

ИЗМЕНЕНИЕ СПЕКТРА ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И ФОРМЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.Л.Лазуткина¹, Ю.С.Ландышев¹, Д.Д.Цырендоржиев², С.Ю.Ландышев¹

¹ГБОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Минздрава России, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²ФГБУ НИИ клинической иммунологии Сибирского отделения РАМН, 630091, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14

РЕЗЮМЕ

Проведена оценка изменений спектра про- и противовоспалительных цитокинов у больных бронхиальной астмой в зависимости от тяжести течения и формы заболевания. Всего обследовано 115 больных, среди которых у 41 пациента была бронхиальная астма средней степени тяжести, у 42 больных установлена тяжелая степень заболевания и у 32 пациентов – тяжелая стероидозависимая бронхиальная астма. По форме заболевания больные распределились следующим образом: у 70 больных была установлена смешанная и у 45 – неаллергическая форма бронхиальной астмы. Всем обследованным в сыворотке крови определяли содержание провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов. В результате исследования установлено увеличение провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6 и IL-8 в зависимости от тяжести течения заболевания в 1,2-3,2, 2,1-2,8 и 1,6-3,4 раза, соответственно, что свидетельствует об усилении активности воспалительного процесса на фоне компенсаторного роста уровня противовоспалительного цитокина IL-4 в 2,1-18,6 раз. Показано, что у больных неаллергической бронхиальной астмой воспалительный процесс протекает активнее, чем у пациентов со смешанной формой болезни, о чем свидетельствует повышенный уровень содержания провоспалительных цитокинов. При тяжелой стероидозависимой бронхиальной астме установлено сохранение высокого уровня IL-8 вне зависимости от формы и тяжести заболевания, что может свидетельствовать о развитии резистентности клеток-продуцентов к действию глюкокортикоидных гормонов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, аллергия, воспаление, цитокины.

SUMMARY

CHANGES IN THE SPECTRUM OF CYTOKINES IN BLOOD SERUM IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS DEPENDING ON SEVERITY AND FORM OF THE DISEASE

E.L.Lazutkina¹, Yu.S.Landyshev¹, D.D.Tsyrendorzhiev², S.Yu.Landyshev¹

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Research Institute of Clinical Immunology of Siberian Branch RAMS, 14 Yadrintsevskaya Str., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

The paper deals with the research on changes in the spectrum of pro- and antiinflammatory cytokines in bronchial asthma patients as related to the severity of the disease. 115 patients have been examined with 41 patients having disease of medium severity, 42 having severe forms of the disease, and 32 with steroid-dependant forms. Along with that 45 of the patients were found to have non-allergic bronchial asthma, while 70 had a mixed bronchial asthma form. All the patients were tested for proinflammatory (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) and antiinflammatory (IL-4) cytokines. As a result, it was found out that the level of proinflammatory cytokines tends to increase: IL-1 β in 1.2-3.2 times, IL-6 – 2.1-2.8 times and IL-8 in 1.6-3.4 times in accord with bronchial asthma severity, which can be attributed to intensification of inflammatory process activity along with compensatory growth of antiinflammatory cytokine levels in 2.1-18.6 times. The research shows that inflammatory process develops more actively with non-allergic bronchial asthma patients as compared to the ones having a mixed bronchial asthma form, which is proved by the growth in proinflammatory cytokines rates. It has been found that in patients with severe forms of steroid-dependant bronchial asthma high levels of IL-8 persist not depending on the form or severity of the disease, which can result from the development of cell-producers' resistance to glucocorticoid hormones.

Key words: bronchial asthma, allergy, inflammatory process, cytokines.

Бронхиальная астма (БА) занимает ведущее место в структуре заболеваемости органов дыхания и является важнейшей проблемой современной пульмонологии во всем мире. На территории Дальнего Востока России болезни органов дыхания являются ведущей патологией, характеризующейся интенсивными темпами прироста показателей инвалидности и смертности, что определяет ее важное медико-социальное и экономическое значение для региона. Так, в структуре хронических форм болезней респираторной системы на территории Дальневосточного региона 47,8% занимают хронические заболевания верхних дыхательных путей, а на долю хронических бронхолегочных заболеваний приходится 52,2%, в том числе: хронический бронхит, эмфизему – 24,6%, БА – 18,4%, другие хронические обструктивные болезни легких – 8,5% [4].

Как известно, характер клинического течения и тяжесть астмы во многом зависят от активности воспалительного процесса, который начинается с повреждения эпителия бронхов, расстройства микроциркуляции и последующего взаимодействия ключевых эффекторных клеток и их медиаторов [5, 10]. Кроме того, БА сопровождается системным ответом организма на воспаление в легочной ткани, а принимающие в нем медиаторы, включая про- и противовоспалительные цитокины, хемокины, лейкотриены, простагландины и другие, определяют механизмы развития заболевания [3].

В доступной нам литературе имеется достаточно сведений, детально и доказательно характеризующих роль цитокинов в развитии и течении БА [6, 7, 9]. Однако в этих работах слабо отражены данные, которые могли бы дать ясную характеристику изменений цитокинового профиля в динамике развития астмы в зависимости от формы и степени тяжести заболевания. Кроме того, возникают сложности в интерпретации цитокиновой регуляции при БА, поскольку в патогенезе данного заболевания «работают» сложные аллергические и неаллергические механизмы [1]. В связи с этим, изучение возможностей использования комплекса биомаркеров активности воспалительного процесса, в частности, про- и противовоспалительных цитокинов, имеет большое практическое значение для оценки прогнозирования течения БА.

Целью настоящего исследования является изучение изменения спектра про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных БА в зависимости от степени тяжести и формы заболевания.

Материалы и методы исследования

Всего обследовано 115 больных БА в возрасте от 19 до 67 лет, проходивших курс обследования и лечения в пульмонологическом отделении Амурской областной клинической больницы. В их числе были 68 (59%) женщин и 47 (41%) мужчин.

При поступлении в стационар пациентам проводилось комплексное обследование с применением клинических, рентгенологических, функциональных и лабораторных методов исследования. Особое внимание уделялось данным анамнеза жизни (место жительства, место работы, профессия, профессиональные вредности, курение, санитарно-гигиенические условия жизни) и заболевания (давность начала заболевания, частота и длительность обострений, длительность ремиссий, ранее проводимое лечение, применение базисной терапии, сопутствующие заболевания), а также жалобам больного (частота приступов удушья за сутки, частота ночных эпизодов диспноэ, наличие или отсутствие кашля, характер кашля и мокроты, виновные триггеры, наличие или отсутствие симптомов интоксикации).

Диагноз астмы был выставлен согласно Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) и рекомендациям GINA (1992-2007) с учетом типичной клинической картины заболевания, данных аллергологического анамнеза, наследственной предрасположенности, результатов клинических, функцио-

нальных и аллергологических методов исследования. У 41 пациента была диагностирована БА средней степени тяжести, у 42 – тяжелая степень астмы и у 32 – тяжелая стероидозависимая БА. Смешанная форма астмы была установлена у 70 больных, неаллергическая астма – у 45 пациентов. Среди больных смешанной БА у 25 пациентов заболевание протекало в форме средней степени тяжести, у 26 участников исследования установлена тяжелая и у 19 – тяжелая стероидозависимая астма. При неаллергической БА у 16 пациентов установлено среднетяжелое, у 16 – тяжелое течение заболевания и у 13 наблюдалась тяжелая стероидозависимая БА.

Для сравнительного анализа результатов в исследование были включены 18 здоровых лиц (контрольная группа) в возрасте от 24 до 49 лет. Пациенты и здоровые добровольцы были включены в исследование на основании их информированного согласия в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

В качестве материала исследования была использована сыворотка крови больных и здоровых людей. Содержание провоспалительных (IL-1 β , IL-6, IL-8 и TNF- α) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов определяли с помощью метода иммуноферментного анализа на вертикальном фотометре «Multiskan MCC-340» (450 нм) с использованием тест-систем «ProCon» (Протеиновый контур, Санкт-Петербург). Результаты исследования выражали в пкг/мл.

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с применением стандартных методов вариационной статистики с определением среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего (m). Сравнение рядов проводилось с использованием t-критерия Стьюдента, в случаях ненормального распределения – с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ результатов оценки спектра цитокинов выявил закономерное увеличение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в зависимости от степени тяжести БА. При этом установлено, что концентрации IL-1 β , IL-6 и IL-8 (но не TNF- α) возрастают более значимо по мере усугубления тяжести заболевания. В сыворотке крови пациентов с тяжелой стероидозависимой астмой концентрация провоспалительных цитокинов была ниже, чем у больных среднетяжелой и тяжелой БА, при этом было отмечено разнонаправленное изменение содержания отдельных цитокинов. Так, у больных данной группы содержание IL-1 β и IL-6 в среднем достоверно не отличалось, IL-8 – увеличивалось, а TNF- α , напротив, снижалось по сравнению с соответствующими значениями у лиц контрольной группы (табл. 1).

Таблица 1

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных с различной степенью тяжести БА (M±m)

Цитокины, пкг/мл	Контрольная группа	Степень тяжести БА		
		БАС	БАТ	БАТС
IL-1β	50,2±5,4	85,2±24,1	160,6±23,8* #	62,30±28,0 ⁺
IL-6	25,5±1,4	54,8±4,3*	70,7±3,1* #	17,15±4,9 ^{#+}
IL-8	13,7±2,6	22,3±2,0	30,9±2,3* #	46,99±1,5* ^{#+}
TNF-α	21,5±3,3	22,7±0,9	25,9±0,9	9,29±1,7* ^{#+}
IL-4	15,4±2,7	285,7±33,2*	166,6±25,2*	32,02±19,5* ^{#+}

Примечание: здесь и далее БАС – астма средней тяжести; БАТ – тяжелая астма, БАТС – тяжелая стероидозависимая астма; * – достоверные различия показателей по сравнению с данными в контрольной группе, # – в группе больных БАС, ⁺ – в группе больных БАТ (p<0,05).

В отличие от изменений в системе провоспалительных цитокинов, по мере усугубления тяжести заболевания содержание противовоспалительного цитокина IL-4 в сыворотке крови больных БА закономерно снижалось. При этом у пациентов с тяжелой стероидозависимой астмой определялась наименьшая концентрация противовоспалительного цитокина IL-4 (табл. 1).

При анализе индивидуальных показателей в отдельных группах установлено, что содержание IL-1β в сыворотке крови больных БА средней степени тяжести варьирует в широких пределах: от 5,9 до 617,6 пкг/мл (у лиц контрольной группы – от 7,3 до 63,8 пкг/мл). При этом только у 9 (21,9%) пациентов содержание IL-1β было выше, чем максимальное значение концентрации этого цитокина в сыворотке крови здоровых людей. При тяжелой степени заболевания содержание IL-1β в сыворотке крови больных варьировало в пределах от 5,5 до 679,4 пкг/мл. Однако у 29 (69%) пациентов данной группы содержание IL-1β было выше, чем максимальное значение концентрации этого цитокина у здоровых лиц. В группе больных с тяжелой стероидозависимой БА такие случаи были зафиксированы только лишь у 5 (15,6%) пациентов.

Содержание IL-6 и IL-8 в сыворотке крови здоровых людей варьировало в пределах 19,8-29,7 и 9,4-21,8 пкг/мл, соответственно. У больных среднетяжелой БА концентрации IL-6 и IL-8 превышали максимальное значение этих цитокинов в контрольной группе, соответственно, в 28 (68,3%) и 17 (41,5%) случаях, а при тяжелом течении заболевания – у 40 (95,2%) и 21 (50%) пациента, соответственно. У больных тяжелой стероидозависимой астмой концентрации IL-6 и IL-8 превышали максимальное значение данных цитокинов в контрольной группе, соответственно, в 6 (14,3%) и 31 (96,9%) случае.

Содержание TNF-α в сыворотке крови здоровых людей варьировало в пределах 15,2-28,7 пкг/мл. У больных среднетяжелой, тяжелой и тяжелой стероидозависимой БА концентрация TNF-α превышала максимальное значение этого цитокина в контрольной группе в 2 (4,9%), 10 (23,8%) и 3 (9,4%) случаях, соот-

ветственно. В то же время у 25 (78,1%) пациентов с тяжелой стероидозависимой астмой концентрация TNF-α была ниже минимального значения данного цитокина в контрольной группе.

В контрольной группе содержание провоспалительного цитокина IL-4 варьировало в пределах 9,7-21,3 пкг/мл. В сыворотке крови у 37 (90,2%) больных среднетяжелой БА содержание IL-4 превышало максимальное значение концентрации этого цитокина в контрольной группе в 1,2-32,0 раза. Подобные результаты были выявлены и у пациентов с тяжелой астмой. Однако при стероидозависимой БА такая картина отмечалась только лишь у 5 (15,6%) больных. При этом у 22 (68,7%) пациентов из этой группы содержание IL-4 в сыворотке крови было ниже, чем минимальное значение данного цитокина у лиц контрольной группы.

Показатели изменений спектра цитокинов у больных БА в зависимости от формы заболевания представлены в таблице 2. Анализ результатов исследования выявил, что при неаллергической форме астмы вне зависимости от степени тяжести заболевания уровни провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, IL-8 и TNF-α в сыворотке крови были выше, чем при смешанной форме БА. Наиболее значимые различия концентрации этих цитокинов установлены у больных среднетяжелой астмой. Однако по мере усугубления степени тяжести болезни сывороточные концентрации указанных провоспалительных цитокинов у больных неаллергической формой БА имели тенденцию к снижению, тогда как при смешанной форме заболевания – напротив, к увеличению.

В то же время, в сыворотке крови пациентов со смешанной формой заболевания содержание противовоспалительного цитокина IL-4 было значимо выше, чем у больных неаллергической формой астмы независимо от степени тяжести заболевания.

При неаллергической форме стероидозависимой БА сохранялись высокие уровни IL-1β и IL-6, хотя и были ниже, чем в группе больных среднетяжелой и тяжелой астмой, а также у пациентов со смешанной формой стероидозависимой БА. У последних уровни провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α

были значительно ниже, чем даже у лиц контрольной группы. Однако содержание IL-8 в сыворотке крови больных смешанной стероидозависимой астмой было максимально высоким и достоверно превышало как контрольное значение, так и показатели у пациентов

со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 в сыворотке этой группы также был ниже, чем у пациентов с неаллергической стероидозависимой БА (табл. 2).

Таблица 2

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных с различными формами БА (M±m)

Цитокины, пкг/мл	Форма БА	Степень тяжести БА			Контрольная группа
		БАС	БАТ	БАТС	
IL-1β	смешанная	33,9±13,9	136,8±30,7*#	3,98±0,8*##	50,2±5,4
	неаллергическая	320,1±66,9* ⁰	199,2±36,5*#	147,2±63,1 ⁰	
IL-6	смешанная	61,2±5,3*	68,4±4,3*	3,8±0,4*##	25,5±1,4
	неаллергическая	62,2±11,8*	74,4±4,3*	34,2±10,4 ⁺⁰	
IL-8	смешанная	21,2±2,5*	23,5±2,4*	49,4±0,9*##	13,7±2,6
	неаллергическая	36,3±5,8*	43,1±2,3* ⁰	46,5±2,0*#	
TNF-α	смешанная	22,9±1,2	25,1±1,4	4,9±0,8*##	21,5±3,3
	неаллергическая	24,5±4,2	27,3±0,8	14,4±3,4*## ⁰	
IL-4	смешанная	258,9±24,8*	211,7±29,7* ⁰	6,9±0,9*##	15,4±2,7
	неаллергическая	36,9±6,8* ⁰	93,4±9,1*# ⁰	20,9±7,5* ⁺⁰	

Примечание: ⁰ – достоверные различия показателей по сравнению с данными у больных смешанной формой БА (p<0,05).

В то же время, в сыворотке крови пациентов со смешанной формой заболевания содержание противовоспалительного цитокина IL-4 было значимо выше, чем у больных неаллергической формой астмы независимо от степени тяжести заболевания.

При неаллергической форме стероидозависимой БА сохранялись высокие уровни IL-1β и IL-6, хотя и были ниже, чем в группе больных среднетяжелой и тяжелой астмой, а также у пациентов со смешанной формой стероидозависимой БА. У последних уровни провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α были значительно ниже, чем даже у лиц контрольной группы. Однако содержание IL-8 в сыворотке крови больных смешанной стероидозависимой астмой было максимально высоким и достоверно превышало как контрольное значение, так и показатели у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Уровень противовоспалительного цитокина IL-4 в сыворотке этой группы также был ниже, чем у пациентов с неаллергической стероидозависимой БА (табл. 2).

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что по мере усугубления тяжести течения БА в сыворотке крови больных возрастают уровни провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и IL-8, и в меньшей степени TNF-α. Это указывает на усиление активности воспаления, поскольку при заболеваниях легких цитокины играют ключевую роль в патогенезе инфекционно-воспалительного процесса и аллергического ответа на уровне собственно иммунных механизмов и эффекторного звена, определяя направление, тяжесть и исход патологического процесса, в частности, БА [2]. Подобные результаты получены при

оценке спектра цитокинов у больных с разными формами астмы, при этом было установлено, что при неаллергической БА воспалительный процесс протекает активнее и сопровождается более высоким уровнем провоспалительных цитокинов, чем у пациентов со смешанной формой астмы.

В результате проведенного нами исследования было показано, что уровень противовоспалительного цитокина IL-4 закономерно снижался в зависимости от степени тяжести болезни. Известно, что IL-4, IL-10 и IL-13 подавляют воспалительный процесс [13], и увеличение концентрации IL-4 у больных среднетяжелой БА, возможно, является компенсаторной реакцией лимфоцитов, у которых по мере усугубления тяжести течения болезни постепенно снижаются функциональные резервы. Как известно, при БА лимфоциты активно продуцируют IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN-γ и др. Все эти медиаторы играют важную роль в поддержании хронического воспаления в дыхательных путях, которое является одним из основных факторов, приводящих к формированию бронхиальной гиперреактивности. В работах зарубежных авторов показано, что в биоптатах и бронхоальвеолярном лаваже больных БА увеличивается численность лимфоцитов, секретирующих цитокины Th-2 профиля (IL-4, IL-5), которые, в свою очередь, стимулируют синтез IgE, а также рост и активацию эозинофилов, что, возможно, оказывает некоторое влияние на формирование бронхиальной гиперреактивности [11, 15].

При стероидозависимой БА мы наблюдали рост только IL-8 и снижение IL-1β, IL-6 и TNF-α. Снижение провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6 и TNF-α, ве-

роятно, связано с действием глюкокортикоидов, которые стабилизируют мембраны клеток-продуцентов, что приводит к уменьшению продукции ими указанных медиаторов [8]. Кроме того, нами выявлено увеличение уровня IL-8 в сыворотке крови больных не только по мере усугубления тяжести астмы, но и у пациентов с неаллергической и стероидозависимой формами заболевания. Как известно, IL-8 является хемоаттрактантом для нейтрофилов, базофилов, Т-лимфоцитов и даже эозинофилов [14].

Интересен установленный нами факт сохранения высокого уровня IL-8 у больных со стероидозависимой астмой независимо от формы заболевания. Ранее было показано, что глюкокортикоидные гормоны также способны блокировать экспрессию гена IL-8 и его продукцию эпителиальными клетками дыхательных путей [12]. Однако снижение уровня IL-8 у больных данной группы в наших исследованиях не происходило. Подобные результаты были получены в работе, авторы которой предположили, что отсутствие понижения уровня IL-8 на фоне гормональной терапии может являться маркером резистентности клеток к действию глюкокортикоидных гормонов [6].

Таким образом, увеличение содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных БА свидетельствуют об усилении активности воспалительного процесса в зависимости от степени тяжести течения заболевания, при этом происходит компенсаторный рост уровня противовоспалительного цитокина IL-4. Судя по содержанию провоспалительных цитокинов, у больных неаллергической БА воспалительный процесс протекает активнее, чем у пациентов со смешанной формой астмы. При тяжелой стероидозависимой БА установлено сохранение высокого уровня IL-8 вне зависимости от формы и тяжести заболевания, что может свидетельствовать о развитии резистентности клеток-продуцентов к действию глюкокортикоидных гормонов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бережная Н.М. Сложности интерпретации цитокиновой регуляции при патологии (астма, рак, дерматиты) // Аллергол. и иммунол. 2004. Т.5, №3. С.368–369.
2. Система цитокинов и болезни органов дыхания / Б.И.Гельцер [и др.] // Тер. арх. 2002. Т.74, №11. С.94–99.
3. Емельянов А.В., Счетчикова О.С. Механизмы развития и современная концепция лечения бронхиальной астмы (обзор литературы) // Рос. аллергол. журн. 2007. №4. С.9–17.
4. Колосов В.П., Манаков Л.Г. Респираторное здоровье населения и основные направления оптимизации пульмонологической помощи на территории Дальневосточного федерального округа // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2011. Вып.40. С.9–15.
5. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии: руководство для врачей, 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 464 с.
6. Мониторинг цитокинового профиля у больных

бронхиальной астмой: влияние глюкокортикоидной терапии / Н.Л.Шапорова [и др.] // Мед. иммунол. 2001. Т.3, №1. С.69–76.

7. Щеглова М.Ю. Система цитокинов в норме и при болезнях органов дыхания // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2005. Вып.21. С.93–97.

8. Barnes P.J., Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Report of a workshop held in Eze, France, October 1992 // Am. Rev. Respir. Dis. 1993. Vol.148, №4(Pt.2). P.1–26.

9. Inflammation of bronchial smooth muscle in allergic asthma / H.Begueret [et al.] // Thorax. 2007. Vol.62. P.8–15.

10. Holgate S.T. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma // Allergol. Int. 2008. Vol.57, №1. P.1–10.

11. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage-derived CD4+, CD8+, and $\gamma\delta$ T-cells in people with asthma after segmental allergen challenge / N.Krug [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2001. Vol.25, №1. P.125–131.

12. Inhibition of interleukin-8 expression by dexamethasone in human cultured airway epithelial cells / O.J.Kwon [et al.] // Immunology. 1994. Vol.81, №3. P.389–394.

13. A murine IL-4 receptor antagonist that inhibits IL-4 and IL-13-induced responses prevents antigen-induced airway eosinophilia and airway hyperresponsiveness / A.Tomkinson [et al.] // J. Immunol. 2001. Vol.166, №9. P.5792–5800.

14. New insights into the pathogenesis of severe corticosteroid-dependent asthma / B.Vrugt [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. 1996. Vol.98, №5. P.22–26.

15. Interleukin-4 and interleukin-5 gene expression and inflammation in the mucus-secreting glands and subepithelial tissue of smokers with chronic bronchitis. Lack of relationship with CD8(+) cells / J.Zhu [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol.164, №12. P.2220–2228.

REFERENCES

1. Berezhnaya N.M. *Allergologiya i immunologiya* 2004; 5(3):368–369.
2. Gel'tser B.I., Markelova E.V., Prosekova E.V., Kochetkova E.A. *Terapevticheskii arkhiv* 2002; 74(11):94–99.
3. Emel'yanov A.V., Schetchikova O.S. *Rossiyskii allergologicheskii zhurnal* 2007; 4:9–17.
4. Kolosov V.P., Manakov L.G. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2011; 40:9–15.
5. Mayanskiy D.N. *Leksii po klinicheskoy patologii: rukovodstvo dlya vrachey, 2-e izdanie* [Lectures about clinical pathology: manual for doctors, 2-nd edition]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008.
6. Shapорова N.L., Trofimov V.I., Shiri Ziad Ali, Ses' T.P., Malyshev M.E., Vasil'eva T.A., Dudina O.V. *Meditinskaya immunologiya* 2001; 3(1):69–76.
7. Shcheglova M.Yu. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2005; 21:93–97.
8. Barnes P.J., Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Report of a workshop held in Eze, France, October 1992. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148 (4 Pt 2):1–26.

9. Begueret H., Berger P., Vernejoux J.M., Dubuisson L., Marthan R., Tunon-de-Lara J.M. Inflammation of bronchial smooth muscle in allergic asthma. *Thorax* 2007; 62:8–15.

10. Holgate S.T. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma. *Allergol. Int.* 2008.; 57(1):1–10.

11. Krug N., Erpenbeck V.J., Balke K., Petschallies J., Tschernig T., Hohlfeld J.M., Fabel H. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage-derived CD4+, CD8+, and $\gamma\delta$ T-cells in people with asthma after segmental allergen challenge *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 25(1):125–131.

12. Kwon O.J., Au B.T., Collins P.D., Baraniuk J.N., Adcock I.M., Chung K.F., Barnes P.J. Inhibition of interleukin-8 expression by dexamethasone in human cultured airway epithelial cells. *Immunology* 1994; 81(3):389–394.

13. Tomkinson A., Duez C., Cieslewicz G., Pratt J.C.,

Joetham A., Shanafelt M.C., Gundel R., Gelfand E.W. A murine IL-4 receptor antagonist that inhibits IL-4 and IL-13-induced responses prevents antigen-induced airway eosinophilia and airway hyperresponsiveness. *J. Immunol.* 2001; 166(9):5792–5800.

14. Vrugt B., Djukanovic R., Bron A., Aalbers R. New insights into the pathogenesis of severe corticosteroid-dependent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98(5):22–26.

15. Zhu J., Majumdar S., Qiu Y., Ansari T., Oliva A., Kips J.C., Pauwels R.A., De Rose V., Jeffery P.K. Interleukin-4 and interleukin-5 gene expression and inflammation in the mucus-secreting glands and subepithelial tissue of smokers with chronic bronchitis. Lack of relationship with CD8(+) cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(12):2220–2228.

Поступила 22.11.2011

Контактная информация

Елена Леонидовна Лазуткина,
канд. мед. наук, доц. кафедры госпитальной терапии,
675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: amurlaz@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Elena L. Lazutkina,
Assistant professor of Department of Hospital Therapy,
Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: amurlaz@mail.ru