

# ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ И СТАНДАРТНОЙ ИММУНОГРАММЫ ПРИ КОНТРОЛИРУЕМОМ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОМ ТЕЧЕНИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Супрун Е.Н.<sup>1,2</sup>, Супрун С.В.<sup>1</sup>, Козлов В.К.<sup>1</sup>, Галянт О.И.<sup>1</sup>, Евсеева Г.П.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства – Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, г. Хабаровск, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск, Россия

**Резюме.** Бронхиальная астма у детей – мультифакториальное заболевание, но в ее основе лежит атопическое воспаление, на которое и направлены основные методы исследования и терапии этой патологии. Однако, если оценивать не только сам факт появления бронхиальной астмы у конкретного пациента, но и более подробно рассматривать ее течение, и особенно возможность достижения контроля над заболеванием, то большое влияние приобретают показатели не только атопического воспаления, но и местного воспаления вообще, что является одной из причин сохраняющегося высокого процента неконтролируемого и частично контролируемого течения бронхиальной астмы у детей.

Цель данной работы – выявление изменений показателей цитокинового статуса и иммунограммы – маркеров риска неконтролируемого течения бронхиальной астмы.

Обследовано 167 пациентов с бронхиальной астмой, которые на основании стандартного клинико-инструментального обследования, согласно критериям клинических рекомендаций, были разделены на две группы – контролируемую (70 человек) и частично контролируемую и неконтролируемую (97 детей). Всем им проводилось определение уровня IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-18 и TNF $\alpha$  в сыворотке крови методом ИФА, субпопуляций лимфоцитов CD3<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> (зрелые Т-лимфоциты), CD19<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> (зрелые В-лимфоциты), CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> (Т-хелперы/индукторы), CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> (Т-киллеры заставили учеников выпрямиться по струнке/цитотоксические), CD3<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> (маркер лимфоцитарной активации), CD(16<sup>+</sup>56)/CD45<sup>+</sup> (натуральные киллеры) методом проточной цитометрии, содержания IgA, IgM, IgG, IgE в сыворотке крови методом ИФА, показателей нейтрофильного фагоцитоза – фагоцитарная активность нейтрофилов, фагоцитарное число, НСТ-тест спонтанные и стимулированные, определение фагоцитарного резерва по этим показателям методом световой микроскопии.

## Адрес для переписки:

Супрун Евгений Николаевич  
Научно-исследовательский институт охраны  
материнства и детства  
680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская, 49.  
Тел.: 8 (914) 772-76-85.  
Факс: 8 (4212) 70-05-91.  
E-mail: evg-suprun@yandex.ru

## Address for correspondence:

Evgeniy N. Suprun  
Research Institute of Maternity and Childhood Protection  
49 Voronezhskaya St  
Khabarovsk  
680022 Russian Federation  
Phone: +7 (914) 772-76-85.  
Fax: +7 (4212) 70-05-91.  
E-mail: evg-suprun@yandex.ru

## Образец цитирования:

Е.Н. Супрун, С.В. Супрун, В.К. Козлов, О.И. Галянт, Г.П. Евсеева «Показатели цитокинового профиля и стандартной иммунограммы при контролируемом и неконтролируемом течении бронхиальной астмы у детей» // Российский иммунологический журнал, 2024, Т. 27, № 4. С. 1097-1106.  
doi: 10.46235/1028-7221-16788-IOT

© Супрун Е.Н. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

E.N. Suprun, S.V. Suprun, V.K. Kozlov, O.I. Galyant, G.P. Evseeva "Indicators of the cytokine profile and standard immunogram in the controlled and uncontrolled course of bronchial asthma in children", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 1097-1106.  
doi: 10.46235/1028-7221-16788-IOT

© Suprun E.N. et al., 2024

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16788-IOT

В группе с неконтролируемой астмой отмечались следующие достоверные отличия: снижение уровня IL-7, IL-9 и рост IL-8, также отмечался более высокий уровень В-лимфоцитов, IgE и IgM и более низкий – IgA. Подобные изменения, но менее выраженные, ранее выявлялись в других исследованиях при сравнении пациентов с бронхиальной астмой и условно здоровых, а также легкого и тяжелого течения заболевания. Достоверных различий в остальных исследованных показателях не обнаружилось.

Обращает на себя внимание то, что большее влияние на контроль заболевания при бронхиальной астме оказывают не цитокины атопии, отвечающие за сам факт атопического воспаления, а цитокины общего воспаления, такие как IL-7, IL-8, IL-9, регулирующие выраженность воспаления вообще, особенно интересна роль IL-8, как цитокина хемотаксиса гранулоцитов, регулирующего местное воспаление.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, дети, цитокины, иммунограмма, неконтролируемое течение, Приамурье

## INDICATORS OF THE CYTOKINE PROFILE AND STANDARD IMMUNOGRAM IN THE CONTROLLED AND UNCONTROLLED COURSE OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

Suprun E.N.<sup>a, b</sup>, Suprun S.V.<sup>a</sup>, Kozlov V.K.<sup>a</sup>, Galyant O.I.<sup>a</sup>, Evseeva G.P.<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

<sup>b</sup> Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

**Abstract.** Bronchial asthma in children is a multifactorial disease, but it is based on atopic inflammation, which is the focus of the main methods of research and therapy of this pathology. However, if we evaluate not only the fact of the appearance of bronchial asthma in a particular patient, but also consider its course in more detail, and especially the possibility of achieving control over the disease, then indicators of not only atopic inflammation, but also local inflammation in general, acquire great influence, which is one of the reasons for the continuing high percentage of uncontrolled and partially controlled course bronchial asthma in children.

The purpose of this work is to identify changes in cytokine status indicators and immunograms – markers of the risk of uncontrolled bronchial asthma.

167 patients with bronchial asthma were examined, who, based on a standard clinical and instrumental examination, according to the criteria of clinical recommendations, were divided into two groups – controlled (70 people) and partially controlled and uncontrolled (97 children). All of them had their cytokines and IgA, IgM, IgG, IgE levels determined, in blood serum by ELISA, subpopulations of lymphocytes by flow cytometry, indicators of neutrophilic phagocytosis by light microscopy.

In the group with uncontrolled asthma, the following significant differences were noted: a decrease in the level of IL-7, IL-9 and an increase in IL-8, there is also a higher level of B lymphocytes, IgE and IgM, and a lower level of IgA, similar changes, but less pronounced, were previously detected in other studies when comparing patients with bronchial asthma and conditionally healthy, as well as mild and severe course diseases. There were no significant differences in the other studied indicators.

It is noteworthy that the greater influence on the control of the disease in bronchial asthma is not exerted by atopic cytokines responsible for the very fact of atopic inflammation, but by cytokines of general inflammation, such as IL-7, IL-8, IL-9, regulating the severity of inflammation in general, the role of IL-8 as a cytokine of granulocyte chemotaxis regulating local inflammation is especially interesting.

*Keywords:* bronchial asthma, children, cytokines, immunogram, uncontrolled course, Amur region

### Введение

БА у детей – мультифакториальное заболевание, однако в ее основе у детей, как правило, лежит атопическое воспаление. В последние годы

общепринятой считается теория, согласно которой аллергические заболевания обусловлены нарушениями регуляции в иммунной системе, связанными с повышенной несбалансирован-

ной активацией аллерген-специфических клонов Th<sub>2</sub>. В целом аллергический вариант реагирования иммунной системы сейчас называют иммунным ответом 2-го типа, который в норме обеспечивает развитие гуморального иммунитета и защиту от гельминтов и ряда других патогенов, а при патологии приводит к развитию аллергии. Иммунологические механизмы формирования иммунного ответа 2-го типа связаны с активацией Th<sub>2</sub> и синтезом В-лимфоцитами IgE, накоплением и активацией эозинофилов, базофилов и тучных клеток. В случае атопического воспаления основные изменения в ней состоят в повышении синтеза клетками проаллергических цитокинов, или так называемых цитокинов 2-го типа иммунного ответа: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. В норме стимуляция развития Th<sub>2</sub> ведет к активации гуморального звена иммунитета, без которого невозможно представить нормальное течение защитных реакций против целого ряда патогенов, однако при аллергии такая активация приобретает черты патологического воспаления. Первым среди этих цитокинов является IL-4, именно его выработка антигенпрезентирующими и некоторыми другими пулами клеток в ответ на аллерген служит главным индуктором дифференцировки наивных Th<sub>0</sub> в направлении Th<sub>2</sub>. IL-4 стимулирует продукцию активированными В-лимфоцитами человека определенных типов антител: IgE и IgG4. IL-13 оказывает сходное с IL-4 воздействие на функции В-лимфоцитов и макрофагов, но у человека абсолютно не влияет на дифференцировку Т-хелперов, т. к. Т-клетки человека не имеют рецепторов к нему. Следующим этапом в развитии атопического воспаления является синтез IL-5 активированными Th<sub>2</sub>, как правило, параллельно с IL-4, но экспрессия этих генов регулируется независимо. IL-5 является главным ростовым и дифференцированным фактором эозинофилов. При развитии БА он обеспечивает мобилизацию эозинофилов из костного мозга и привлекает эти клетки в ткань легких [3].

В развитии астматического статуса участвует также IL-9, вызывающий увеличение числа тучных клеток в легочной ткани и активацию гиперсекреции слизи эпителием дыхательных путей. IL-9 является ростовым фактором, синтезируемым Т-хелперами после встречи с антигеном и усиливающим размножение тучных клеток. У больных аллергической БА повышен уровень IL-9 в лаважах [16].

Если оценивать не только сам факт появления БА у конкретного пациента, но и более подробно рассматривать ее течение и особенно возможность достижения контроля над заболеванием, то большое влияние приобретают цитокины не только атопического воспаления, но и местного

воспаления вообще. Известно, что уровень IL-6, который является одним из основных медиаторов острого воспаления вне зависимости от его генеза, у пациентов с БА, даже вне приступа, значительно превосходит таковой в группе контроля [21] и еще больше увеличивается на фоне обострения БА [22].

IL-7 также является неспецифическим цитокином, стимулирующим созревание и пролиферацию практически всех типов лимфоцитов, однако существуют подтверждения его роли именно при БА [9]. Кроме того, подтверждена зависимость времени жизни Th<sub>2</sub>-клеток памяти от уровня IL-7, что прямо влияет на вероятность хронизации аллергического воспаления [20].

IL-8 является основным хемокином всех гранулоцитов, включая базофилы и эозинофилы, поэтому его роль в развитии местного воспаления, являющегося непосредственным патогенетическим субстратом при БА, несомненна. Этот интерлейкин непосредственно секретируется в ответ на сигналинг IL-4 и IL-13 различными пулами клеток, в том числе клетками бронхиального эпителия, именно поэтому даже при исключительно атопическом генезе астмы в инфильтрации эпителия бронхов присутствует и нейтрофильный компонент. IL-8 – мощный хемотаксический цитокин, который активирует воспаление путем рекрутирования тучных клеток, мононуклеарных фагоцитов, Т-лимфоцитов и нейтрофилов в очаг воспаления, запуская порочный круг возрастающей аллергенной нагрузки. Показано большее содержание IL-8 у пациентов с БА в сравнении с условно здоровыми, при этом достоверной разницы между уровнем этого интерлейкина в ремиссии и в обострении у пациентов с БА не выявлено. Однако выявлен достоверно более высокий уровень IL-8 у больных с признаками ремоделирования бронхов [12], которое является одной из причин утраты контроля над БА.

В организме существуют несколько уровней контроля за избыточной активацией воспаления, как при ответе на патогены, так и при развитии аллергических реакций, для предотвращения повреждения собственных тканей. В системе цитокиновой регуляции за это отвечают иммунорегуляторные и иммуносупрессорные цитокины, включая, в частности, IL-10, IL-12, IL-18 и некоторые другие, которые синтезируются в основном Т-регуляторными лимфоцитами и в меньшей степени – Th<sub>2</sub> [5].

IL-10 подавляет синтез почти всех других цитокинов, презентацию антигенов и активацию Т-хелперов всех типов путем ограничения экспрессии CD80 (B7.1) и CD86 (B7.2) класса II на антигенпрезентирующих клетках. Таким об-

разом, он ослабляет любую сенсibilизацию, в том числе ведущую к атопическому воспалению. В клинических исследованиях показано, что у пациентов с БА уровень IL-10 значительно ниже, чем у условно здоровых людей [18].

Одним из основных Th<sub>1</sub>-поляризирующих цитокинов является IL-12, его недостаточная выработка является одним из механизмов поляризации иммунного ответа по Th<sub>2</sub>. Однако современные исследования демонстрируют неоднозначную роль IL-12. С одной стороны, он противодействует сенсibilизации Th<sub>2</sub> и развитию аллергии, с другой — способствует развитию полномасштабного аллергического заболевания дыхательных путей при воздействии аллергена в дыхательных путях после сенсibilизации, в фазе постчувствительности [11].

IL-18 выполняет регуляторные функции в отношении продукции цитокинов Th<sub>1</sub> и Th<sub>2</sub>, сдвигая поляризацию иммунного ответа к первому типу, он напрямую ингибирует IL-4 [19]. В клинических исследованиях показано, что уровень IL-18 у пациентов с БА значительно ниже, чем в группе контроля, а при обострении БА ниже, чем в ремиссии [8].

TNF $\alpha$  — хемоаттрактант для нейтрофилов и эозинофилов — усиливает цитотоксическое действие эозинофилов на эндотелиальные клетки, увеличивает эпителиальную экспрессию молекул адгезии, усиливает пролиферацию миоцитов, стимулирует рост и созревание фибробластов в миофибробласты путем стимулирования экспрессии TGF- $\beta$ , т. е. способствует ремоделированию бронхов [6]. Кроме того, показано, что он напрямую усиливает гиперреактивность дыхательных путей [17]. Клинические исследования показали повышение уровня TNF $\alpha$  у пациентов с БА в сравнении с условно здоровыми [4].

Вышеописанные изменения в сети сигнальных молекул иммунной системы с неизбежностью находят свое выражение в основных показателях стандартной иммунограммы, которые могут быть использованы как более легко отслеживаемые маркеры этих изменений. Для детей, страдающих БА, вообще характерны достаточно типичные изменения основных показателей иммунограммы. Абсолютное количество лимфоцитов периферической крови не отличается от показателей условно здоровых детей. Количественное содержание (относительное и абсолютное) Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-цитотоксических клеток, как правило, существенно ниже нормальных величин [13]. Количество В-лимфоцитов достоверно повышено при атопических заболеваниях дыхательной системы, в том числе при БА [14].

Естественным продуктом активации В-клеток является выработка иммуноглобулинов различ-

ных классов, и если роль IgE в аллергическом воспалении очевидна, то остальные иммуноглобулины, оказывающие в большей степени опосредованное воздействие, представляют определенный интерес. Известно о более низком уровне IgA у детей с БА его уровень прямо связан с выраженностью сенсibilизации, в том числе к самым частым при БА аллергенам — клещу домашней пыли [10]. Доказан и более высокий уровень IgM у пациентов с БА, для IgG значимой разницы не обнаружено [15].

Конечным эффекторным звеном работы гуморального иммунитета является активация различных популяций гранулоцитов. При БА естественным образом основное внимание уделяется базофилам и эозинофилам, но и показатели нейтрофильного фагоцитоза могут представлять интерес, особенно в плане дальнейшего прогноза заболевания. Некоторые авторы указывают на снижение этих показателей в сравнении со здоровой популяцией [2]. Другие авторы отмечают, что при некоторых условиях они могут повышаться [7].

В целом изменение выработки цитокинов, дифференцировки субпопуляций лимфоцитов, уровня иммуноглобулинов различных классов, функционального состояния гранулоцитов характеризуют течение воспаления при БА и его клиническую реализацию, в том числе в виде неконтролируемого течения заболевания.

**Цель данной работы** — выявление изменений показателей цитокинового статуса и иммунограммы — маркеров риска неконтролируемого течения БА.

## Материалы и методы

Проведено обследование 167 детей. Пациентам проводилось стандартное клиническое обследование, при установлении диагноза «БА» и определения уровня контроля использовались критерии, приведенные в «Клинических рекомендациях по диагностике и лечению БА» [1].

В результате сформированы две основные группы: контролируемое течение БА (70 человек), частично контролируемое и неконтролируемое течение БА (90 человек) человек. Критерии включения: подтверждение диагноза «БА», наличие доказательства ее атопического генеза — сенсibilизация к респираторным аллергенам. Критерии исключения: наличие других бронхолегочных патологий, наличие острых инфекционных заболеваний на момент обследования.

Проводились следующие исследования:

— исследование лимфоидных популяций осуществляли на цитометре FACSCalibur Becton Dickinson. Панель моноклональных антител (BD) состояла из 7 параметров: CD3<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup>

(зрелые Т-лимфоциты), CD19<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> (зрелые В-лимфоциты), CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> (Т-хелперы/индукторы), CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>/CD45<sup>+</sup> (Т-киллеры/цитотоксические), CD3<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> (маркер лимфоцитарной активации), CD (16<sup>+</sup>56)/CD45<sup>+</sup> (натуральные киллеры).

— показатели активности нейтрофилов изучали в спонтанном и стимулированном тестах фагоцитарной активности с частицами латекса и в тестах восстановления нитросиний тетразолий тест (НСТ) в формазан («ФАН-тест», «НСТ-тест», «Реаккомплекс», г. Чита).

— определения уровней IgA, IgM, IgG, IgE, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-18 и TNF $\alpha$  в сыворотке крови иммуноферментным методом с использованием тест-систем АО «Вектор-Бест» (Россия), определение проводилось посредством автоматического спектрофотометра Lazurite АО «Вектор-Бест» (Россия).

При статистическом анализе результатов исследования использовались стандартные методы вариантной статистики с применением пакета статистических программ STATISTICA 10.0 для Windows (версия 12.0). Достоверность различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента при рядах с нормальным распределением данных и Манна–Уитни в случае ненормального распределения, при сравнении долей использовался Z-критерий. Различия между показателями считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Исследования проводились в соответствии с принципами текущего пересмотра Хельсинкской декларации (64<sup>th</sup> WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013). Все данные были собраны с персонального согласия исследуемых и/или их законных представителей, во всех таблицах статистической обработки, кроме первичной, обследуемые представлены под порядковыми номерами. Электронная таблица Excel с первичными данными хранилась под защитой пароля и была доступна только участникам исследования. Дизайн исследования утвержден этическим комитетом ХФ ДНЦ ФПД – НИИ ОМиД протокол № 5 от 14.05.2013.

## Результаты и обсуждение

Цитокиновая сеть является основным регуляторным звеном иммунной системы, именно соотношения цитокинов определяет конкретные параметры иммунного ответа, в том числе патологического, поэтому представляется рациональным начать анализ иммунного статуса у пациентов с контролируемой и неконтролируемой БА именно с него (табл. 1).

В ходе анализа нами не обнаружено достоверных различий в уровне основных цитокинов ато-

пического воспаления – IL-4 и IL-5 в группах с контролируемой и неконтролируемой БА.

Обнаружено достоверно, почти в четыре раза более низкое содержание IL-7 (7,1 пг/мл против 26,4 пг/мл) у пациентов с неконтролируемой БА, этот интерлейкин является неспецифическим фактором пролиферации всех лимфоцитов.

Выявлено достоверное более высокое (в 5 раз) содержание IL-8 (6,45 пг/мл против 4,7 пг/мл). Это основной фактор хемотаксиса гранулоцитов вообще и эозинофилов, в частности, непосредственно оказывающий влияние на течение атопического воспаления.

Также выявлено достоверно более низкое содержание IL-9 (1,4 пг/мл против 1,6 пг/мл), одного из основных регуляторов клеточного апоптоза.

Достоверных различий в содержании иных исследованных интерлейкинов не выявлено.

Таким образом, наиболее значимыми для групп с контролируемым и неконтролируемым течением оказались уровни интерлейкинов, регулирующих в первую очередь местное воспаление – хемотаксис гранулоцитов, в том числе эозинофильных, и апоптоз.

Изменения в цитокиновой сети находят свою реализацию в следующих звеньях иммунитета. В первую очередь они ведут к изменению абсолютных значений и соотношений субпопуляций лимфоцитов. При их анализе в группе неконтролируемой БА отмечается достоверно более высокое абсолютное количество лимфоцитов (2776,7 против 2330,2), достоверно выше и число Т-лимфоцитов (1796,4 против 1383,9), достоверно более высокий уровень В-лимфоцитов, как абсолютный (439,9 против 371,5), так и относительный (15,7% против 14,1%). Остальные субпопуляции не имеют не только статистически значимых различий, но и видимых тенденций к ним (табл. 2).

В-лимфоциты непосредственно производят иммуноглобулины всех классов, в том числе и имеющий особое значение для атопического воспаления IgE, и основной фактор местного специфического иммунитета IgA и IgM, свидетельствующие об остром инфекционном процессе, текущем в организме.

При анализе результатов исследования гуморального иммунитета у БА с неконтролируемым течением отмечается достоверно более высокий уровень сывороточного IgE (271,5 МЕ против 220,6 МЕ), являющегося прямым фактором атопического воспаления, также у них отмечается достоверно более низкий уровень IgA (1,92 г/л против 2,58 г/л), обеспечивающего, в том числе, и местную противомикробную защиту слизистых бронхов, и достоверно более высокий

**ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БА**

TABLE 1. SERUM CYTOKINE LEVELS IN CHILDREN WITH CONTROLLED AND UNCONTROLLED ASTHMA

Цитокины Cytokine	Контролируемая Controlled n = 70	Неконтролируемая Uncontrolled n = 97	Достоверность (p) t-/U-критерий Reliability (p) t-/U-criterion
<b>IL-4, пг/л</b> IL-4, pg/L <b>Me (Min-Max)</b> <b>LQ-HQ</b>	1,1 (0,0-28,9) 0,36-2,24	1,4 (0,0-14,4) 0,7-2,0	0,4
<b>IL-5, пг/л</b> IL-5, pg/L <b>Me (Min-Max)</b> <b>LQ-HQ</b>	0 (0,0-7,3) 0,0-0,0	0 (0,0-4,9) 0,0-0,0	0,34
<b>IL-6, пг/л</b> IL-6, pg/L <b>Me (Min-Max)</b> <b>LQ – HQ</b>	0,4 (0,0-126,2) 0,0-3,2	0 (0,0-102,7) 0,0-2,59	0,79
<b>IL-7, пг/л</b> IL-7, pg/L <b>Me (Min-Max)</b> <b>LQ-HQ</b>	26,4 (0,0-289,1) 0,0-29,91	7,1 (0,0-82,7) 0,0-10,26	0,046
<b>IL-8, пг/л</b> IL-8, pg/L <b>Me (Min-Max)</b> <b>LQ-HQ</b>	4,7 (0,0-128,0) 3,2-23,1	6,45 (0,7-396,5) 2,98-7,07	0,041
<b>IL-9, пг/л</b> IL-9, pg/L <b>Me (Min-Max)</b> <b>LQ-HQ</b>	1,6 (0,0-34,1) 0,0-3,6	1,4 (0,0-7,9) 0,0-3,0	0,044
<b>IL-10, пг/л</b> IL-10, pg/L <b>Me (Min-Max)</b> <b>LQ-HQ</b>	79,1±19,1 6,5 (0,7-531,1) 3,03-129,60	99,5±16,3 103,7 (1,4-309,5) 3,7-173,2	0,42
<b>IL-18, пг/л</b> IL-18, pg/L <b>Me (Min-Max)</b> <b>LQ-HQ</b>	99,9±17,3 105,9 (0,0-329,1) 1,1-179,9	68,3±16,6 4,2 (0,0-380,7) 0,3-112,51	0,19
<b>TNF<math>\alpha</math>, пг/л</b> TNF $\alpha$ , pg/L	2,79±0,33	3,53±0,48	0,21

уровень IgM в сыворотке крови (2,19 г/л против 1,93 г/л), что может свидетельствовать о более частых острых инфекционных заболеваниях (табл. 3).

При анализе показателей нейтрофильного фагоцитоза у пациентов с контролируемой и неконтролируемой БА достоверных различий не выявлено (табл. 4).

Однако отмечается отчетливая тенденция к более высоким значениям всех показателей нейтрофильного фагоцитоза как спонтанных, так и стимулированных у детей с неконтролируемым течением БА, это может свидетельствовать о бо-

лее интенсивном течении местного воспаления и коррелирует с результатами анализа уровней сывороточных интерлейкинов.

## Заключение

Реализация выявленных врожденных особенностей атопии осуществляется через изменения в сигнальных сетях, регуляторном и эффекторном звеньях иммунитета. При оценке показателей цитокинового статуса и стандартной иммунограммы в группах контролируемой и неконтроли-

ТАБЛИЦА 2. СУБПОПУЛЯЦИИ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БА

TABLE 2. LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN CHILDREN WITH CONTROLLED AND UNCONTROLLED ASTHMA

Субпопуляции лимфоцитов Lymphocyte subpopulations	Контролируемая Controlled n = 70	Неконтролируемая Uncontrolled n = 97	Достоверность (p) t-/U-критерий Reliability (p) t-/U-criterion
Лимфоциты, абс. Lymphocyte, abs.	2330,2±133,8	2776,7±109,6	0,047
CD3, абс. CD3, abs.	1383,9±104,8	1796,4±70,5	0,049
CD3, %	65,90±1,04	64,90±0,73	0,42
CD4, абс. CD4, abs.	1022,3±53,8	1089,4±70,5	0,49
CD4, %	38,40±1,01	37,30±0,77	0,37
CD8, абс. CD8, abs.	755,5±59,8	750,1±33,4	0,93
CD8, %	27,30±0,82	27,30±0,71	0,96
CD4/CD8	1,52±0,07	1,48±0,06	0,65
CD16, абс. CD16, abs.	374,3±31,3	375,0±22,3	0,98
CD16, %	14,10±0,94	13,30±0,59	0,47
CD19, абс. CD19, abs.	371,5±21,4	439,9±23,6	0,03
CD19, %	14,10±0,49	15,70±0,49	0,02

ТАБЛИЦА 3. ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БА

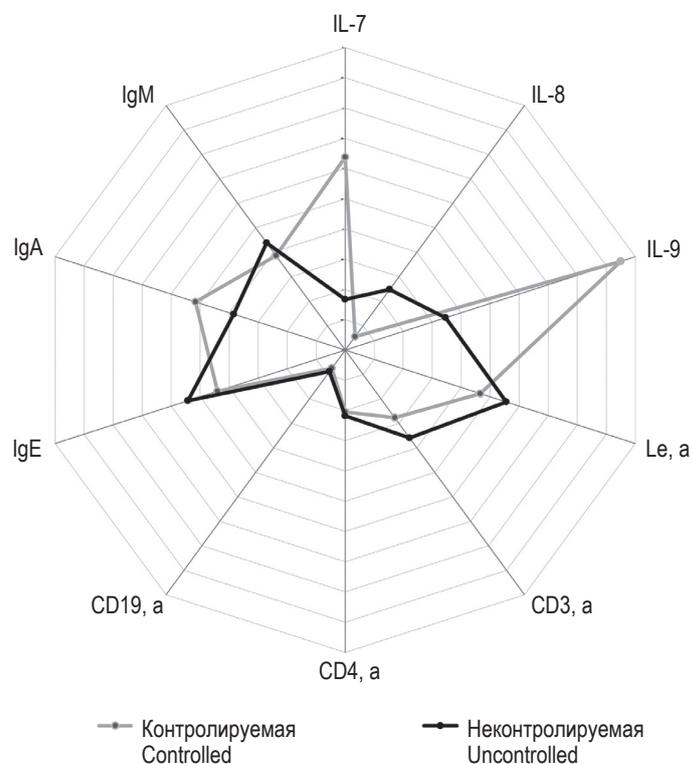
TABLE 3. INDICATORS OF HUMORAL IMMUNITY IN CHILDREN WITH CONTROLLED AND UNCONTROLLED ASTHMA

Показатели Indicators	Контролируемая Controlled n = 70	Неконтролируемая Uncontrolled n = 97	Достоверность (p) t-/U-критерий Reliability (p) t-/U-criterion
IgE, ME IgE, IU	220,6±20,1	271,5±26,7	0,047
IgA, г/л IgA, g/L	2,58±0,14	1,92±0,13	0,049
IgM, г/л IgM, g/L	1,93±0,10	2,19±0,09	0,043
IgG, г/л IgG, g/L	16,50±1,01	17,30±0,80	0,55
ЦИК, у. е. CIC, c. u.	59,00±5,49	57,60±5,89	0,86

**ТАБЛИЦА 4. ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙТРОФИЛЬНОГО ФАГОЦИТОЗА У ДЕТЕЙ С КОНТРОЛИРУЕМОЙ И НЕКОНТРОЛИРУЕМОЙ БА**

TABLE 4. INDICATORS OF NEUTROPHILIC PHAGOCYTOSIS IN CHILDREN WITH CONTROLLED AND UNCONTROLLED ASTHMA

Показатели фагоцитоза Indicators of phagocytosis	Контролируемая Controlled n = 70	Неконтролируемая Uncontrolled n = 97	Достоверность (p) t-/U-критерий Reliability (p) t-/U-criterion
ФАН сп., % FAN sp., %	75,90±2,89	80,50±1,82	0,16
ФАН ст., % FAN st., %	82,10±2,96	87,10±1,27	0,10
ФР ФАН, % FR FAN, %	6,26±1,43	6,58±1,16	0,86
ФЧ сп., ед. FN sp., un.	5,44±0,55	5,57±0,30	0,82
ФЧ ст., ед. FN st. un.	6,24±0,38	6,91±0,56	0,35
ФР ФЧ, ед. FR FN, un.	0,80±0,56	1,33±0,52	0,49
НСТ сп., % NBT sp., %	25,50±2,57	29,40±3,40	0,38
НСТ ст., % NBT st., %	53,40±3,56	56,50±2,95	0,34
ФР НСТ, % FR NBT, %	27,90±3,76	25,90±4,38	0,7



**Рисунок 1. Достоверно различимые показатели иммунного статуса при БА в зависимости от контроля заболевания**

Figure 1. Reliably distinguishable indicators of the immune status in AD depending on the disease control

руемой БА отмечается достоверная разница по ряду показателей (рис. 1).

В группе с неконтролируемой астмой отмечалось снижение уровня IL-7, IL-9 и рост IL-8, также отмечался более высокий уровень В-лимфоцитов, IgE и М и более низкий – IgA, подобные изменения, но менее выраженные, ранее выявлялись при сравнении пациентов с БА и условно здоровых, а также легкого и тяжелого течения БА [10, 14, 15].

Обращает на себя внимание то, что большее влияние на контроль заболевания БА оказывают не цитокины атопии, отвечающие за сам факт атопического воспаления, а цитокины общего воспаления, такие как IL-7, IL-8, IL-9, регулирующие выраженность воспаления вообще, особенно интересна роль IL-8 как цитокина хемотаксиса гранулоцитов, регулирующего местное воспаление.

## Список литературы / References

1. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма». Министерство здравоохранения Российской Федерации. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf). [Clinical recommendations "Bronchial asthma". Ministry of Health of the Russian Federation. [Electronic resource]. Access mode: [http://spulmo.ru/upload/kr\\_bronhastma\\_2019.pdf](http://spulmo.ru/upload/kr_bronhastma_2019.pdf).
2. Ляпина С.А., Федотова Г.Г. Реактивные изменения нейтрофилов при бронхолегочных заболеваниях // Современные проблемы науки и образования, 2018. № 6. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28285>. [Lyapina S.A., Fedotova G.G. Reactive changes of neutrophils in bronchopulmonary diseases. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education. Surgery*, 2018, no. 6. [Electronic resource]. Access mode: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28285>.
3. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии // РМЖ. Медицинское обозрение, 2021. Т. 5, № 1. С. 32-37. [Simbirtsev A.S. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*, 2021, Vol. 5, no. 1, pp. 32-37.
4. Bradding P., Roberts J.A., Britten K.M. Interleukin-4, -5, and -6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1994, Vol. 10, pp. 471-480.
5. Branchett W., Lloyd C. Regulatory cytokine function in the respiratory tract. *Mucosal Immunol.*, 2019, Vol. 12, no. 3, pp. 589-600.
6. Brightling C., Berry M., Amrani Y. Targeting TNF-alpha: a novel therapeutic approach for asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 121, no. 1, pp. 5-12.
7. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Negrutka K.V. The functional status of neutrophils in patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma with chronic obstructive pulmonary disease, and community-acquired pneumonia. *J. Lung Pulm. Respir. Res.*, 2018, Vol. 5, no. 2, pp. 51-63.
8. Hossny E.M., El-Sayed S.S., El-Hadidi E.S., Moussa S.R. Serum interleukin-18 expression in children with bronchial asthma. *World Allergy Organ J.*, 2009, Vol. 2, no. 5, pp. 63-68.
9. Inal A., Musabak U., Sengul A. Serum interleukin-7 levels in patients with allergic asthma keskin goksal. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2006, Vol. 117, no. 2, pp. 567-569.
10. Kim W.-J., Choi I.S., Kim C.S., Lee J.-H., Kang H.-W. Relationship between serum IgA level and allergy/asthma. *Korean J. Intern. Med.*, 2017, Vol. 32, no. 1, pp. 137-145.
11. Meyts I., Hellings P.W., Hens G. IL-12 contributes to allergen-induced airway inflammation in experimental asthma. *J. Immunol.*, 2006, 177, no. 9, pp. 6460-6470.
12. Mohamed S.F., Mohamed Abd-Elwahab F., Mohamed-Shokry D., Mohamed-Samy W. Relation between Interleukin 8 and Bronchial Asthma in Children. *Egypt. J. Hospital Med.*, 2021, Vol. 85, no. 2, pp. 3621-3623.
13. Nguyen-Thi-Dieu T., Le-Thi-Thu H., Duong-Quy S. The profile of leucocytes, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup> T cells, and cytokine concentrations in peripheral blood of children with acute asthma exacerbation. *J. Int. Med. Res.*, 2017, Vol. 45, no. 6, pp. 1658-1669.
14. Pascual M., Suzuki M., Isidoro-Garcia M. Epigenetic changes in B lymphocytes associated with house dust mite allergic asthma. *Epigenetics*, 2011, Vol. 6, no. 9, pp. 1131-1137.
15. Rahnema B., Hazhirkarzar B., Ghaffari S., Zamanlu M. Serum level of immunoglobulins in patients with respiratory allergic diseases. *Front. Immunol.*, 2013. Conference Abstract: 15<sup>th</sup> International Congress of Immunology (ICI). doi: 10.3389/conf.fimmu.2013.02.00588.
16. Sehra S., Yao W., Nguyen E. TH9 cells are required for tissue mast cell accumulation during allergic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 136, pp. 433-440.
17. Thomas P.S., Heywood G. Effects of inhaled tumour necrosis factor alpha in subjects with mild asthma. *Thorax*, 2002, Vol. 57, pp. 774-778.
18. Umetsu D.T., DeKruyff R.H. Interleukin-10 the missing link in asthma regulation? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1999, Vol. 21, pp. 562-563.

19. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in health and disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, no. 3, 649. doi: 10.3390/ijms20030649.
20. Yeon S., Halim L., Chandele A. IL-7 plays a critical role for the homeostasis of allergen-specific memory CD4 T cells in the lung and airways. *Sci. Rep.*, 2017, no.7, 11155. doi: 10.1038/s41598-017-11492-7.
21. Yokoyama A., Kohno N., Fujino S. Circulating interleukin-6 levels in patients with bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1995, Vol. 15, no. 5, pp. 1354-1358.
22. Yokoyama A., Kohno N., K. Sakai Circulating levels of soluble interleukin-6 receptor in patients with bronchial asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, Vol. 156, no. 5, pp. 1688-1691.

---

**Авторы:**

**Супрун Е.Н.** — к.м.н., старший научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии; врач — аллерголог-иммунолог, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания; доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет», г. Хабаровск, Россия

**Супрун С.В.** — д.м.н., главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, г. Хабаровск, Россия

**Козлов В.К.** — д.м.н., член-корр. РАН, главный научный сотрудник группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, г. Хабаровск, Россия

**Галянт О.И.** — к.м.н., старший научный сотрудник группы клинической иммунологии и эндокринологии лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, г. Хабаровск, Россия

**Евсеева Г.П.** — д.м.н., руководитель группы медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка лаборатории комплексных методов исследования бронхолегочной и перинатальной патологии, Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства — Хабаровский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания, г. Хабаровск, Россия

**Authors:**

**Suprun E.N.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology Research, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; Associate Professor of Department of Hospital and Faculty Pediatrics with a Course of Propaedeutic of Children's Diseases, Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russian Federation

**Suprun S.V.**, PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

**Kozlov V.K.**, PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Medical Sciences, Chief Research Associate of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

**Galyant O.I.**, PhD (Medicine), Senior Research Associate of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

**Evsееva G.P.**, PhD, MD (Medicine), Deputy Director on Scientific Work, Head of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Laboratory of Integral Methods of Bronchopulmonary and Perinatal Pathology, Research Institute of Maternity and Childhood Protection, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Khabarovsk, Russian Federation

---

Поступила 31.03.2024  
Отправлена на доработку 01.04.2024  
Принята к печати 02.04.2024

---

Received 31.03.2024  
Revision received 01.04.2024  
Accepted 02.04.2024