных со смешанным фенотипом (16 мужчин, 3 женщины); группа сравнения — 20 взрослых, больных среднетяжелой БА (8 мужчин, 12 женщин); группа контроля — 17 практически здоровых взрослых (9 мужчин, 8 женщин) (табл. 1, 2).

Иммунологические исследования проводились в подразделении иммунологии отдела гематологии, иммунологии и морфологии Центральной научно-исследовательской лаборатории Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск). Материалом для иммунологического исследования служила периферическая кровь с гепарином (20 мл), по-

лученная от здоровых респондентов, больных ХОБЛ и БА средней тяжести.

Выделение мононуклеаров периферической крови (МНПК) проводили путем центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина (плотность 1,077 г/мл, P052, «ПанЭко», г. Москва).

Выделенные мононуклеары окрашивали для последующего анализа на проточном цитофлуориметре (FACSCalibur Becton Dickinson, США), используя моноклональные антитела CD4 (FITC, «Сорбент», г. Москва), CD25 (PE-Cy7, № 335824, BD Bioscines, США) и FoxP3 (PE, № 556855, BD Pharmingen, США). В рамках иммунологического обследования пациентов оценивали относительное содержание популяций регуляторных Т-клеток ($CD4^+CD25^+$, $CD4^+CD25^{high}$, $CD4^+FoxP3^+$) в периферической крови. Результат представлен в виде процентного содержания соответствующей субпопуляции лимфоцитов по отношению к гейтированным МНПК.

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Данные представлены как M — среднее и m — ошибка среднего. Достоверность различий количественных показателей между группами в несвязанных выборках в случае непараметрического распределения определяли при помощи U -критерия Манна—Уитни. Степень взаимосвязи между признаками оценивали посредством вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий χ^2 . В случае наличия в группе пяти пациентов и менее использовали поправку по Йетсу. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Достоверных различий по возрасту между группами пациентов с ХОБЛ, БА и здоровых лиц не выявлено, что свидетельствует об однородности сравниваемых выборок. Среди больных основной группы (ХОБЛ) преобладали мужчины (83%), пациенты группы сравнения (40% мужчин) и контроля (53% мужчин) были сопоставимы по полу. Средняя продолжительность течения ХОБЛ составила ($10,70 \pm 1,06$) года, что достоверно не отличалось от длительности течения БА в группе сравнения. Основная группа характеризовалась

достоверно более длительным стажем курения в сравнении со здоровыми лицами и группой сравнения. Лиц основной группы (ХОБЛ) в течение последних 7 сут достоверно чаще беспокоили дневные симптомы по сравнению с больными БА, ночные симптомы регистрировались с одинаковой частотой в обеих группах. Здоровые не отмечали приступов удушья. Большинство (90%) пациентов с ХОБЛ предъявляли жалобы на одышку, ограничение физической активности (90%), отделение мокроты (73%), кашель (65%), свистящее дыхание (62%) и ночные приступы удушья (43%). В отличие от пациентов, страдающих БА, одышка и отделение мокроты достоверно чаще беспокоили больных группы ХОБЛ ($p < 0,001$).

Больные ХОБЛ и БА характеризовались более высоким индексом массы тела (ИМТ) в сравнении со здоровыми добровольцами, в то же время пациенты основной группы обладали более низким питательным статусом по отношению к группе сравнения. Анализ спирометрических данных показал, что пациенты с ХОБЛ имели самые низкие показатели объема форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$), функциональной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и индекса Тиффно ($ОФВ_1/ФЖЕЛ$) по сравнению с больными БА и здоровыми добровольцами (табл. 1). Значение $ОФВ_1$ статистически достоверно отличалось у пациентов, страдающих БА средней степени тяжести, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Обратимость бронхиальной обструкции у обследованных пациентов с БА в тесте с бронхолитиком (прирост $ОФВ_1$) была более 12%. Толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ и БА была достоверно ниже в сравнении со здоровыми добровольцами ($p < 0,001$). Уровень сатурации крови кислородом (SpO_2), как исходный, так и после теста 6-минутной ходьбы, у больных ХОБЛ был достоверно ниже, чем у пациентов, страдающих БА, и здоровых лиц. В группе контроля сатурация крови кислородом до и после пробы на толерантность к физической нагрузке была выше данного показателя в группе сравнения (БА).

Клиническая характеристика пациентов с разными фенотипами ХОБЛ представлена в табл. 2. Согласно полученным данным, продолжительность заболевания была меньше у пациентов с эмфизематозным фенотипом, у больных этой группы масса тела и ИМТ были ниже. Когорта пациентов со смешанным фенотипом в отличие от лиц с эмфизематозным фенотипом харак-

теризовалась меньшим количеством обострений, приведших к госпитализации. Обследование больных продемонстрировало преобладание жалоб на кашель ($p < 0,05$) в группе лиц, страдающих бронхитическим

фенотипом ХОБЛ. В группах с бронхитическим и смешанным фенотипами достоверно чаще регистрировалась сердечно-сосудистая патология ($p < 0,05$).

Таблица 1

Результаты обследования пациентов, включенных в исследование (клиническая характеристика)

Параметр	Фенотип		
	Больные ХОБЛ II—IV стадий (60 человек)	Больные среднетяжелой БА (20 человек)	Контрольная группа (17 человек)
Возраст, лет	57,80 ± 1,10	54,10 ± 2,17	52,90 ± 3,64
Продолжительность заболевания, лет	10,70 ± 1,06	10,00 ± 1,64	—
Продолжительность курения, пачко-лет	45,60 ± 3,51*	4,70 ± 1,88	4,70 ± 2,01
Количество дневных симптомов в течение последних 7 сут	17,90 ± 1,79*	4,70 ± 1,28**	0
Количество ночных симптомов в течение последних 7 сут	3,60 ± 0,65**	1,70 ± 0,49**	0
Количество обострений, приведших к госпитализации в течение последних 12 мес	1,10 ± 0,11**	0,80 ± 0,22**	0
Индекс массы тела, кг/м ²	25,80 ± 0,65*	30,60 ± 1,93**	22,90 ± 0,78
ОФВ ₁ , % от должной величины	37,20 ± 1,88*	79,20 ± 3,02**	103,40 ± 2,42
ФЖЕЛ, % от должной величины	61,20 ± 2,49*	85,50 ± 3,11**	100,40 ± 2,21
Индекс Тиффно, %	48,50 ± 1,39*	75,30 ± 2,49**	87,10 ± 1,25
Тест 6-минутной ходьбы, м	338,40 ± 11,7**	380,00 ± 21,9**	575,70 ± 15,6
SpO ₂ , до теста 6-минутной ходьбы, %	96,00 ± 0,31*	97,60 ± 0,18**	99,00 ± 0,15
SpO ₂ , после теста 6-минутной ходьбы, %	95,10 ± 0,45*	97,50 ± 0,17**	98,80 ± 0,10
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	57,94 ± 1,53**	57,62 ± 1,75**	41,81 ± 3,80
CD4 ⁺ CD25 ^{high} , %	2,82 ± 0,24*	1,87 ± 0,47	1,56 ± 0,24
CD4 ⁺ FoxP3 ⁺ , %	8,37 ± 0,38	2,58 ± 0,60***	8,10 ± 0,48

* $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе контроля и при среднетяжелой БА.

** $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе контроля.

*** $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе контроля и ХОБЛ.

Таблица 2

Результаты обследования пациентов с различными фенотипами ХОБЛ, включенных в исследование (клиническая характеристика)

Параметр	Фенотип		
	Эмфизематозный (13 человек)	Бронхитический (28 человек)	Смешанный (19 человек)
Возраст, лет	53,20 ± 2,97	58,20 ± 1,39	60,42 ± 1,71
Продолжительность заболевания, лет	4,50 ± 0,59	12,57 ± 1,43*	12,10 ± 2,25*
Продолжительность курения, пачко-лет	42,60 ± 6,22	49,60 ± 4,51	41,92 ± 7,89
Количество дневных симптомов в течение последних 7 сут	20,70 ± 3,74	17,60 ± 2,86	16,10 ± 2,86
Количество ночных симптомов в течение последних 7 сут	3,50 ± 1,38	3,90 ± 0,99	3,30 ± 1,17
Количество обострений, приведших к госпитализации в течение последних 12 мес	1,60 ± 0,33	1,10 ± 0,14	0,68 ± 0,15*
Индекс массы тела, кг/м ²	21,87 ± 0,75	26,60 ± 0,98*	27,10 ± 1,12*
ОФВ ₁ , % от должной величины	28,20 ± 3,63	36,20 ± 2,48	45,00 ± 3,25**
ФЖЕЛ, % от должной величины	51,30 ± 6,04	59,80 ± 3,59	70,00 ± 3,26**, **
Индекс Тиффно, %	43,50 ± 2,29	48,90 ± 1,86	51,30 ± 2,92*
Одышка по шкале MMRC, балл	2,40 ± 0,27	2,20 ± 0,16	1,50 ± 0,19**
САТ-тест, балл	22,40 ± 1,92	23,10 ± 1,55	16,30 ± 1,89**
Тест 6-минутной ходьбы, м	337,30 ± 23,18	320,00 ± 16,1	366,30 ± 22,9
SpO ₂ , до теста 6-минутной ходьбы, %	94,90 ± 0,81	95,90 ± 0,42	96,80 ± 0,46*
SpO ₂ , после теста 6-минутной ходьбы, %	93,50 ± 1,44	94,90 ± 0,58	96,60 ± 0,45**
CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	56,20 ± 3,22	58,90 ± 2,33	57,80 ± 2,69
CD4 ⁺ CD25 ^{high} , %	3,44 ± 0,40	2,83 ± 0,22*	2,38 ± 0,22*
CD4 ⁺ FoxP3 ⁺ , %	8,58 ± 0,50	8,40 ± 0,46	8,20 ± 0,25

* $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ.

** $p < 0,05$ по сравнению с пациентами с бронхитическим фенотипом ХОБЛ

Лица со смешанным фенотипом обладали более высокими спирометрическими показателями, оценивали

более низкими баллами одышку по шкале MMRC и влияние ХОБЛ на состояние своего здоровья при по-

мощи теста по оценке ХОБЛ (COPD Assessment Test — САТ-тест).

Исследование популяции активированных Т-клеток ($CD4^+CD25^+$) периферической крови показало более высокий ($p < 0,05$) их уровень у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями в сравнении с группой здоровых добровольцев (рис. 1). Как известно, экспрессия на клеточной мембране молекул $CD25$, являющихся α -цепью рецептора к ИЛ-2, характерна не только для субпопуляции Т-регуляторных клеток, но и для активированных Т-лимфоцитов [15]. Повышение уровня активированных $CD4^+CD25^+$ -Т-лимфоцитов свидетельствует об их участии в поддержании воспаления в дыхательных путях при БА и ХОБЛ. Показано, что при ХОБЛ $CD4^+$ -Т-клетки находятся в большом количестве в дыхательных путях и легочной паренхиме. Хемотаксис клеток, отвечающих за врожденный (макрофаги, нейтрофилы и эозинофилы) и приобретенный (Т- и В-лимфоциты) иммунный ответ, в легких курильщиков при ХОБЛ, опосредован Th1-направленностью дифференцировки $CD4^+$ -Т-клеток и регулируется специфичными рецепторами хемокинов, такими как CXCR3, CCR5 и CCR6 [13]. Кроме того, эпителиальные и эндотелиальные клетки дыхательных путей экспрессируют лиганды для CXCR3, что положительно коррелирует с тяжестью ХОБЛ [13].

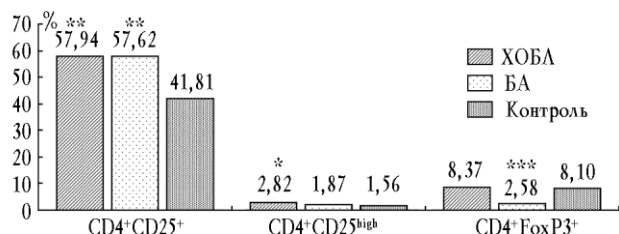


Рис. 1. Уровень Т-reg у пациентов, включенных в исследование: * — $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе контроля и среднетяжелой БА; ** — $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе контроля; *** — $p < 0,05$ по сравнению с показателями в группе контроля и ХОБЛ

Известно, что у человека супрессорной активностью обладает только малая часть $CD4^+$ -клеток, характеризующаяся высоким уровнем экспрессии $CD25$ -антигена ($CD4^+CD25^{high}$) [6]. В связи с этим на следующем этапе работы определялся уровень $CD4^+CD25^{high}$ в периферической крови. Установлено, что уровень естественных Т-reg ($CD4^+CD25^{high}$) у пациентов, страдающих ХОБЛ, составил $(2,82 \pm 0,24)\%$ вне зависимости от

степени тяжести болезни и достоверно превышал таковой в сравнении с группой пациентов, страдающих БА ($1,87 \pm 0,47\%$) ($p = 0,004$) и группой контроля ($1,56 \pm 0,24\%$) ($p = 0,005$) (рис. 1). Зарегистрирована положительная корреляционная связь длительности курения (лет) и уровня $CD4^+CD25^{high}$ в периферической крови пациентов с ХОБЛ ($r = 0,32$; $p = 0,01$). Полученные результаты о повышении уровня $CD4^+CD25^{high}$ при ХОБЛ и связи этого показателя со стажем курения не противоречат данным литературы [5, 8]. Так, E. Roos-Engstrand и соавт. продемонстрировали увеличение числа Т-reg с фенотипом $CD4^+CD25^{high}$ в бронхоальвеолярном лаваже у здоровых курящих, а также при ХОБЛ [21]. Другими авторами показано увеличение популяции $CD4^+CD25^{high}$ Т-reg у курильщиков с нормальной функцией легких в сравнении с группой здоровых некурящих и курящих при ХОБЛ [5].

Специфичным внутриклеточным маркером идентификации индуцибельных Т-reg считается транскрипционный фактор (factor forkhead box P3 — FoxP3), который также важен для развития и функциональной активности Т-reg [11]. Продemonстрировано, что FoxP3 блокирует способность транскрипционных факторов NFAT и NFkB индуцировать их гены и, как следствие, подавляет транскрипцию гена *IL2* и других генов цитокинов (*IL4* и *INFγ*), тем самым инактивируя иммунные клетки [7]. Дальнейший анализ фенотипа Т-reg периферической крови показал, что пациенты, страдающие ХОБЛ, и здоровые участники исследования сопоставимы по уровню индуцибельных Т-reg ($CD4^+FoxP3^+$) ($p \geq 0,05$). В то же время продемонстрирована положительная корреляционная связь между относительным количеством $CD4^+FoxP3^+$ в периферической крови и продолжительностью (в годах) ($r = 0,31$; $p = 0,017$) и интенсивностью (пачко-лет) курения ($r = 0,32$; $p = 0,01$) в группе пациентов с ХОБЛ. В литературе также есть указания на положительную корреляцию между продукцией FoxP3 в крупных дыхательных путях и длительностью курения согласно индексу курения [17].

Касательно отдельных популяций Т-reg при разных фенотипах ХОБЛ установлено, что группа пациентов, страдающих эмфизематозным фенотипом, характеризовалась статистически более высоким относительным количеством популяции регуляторных клеток $CD4^+CD25^{high}$ ($(3,44 \pm 0,40)\%$) по сравнению с группой лиц с бронхитическим ($(2,83 \pm 0,22)\%$,

$p = 0,021$) и смешанным фенотипами ХОБЛ ($(2,38 \pm 0,22)\%$, $p = 0,014$) (рис. 2). Статистически значимых различий при анализе $CD4^+FoxP3^+$ T-reg между группами пациентов с разными вариантами течения ХОБЛ и когортой здоровых участников не выявлено. Таким образом, эмфизематозный фенотип ХОБЛ характеризуется высоким уровнем содержания пула естественных $CD4^+CD25^{high}$ -T-reg. Супрессорный эффект $CD4^+CD25^{high}$ -T-клеток развивается после предварительного контакта их T-клеточного рецептора с соответствующим антигеном [16].

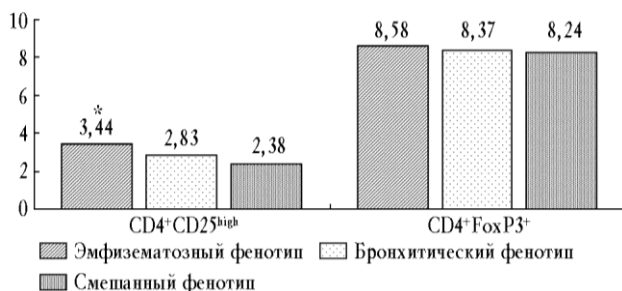


Рис. 2. Уровень T-reg у пациентов с различными фенотипами ХОБЛ: * — $p < 0,05$ по сравнению с бронхитическим и смешанным фенотипами

Будучи однажды активированными, T-reg не зависят ни от природы антигена, ни от клетки, на которую они оказывают воздействие. Гистосовместимость между $CD4^+CD25^{high}$ -T-лимфоцитами и клеткой-мишенью также не является абсолютно обязательной для оказания на нее супрессорного влияния. Для активации супрессорной функции данной субпопуляции необходимы распознавание антигена, а также наличие в микроокружении ИЛ-2. По данным Z. Fehervari и соавт., супрессорный эффект указанной клеточной субпопуляции реализуется непосредственно через контакт между клетками без участия цитокинов [10].

При анализе уровня отдельных фенотипов T-reg при астме показано, что БА характеризуется значимо более низким содержанием индуцибельных $CD4^+FoxP3^+$ -T-reg ($2,58 \pm 0,60$) в сравнении с ХОБЛ ($8,37 \pm 0,38$; $p < 0,001$) и группой контроля ($8,10 \pm 0,48$; $p < 0,001$). Сопоставимые уровни $CD4^+CD25^{high}$ у пациентов, страдающих БА, и в группе контроля, а также низкий уровень $CD4^+FoxP3^+$ -T-лимфоцитов при БА могут свидетельствовать о сбое управления иммунным ответом при астме на уровне его регуляции. Считается, что T-reg ингибируют развитие T-клеток в направлении Th2, секретирующих ИЛ-4 [3]. В литературе активно обсуждается

вопрос о роли низкого уровня отдельных субпопуляций T-reg и их цитокинов — ИЛ-10, TGF- β в развитии аллергических болезней [14, 19].

Заключение

Таким образом, бронхиальная астма и ХОБЛ характеризуются активацией $CD4^+CD25^+$ T-лимфоцитов. Вместе с тем при БА отсутствие роста уровня естественных ($CD4^+CD25^{high}$) и низкое содержание индуцибельных ($CD4^+FoxP3^+$) T-reg указывают на нарушение клеточноопосредованных механизмов иммуносупрессии.

Показано, что ХОБЛ характеризуется высоким уровнем естественных ($CD4^+CD25^{high}$) T-клеток с наибольшим содержанием этих клеток при эмфизематозном фенотипе в сравнении с бронхитическим и смешанным. Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени активации супрессорного пути регуляции иммунного ответа при ХОБЛ, что способствует хронизации воспалительного процесса. Полученные новые сведения могут быть теоретическим обоснованием клеточно-молекулярных механизмов развития ХОБЛ и формирования вариантов ее клинического течения.

Литература

1. Огородова Л.М., Кобякова О.С., Фрейдлин М.Б. и др. Роль интерлейкина-5 в патогенезе бронхиальной астмы // Аллергология. 1999. № 4. С. 32—36.
2. Сазонов А.Э., Петровский Ф.И., Иванчук И.И. и др. Экспрессия интерлейкина-5 в мокроте больных бронхиальной астмой // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2003. Т. 135, № 4. С. 437—440.
3. Фрейдлин И.С. Регуляторные T-клетки: происхождение и функция // Мед. иммунология. 2005. Т. 7, № 4. С. 347—354.
4. Ярилин А.А., Донецкова А.Д. Естественные регуляторные T-клетки и фактор FOXP3 // Иммунология. 2006. № 3. С. 176—188.
5. Barceló B., Pons J., Ferrer J.M. et al. Phenotypic characterization of T-lymphocytes in COPD: abnormal $CD4^+CD25^+$ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking // Eur. Respir. J. 2008. V. 31, № 3. P. 555—562.
6. Beacher-Allan C., Brown J.A., Freeman G.J. et al. $CD4^+CD25^{high}$ regulatory cells in human peripheral blood // J. Immunol. 2001. V. 167. P. 1245—1253.
7. Bettelli E., Dastrange M., Oukka M. Foxp3 interacts with nuclear factor of activated T cells and NF- κ to repress cytokine gene expression and effector functions of T helper cells // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005. V. 102, № 14. P. 5138—5143.
8. Bon J.M., Leader J.K., Weissfeld J.L. et al. The Influence of

- Radiographic Phenotype and Smoking Status on Peripheral Blood Biomarker Patterns in Chronic Obstructive Pulmonary Disease // PLoS ONE 2009. V. 4, № 8. P. 6865—6872.
9. *Cosio M.G., Majo J., Cosio M.G.* Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells // *Chest*. 2002. V. 121. P. 160—165.
10. *Fehervari Z., Sakaguchi S.* CD4(+) Tregs and immune control // *J. Clin. Invest.* 2004. V. 114, № 9. P. 1209—1217.
11. *Fontenot J.D., Rudensky A.Y.* A well adapted regulatory contrivance: regulatory T cell development and the forkhead family transcription factor Foxp3 // *Nature Immunology*. 2005. V. 6, № 4. P. 331—337.
12. *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (update 2009)* / www.goldcopd.org
13. *Grumelli S., Corry D.B., Song L.Z. et al.* An immune basis for lung parenchymal destruction in chronic obstructive pulmonary disease and emphysema // *PLoS Med.* 2004. V. 1. № 8. P. 075—083.
14. *Hawrylowicz C.M.* Regulatory T cells and IL-10 in allergic inflammation // *J. Exp. Med.* 2005. V. 202, № 11. P. 1459—1463.
15. *Hogg J.C., Chu F., Utokaparch S. et al.* The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease // *N. Engl. J. Med.* 2004. V. 350. P. 2645—2653.
16. *Hudrisier D., van Meerwijk J.P., Romagnoli P.* Preferential recognition of self antigens despite normal thymic deletion of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells // *J. Immunol.* 2002. V. 168, № 6. P. 1644—1648.
17. *Isajevs S., Taivans I., Strazda G. et al.* Decreased FoxP3 expression in small airways of smokers with COPD // *Eur. Respir. J.* 2009. V. 33, № 1. P. 61—67.
18. *Kumar V., Sercarz E.* An integrative model of regulation centered on recognition of TCR peptide/MHC complexes // *Immunol. Rev.* 2001. V. 182. P. 113—121.
19. *Larche M.* Regulatory T cells in allergy and asthma // *Chest*. 2007. V. 132, № 3. P. 1007—1014.
20. *Lewkowicz P., Lewkowicz N., Sasiak A. et al.* Lipopolysaccharide-activated CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells inhibit neutrophil function and promote their apoptosis and death // *J. Immunol.* 2006. V. 177, № 10. P. 7155—7163.
21. *Roos-Engstrand E., Ekstrand-Hammarström B., Pourazar J. et al.* // *COPD*. 2009. V. 6. № 2. P. 112—120.
22. *Sakaguchi S., Sakaguchi N.* Regulatory T cells in immunologic selftolerance and autoimmune disease // *Int. Rev. Immunol.* 2005. V. 24. P. 211—226.

Поступила в редакцию 01.11.2010 г.

Утверждена к печати 22.12.2010 г.

Сведения об авторах

Н.А. Кириллова — аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

И.А. Деев — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Е.Э. Кремер — аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, мл. науч. сотрудник отдела гематологии, иммунологии и морфологии ЦНИЛ СибГМУ (г. Томск).

Л.М. Огородова — заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАМН, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсом детских болезней лечебного факультета СибГМУ (г. Томск).

Г.Э. Черногорюк — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Кириллова Наталья Александровна, тел. 8-913-888-0637; e-mail: kirillova.natalya@gmail.com