

## РОЛЬ CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup> Т-КЛЕТОК И ЦИТОКИНОВОГО ОТВЕТА В РЕГУЛЯЦИИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЁГКИХ

© 2019 г. Т. И. Виткина<sup>1</sup>, А. А. Лысак<sup>1,2\*</sup>, К. А. Сидлецкая<sup>1</sup>

\*E-mail: francium.ru@mail.ru

<sup>1</sup>Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения, Владивосток, Россия;

<sup>2</sup>Дальневосточный федеральный университет, Владивосток, Россия

Поступила: 27.02.2019. Принята: 14.03.2019

Механизмы регуляции системного воспалительного процесса при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) недостаточно изучены. Цель – установить особенности иммуносупрессивных реакций у пациентов с ХОБЛ. В исследование были включены 112 пациентов с ХОБЛ легкой, средней и тяжелой степени тяжести стабильного течения и 32 здоровых добровольца. Уровни цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) и количество Т-регуляторных клеток (Treg) определяли с помощью проточной цитометрии. Установлено снижение количества Treg при ХОБЛ тяжелой степени тяжести. Механизмом этого процесса может являться их конкурентное взаимодействие с Т-хелперами (Th) 17 типа, которое опосредованно действием IL-6. В конечном итоге это способствует нарушению Th17/Treg баланса и переключению Th1 типа иммунного ответа на Th17, приводя к утяжелению течения ХОБЛ.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь лёгких, системное воспаление, Т-регуляторные клетки, цитокины

DOI: 10.31857/S102872210006449-8

**Адрес:** 690105, Владивосток, ул. Русская, д.73-г, Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения.

**E-mail:** francium.ru@mail.ru

**Авторы:**

**Виткина Т. И.**, д.б.н., проф., ведущий научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» – НИИМКВЛ, Владивосток, Россия;

**Лысак А. А.**, лаборант-исследователь лаборатории медицинской экологии и рекреационных ресурсов Владивостокского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» – НИИМКВЛ, Владивосток, Россия; студент биологического факультета Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия;

**Сидлецкая К. А.**, младший научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований Владивостокского филиала ФГБНУ «ДНЦ ФПД» – НИИМКВЛ, Владивосток, Россия.

По прогнозам экспертов хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) к 2020 г. займет 3-е место в структуре смертности от за-

болеваний. Характерной чертой ХОБЛ является развитие системного воспалительного ответа. Важную роль в контроле этого процесса играют цитокины и регуляторные Т-клетки (Treg) [1]. Механизмы этой регуляции при ХОБЛ до сих пор не детализованы.

**Цель** – выявить особенности формирования иммуносупрессивных реакций при системном воспалительном ответе у больных ХОБЛ.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование осуществлялось в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (пересмотр 2013 г.) с одобрения Этического комитета. На условиях добровольного информированного согласия в исследование были включены 112 пациентов с ХОБЛ легкой (36 чел.), средней (52 чел.) и тяжелой (24 чел.) степени тяжести стабильного течения, средний возраст которых составлял 57,5 $\pm$ 4,8 года. В контроль-

ную группу вошли 32 относительно здоровых человека, средний возраст:  $42,0 \pm 3,4$  года. Уровни IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  (пг/мл) в сыворотке крови и число Treg (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup>) (%) в цельной крови определяли методом проточной цитометрии («BDFACSCantoII», США). Обработка статистических данных проводилась с использованием программы «Statistica 6.0 для Windows». Результаты были представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей. Корреляционные связи между показателями оценивали с помощью коэффициента Спирмена (r). Различия между параметрами считались статистически значимыми при  $p < 0,001; 0,01; 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

У больных ХОБЛ легкой степени тяжести содержание Treg было повышено на 162% ( $p < 0,05$ ) по сравнению со здоровыми лицами. Выявлена положительная связь между количеством Treg и сывороточными концентрациями IL-2 ( $r = 0,68; p < 0,05$ ), IFN- $\gamma$  ( $r = 0,69; p < 0,05$ ), IL-17 ( $r = 0,77; p < 0,05$ ), TNF- $\alpha$  ( $r = 0,59; p < 0,05$ ) и IL-10 ( $r = 0,63; p < 0,05$ ). У больных ХОБЛ средней степени тяжести наблюдалось увеличение количества Treg на 625% ( $p < 0,01$ ) в сравнении с группой контроля, что сопровождалось наличием положительной корреляционной связи с концентрацией IL-2 в крови пациентов ( $r = 0,53; p < 0,05$ ). При ХОБЛ тяжелого течения происходило снижение числа Treg на 375% ( $p < 0,05$ ) относительно группы больных ХОБЛ средней степени тяжести. В сравнении с контролем этот показатель был повышен на 250% ( $p < 0,05$ ). Выявлена отрицательная корреляционная связь между системными уровнями IL-6 ( $r = -0,62; p < 0,05$ ), IL-17 ( $r = -0,73; p < 0,05$ ) и процентным содержанием Treg.

### ОБСУЖДЕНИЕ

При ХОБЛ легкой степени тяжести происходит увеличение числа циркулирующих Treg, ассоциированное с возрастанием сывороточного содержания IL-2, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , что свидетельствует об активации регуляторного T-клеточного звена на начальной стадии за-

болевания. При ХОБЛ средней степени тяжести происходит скачкообразное увеличение пула Treg наряду с ростом уровня IL-2, что может быть связано с усилением пролиферации этих клеток и конверсией CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в иммуносупрессивные клетки. ХОБЛ тяжелой степени тяжести характеризуется значительным снижением количества Treg в крови, что, вероятно, опосредовано увеличением уровня IL-6, действующего как ингибитор конверсии T-хелперов (Th) в иммуносупрессоры. Кроме того, усиленная продукция этого цитокина, являющегося ключевым фактором дифференцировки Th17 клеток, может привести к смене Th1 пути иммунного ответа на более патогенный Th17 путь [2, 3].

Таким образом, снижение количества Treg при прогрессировании ХОБЛ предположительно связано с их конкурентным взаимодействием с Th17-клетками, которое опосредованно действием IL-6. В конечном итоге это способствует нарушению Th17/Treg баланса и переключению Th1 типа иммунного ответа на Th17 тип, что приводит к нарушению регуляции системного воспаления при ХОБЛ и утяжелению течения патологии.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Chiappori A., Folli Ch., Balbi F., Caci E., Riccio A., Ferrari De L., Melioli G., Braido F., Walter G. CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup>CD127<sup>-</sup> regulatory T-cells in COPD: smoke and drugs effect. *World Allergy Organ J.* 2016; 9:5.
2. Ito J. T., Cervilha D. A. de B., Lourenço J. D., Gonçalves N. G., Volpini R. A., Caldini E. G., Landman G., Lin Ch. J., Teodoro W. P. R., Tibério I. de F. L. C., Martins M. de A., Lopes F. D. T. Qu. dos S. Th17/Treg imbalance in COPD progression: A temporal analysis using a CS-induced model. *PLoSOne.* 2019; 14(1), 1–19.
3. Калинина Е. П., Виткина Т. И., Кнышова В. В., Федосеева Е. А., Новгородцева Т. П., Гвозденко Т. А. Клинико-иммунологическое сопоставление при Th-зависимых механизмах иммунного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Медицинская иммунология.* 2018; 20(6): 855–864. [Kalinina E. P., Vitkina T. I., Knyshova V. V., Fedoseeva E. A., Novgorodtseva T. P., Gvozdenko T. A. Clinical and immunological comparison with Th-dependent mechanisms of the immune response in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Medical immunology.* 2018; 20(6): 855–864.]

**THE ROLE OF CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD127<sup>-</sup> T CELLS AND CYTOKINE  
RESPONSE IN THE REGULATION OF SYSTEMIC INFLAMMATION  
IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

© 2019 T. I. Vitkina<sup>1</sup>, A. A. Lysak<sup>1,2\*</sup>, K. A. Sidletskaya<sup>1</sup>

\*E-mail: francium.ru@mail.ru

<sup>1</sup>Vladivostok Branch of Federal State Budgetary Science Institution "Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration" – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, Russia;  
<sup>2</sup>Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia

**Received:** 27.02.2019. **Accepted:** 14.03.2019

The regulatory mechanisms of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are not well understood. The aim is to establish the features of immunosuppressive reactions in COPD patients. The study included 112 patients with stable mild-to-severe COPD and 32 healthy volunteers. Cytokine levels (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) and T-regulatory cell (Treg) number were determined using flow cytometry. A decrease in Treg number has been found in severe COPD. The mechanism of this process may be their competitive interaction with T helper (Th) 17 cells, which is mediated by IL-6 action. Ultimately, it contributes to Th17/Treg disbalance and the switching of Th1 immune response to Th17, leading to worsening COPD.

*Key words:* chronic obstructive pulmonary disease, systemic inflammation, T-regulatory cells, cytokines

**Authors:**

**Vitkina T. I.**, Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Biomedical Research of Vladivostok branch of FESCPR – IMCRT, Vladivostok, Russia;

**Lysak A. A.**, ✉ Assistant Researcher of the Laboratory of Medical Ecology and Recreational Resources of Vladivostok branch of FESCPR – IMCRT, Vladivostok, Russia; Student of the Biological Department of Far Eastern Federal University, Vladivostok, Russia. **E-mail:** francium.ru@mail.ru;

**Sidletskaya K. A.**, Junior Researcher of the Laboratory of Biomedical Research of Vladivostok branch of FESCPR – IMCRT, Vladivostok, Russia.