

*В. Ю. Корсик*

**УРОВЕНЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ИНТЕРФЕРОНА  $\gamma$   
И CXCL11 У КУРЯЩИХ И НЕКУРЯЩИХ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ  
ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

*Научный руководитель ассист. А. Г. Кадушкин*

*Кафедра биологической химии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

***Резюме.** В статье представлены результаты исследования уровня провоспалительных цитокинов интерферона  $\gamma$  и CXCL11 в плазме крови курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ. Проведена оценка взаимосвязи уровня этих цитокинов с количеством обострений и качеством жизни.*

***Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, цитокины, курение, качество жизни, обострения.*

***Resume.** The article presents the results of a study of proinflammatory cytokines interferon  $\gamma$  and CXCL11 in plasma of smokers and non-smokers with COPD. The relationship between concentration of these cytokines and the number of exacerbations, as well as quality of life was evaluated.*

***Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, cytokines, smoking, quality of life, exacerbations.*

**Актуальность.** Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. Распространенность ее во всем мире приближается к 10% среди лиц старше 40 лет. Ежегодно умирает около 3 млн. пациентов с ХОБЛ, причем, смертность от данного заболевания продолжает расти. По прогнозам ВОЗ, к 2020 году ХОБЛ войдет в первую тройку причин заболеваемости и смертности в мире [1].

Одной из главных проблем ХОБЛ являются трудности лечения. Ее терапия на современном этапе носит большей частью симптоматический характер и не позволяет замедлить прогрессирование заболевания. Поэтому продолжают изучать механизмы развития ХОБЛ [1].

При ХОБЛ характерно накопление макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов в легочной паренхиме и стенке дыхательных путей. Этим клеткам принадлежит ключевое значение в формировании деструктивных изменений легочной ткани. Межклеточные взаимодействия между ними и их функциональное состояние регулируют цитокины. Цитокины, как известно, относятся к группе гормоноподобных белков и пептидов. Они преимущественно синтезируются клетками иммунной системы и участвуют в формировании воспалительных реакций, в том числе, привлечении иммунокомпетентных клеток из кровотока в очаг воспаления в легких.

Внимание исследователей сконцентрировано на провоспалительных цитокинах, в частности, интерфероне  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и хемокине CXCL11. Однако данные об изменении их концентрации в крови при ХОБЛ противоречивы [2]. Нередко пациенты анализировались без учета фактора курения. Между тем, сообщают о молекулярно-клеточных особенностях развития этого заболевания у курящих и некурящих пациентов [3].

**Цель:** определить закономерности количественного изменения IFN- $\gamma$  и CXCL11 в плазме крови курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ, а также оценить их взаимосвязь с качеством жизни и частотой предшествующих обострений.

**Материалы и методы.** Обследованы 21 некурящий пациент с ХОБЛ, 20 курящих пациентов с ХОБЛ, 20 некурящих здоровых людей и 21 здоровый курильщик. К некурящим были отнесены люди, которые выкурили менее 100 сигарет за жизнь [4]. ХОБЛ у обследованных некурящих пациентов была обусловлена вдыханием производственных вредностей, а также перенесенными тяжелыми инфекционными заболеваниями дыхательных путей в раннем детстве и/или частыми острыми респираторными заболеваниями в зрелом возрасте. Все пациенты были обследованы в период стабильного течения ХОБЛ. Оценка функции внешнего дыхания осуществлялась по стандартной методике на аппарате SpiroUSB с использованием программного обеспечения Spida5 (Micro Medical Limited,

Великобритания) в соответствии с рекомендациями Американского торакального и Европейского респираторного сообществ.

Для оценки качества жизни пациентов с ХОБЛ использовали шкалу САТ (COPD Assessment Test, оценочный тест по ХОБЛ). В соответствии с результатами САТ-теста обследованные пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу вошли пациенты с количеством баллов по тесту  $\leq 20$ , что соответствовало незначительному и умеренному снижению качества жизни (КЖ) (n=21). Вторую группу составили пациенты с суммарным баллом  $>20$ , что отражало выраженное и резко выраженное снижение КЖ (n=16).

Подсчет количества обострений ХОБЛ в анамнезе проводили согласно классификации N.R. Anthonisen [5].

Венозную кровь у обследуемых пациентов забирали рано утром натощак в объеме 10 мл в пробирку, содержащую этилендиаминтетраацет калия в качестве антикоагулянта. Для получения плазмы образцы центрифугировали по истечении одного часа после забора крови (3000 об/мин, 15 мин). До анализа образцы хранили при температуре  $-75^{\circ}\text{C}$ . В плазме крови определяли концентрацию IFN- $\gamma$  и CXCL11 («Вектор-Бест», РФ; «R&D Systems», США) методом иммуноферментного анализа на иммуноферментом анализаторе «StatFax 3200» («Awareness Technology», США). Статистическую обработку проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica for Windows 10.0 методами непараметрической статистики. О взаимосвязи между показателями судили на основании расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали равным 5%.

**Результаты и обсуждение.** Уровень CXCL11 в периферической крови был значительно выше у некурящих пациентов с ХОБЛ, чем у здоровых некурящих людей. У курящих пациентов подобные изменения этого цитокина отсутствовали.

Концентрация IFN- $\gamma$ , как и в случае CXCL11, повышалась у некурящих пациентов с ХОБЛ по сравнению с некурящими здоровыми людьми, но существенно не различалась у курящих пациентов с ХОБЛ и здоровых курильщиков (таблица 1).

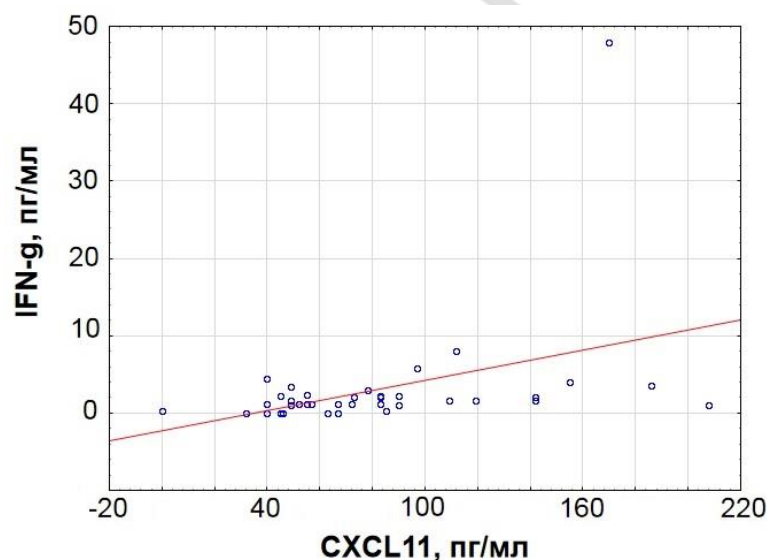
**Таблица 1.** Концентрация цитокинов в плазме крови курящих и некурящих пациентов с ХОБЛ

Цитокин	Некурящие		Курящие	
	ХОБЛ	Контроль	ХОБЛ	Контроль
IFN- $\gamma$ , пг/мл	2,0 (1,2-3,0)*	1,2 (0,15-1,8)	1,2 (0,15-2,2)	1,2 (0,3-2,2)
CXCL11, пг/мл	83,0 (55,0 -119,0)*	56,5 (44,0-71,0)	54,5 (45,5-84,0)	63,0 (49,0-128,0)

Примечание: данные представлены как медиана (25%-75%); \* -  $p < 0,05$  по сравнению со здоровыми некурящими людьми.

У мужчин и женщин, страдающих ХОБЛ, концентрация цитокинов была одинаковой, независимо от того, курили они или нет.

Обнаружена умеренная корреляционная связь между концентрацией IFN- $\gamma$  и CXCL11 в плазме крови в общей группе пациентов с ХОБЛ ( $R = 0,521$ ,  $p < 0,001$ ) (рисунок 1).



**Рисунок 1** – Корреляционная связь между концентрацией IFN- $\gamma$  и CXCL11

Полученные результаты демонстрируют значительно более высокую концентрацию IFN- $\gamma$  и CXCL11 в крови общей группы пациентов с ХОБЛ (без учета фактора курения) с выраженным и резко выраженным снижением КЖ, чем у пациентов с незначительным и умеренным снижением КЖ (таблица 2).

**Таблица 2.** Концентрация цитокинов в плазме крови пациентов с ХОБЛ в зависимости от результатов САТ

Цитокин	САТ $\leq 20$	САТ $> 20$	Уровень значимости, $p$
IFN- $\gamma$ , пг/мл	1,0 (0,0-1,6)	2,0 (1,4-3,3)	0,010
CXCL11, пг/мл	49,0 (45,0-83,0)	96,0 (70,0-142,0)	0,001

При проведении корреляционного анализа обнаруживается прямая корреляционная связь между результатом САТ и концентрацией IFN- $\gamma$  и CXCL11 в периферической крови пациентов с ХОБЛ (независимо от статуса курения) ( $R = 0,410$ ,  $p = 0,01$  для IFN- $\gamma$ ,  $R = 0,454$ ,  $p = 0,005$  для CXCL11) (рисунок 2).

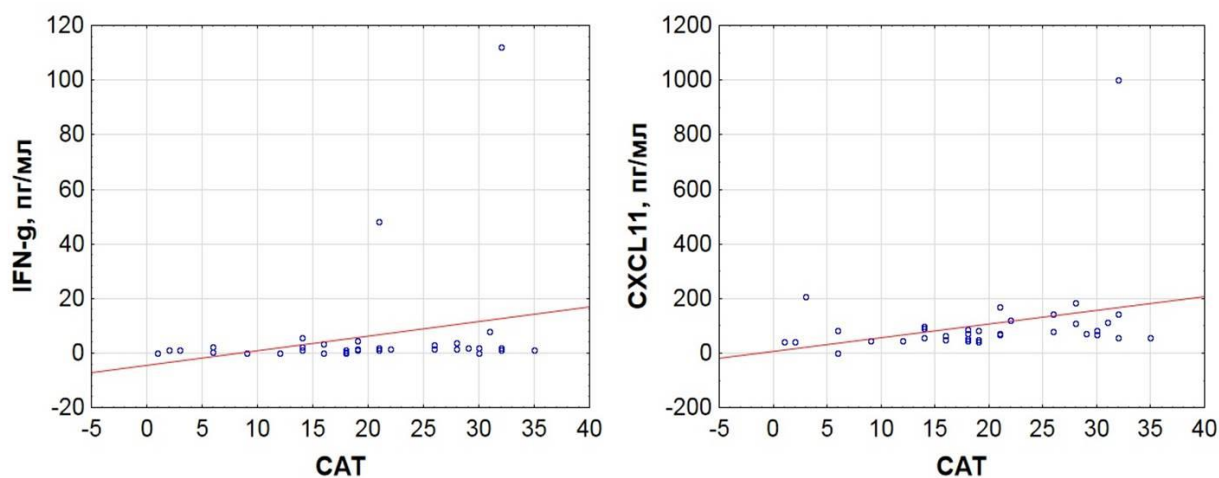


Рисунок 2 – Связь уровня IFN-γ и CXCL11 с результатом CAT

Аналогичные результаты были получены при определении корреляционной связи между частотой обострений у пациентов с ХОБЛ за предшествующие забору крови 12 месяцев и концентрацией этих цитокинов ( $R = 0,537$ ,  $p < 0,001$  для IFN-γ;  $R = 0,417$ ,  $p = 0,01$  для CXCL11) (рисунок 3).

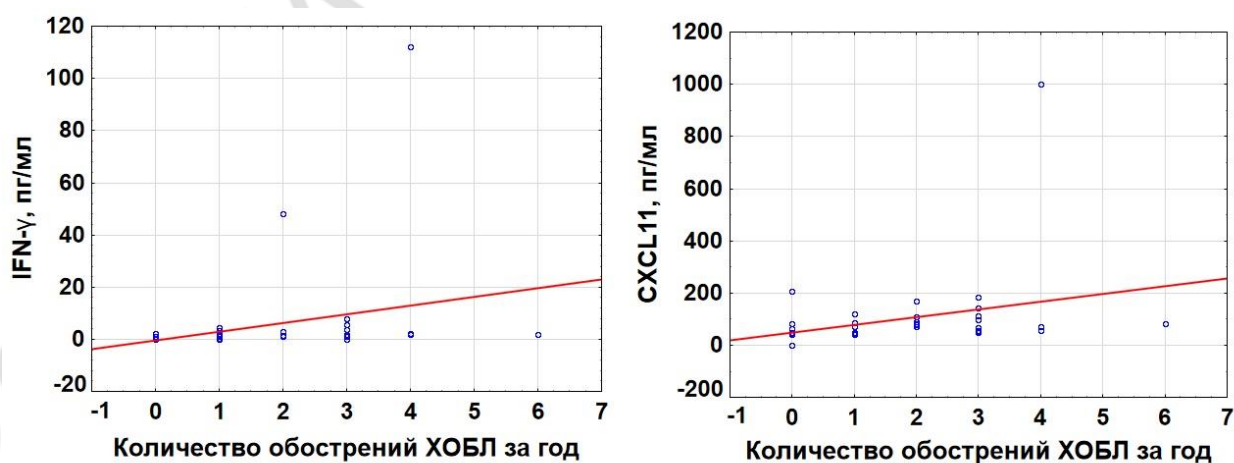


Рисунок 3 – Связь между частотой обострений ХОБЛ и концентрацией исследуемых цитокинов

#### Выводы:

1. Только у некурящих пациентов имеет место более высокий уровень IFN-γ и CXCL11.
2. У пациентов, страдающих ХОБЛ, выявлена положительная корреляционная связь уровня IFN-γ и CXCL11 с количеством предшествующих обострений.
3. У пациентов с выраженным и резко выраженным снижением качества жизни концентрация IFN-γ и CXCL11 существенно выше, чем у пациентов с ХОБЛ с незначительным и умеренным снижением качества жизни.

*V. Y. Korsik*

**LEVEL OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES INTERFERON  $\gamma$  AND CXCL11 IN PLASMA OF SMOKERS AND NON-SMOKERS WITH COPD**

*Tutor Assistant A.H. Kadushkin*

*Department of Biological chemistry,  
Belarusian State Medical University, Minsk*

**Литература**

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011.
2. Smoking status and tumor necrosis factor-alpha mediated systemic inflammation in COPD patients / Tanni S.E., Pelegriano N.R., Angeleli A.Y. et al. // J. Inflamm.- 2010. - №7. –P. 29.
3. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study/ Garcia-Rio F., Miravittles M., Soriano J.B. et al.// Respir. Res. – 2010. - №11. - P. 63.
4. World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic (2008): WHO, Geneva.
5. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / Anthonisen N.R., Manfreda J., Warren C.P. et al.// Ann. Intern. Med. – 1987. - № 106 (2). – P. 196–204.