

# ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ ЦИТОКИНОВЫХ РЕАКЦИЙ ФИБРОЗА У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ

[М. Г. Пустоветова, Ю. В. Чикинев, К. А. Пионтковская, Е. А. Дробязгин, Е. Н. Самсонова,  
Ю. В. Пахомова](#)

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ  
(г. Новосибирск)

*Цель исследования:* сравнить уровни интерлейкина-8 (IL-8) плазмы крови и молекулы интерцеллюлярной адгезии-1 (ICAM-1) в качестве биомаркеров прогрессирующего массивного фиброза у 38-ми пациентов. *Материалы и методы.* Плазма пациентов была измерена на содержание межклеточной молекулы адгезии-1 и IL-8. *Результаты.* Высокие уровни в сыворотке IL-8 и ICAM-1 имеют важное значение, как аттрактанты нейтрофилов и молекул адгезии, которые связаны со среднетяжелой хронической обструктивной болезнью легких с сопутствующей ишемической болезнью сердца, и эти результаты могут указывать на скрытые процессы прогрессирующего массивного фиброза.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, коморбидная патология сердечно-сосудистой системы, молекула интерцеллюлярной адгезии-1, интерлейкин-8, прогрессирующий массивный фиброз.

---

**Пустоветова Мария Геннадьевна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: patophysiology@mail.ru

**Чикинев Юрий Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной и детской хирургии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: chikinev@inbox.ru

**Пионтковская Кристина Анатольевна** — аспирант кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: kristinapiontkovskaya@gmail.com

**Дробязгин Евгений Александрович** — доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной и детской хирургии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: evgenyidrob@yandex.ru

**Самсонова Елена Николаевна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий

учебной частью кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», e-mail: elena-samsonova@mail.ru

**Пахомова Юлия Вячеславовна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 229-10-82, e-mail: pakhomova2000@rambler.ru

---

*Введение.* Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется как прогрессирующее фибротическое заболевание легочной ткани. Вдыхание сигаретного дыма и поллютантов провоцирует развитие легочной эмфиземы. При этом фибротические процессы, протекающие в легочной ткани, характеризуются активацией макрофагов и эндотелиальных клеток в легком. Фиброз — это состояние, характеризующееся альтерацией депозиции экстрацеллюлярного матрикса с аккумуляцией мезенхимальных клеток в качестве замещения нормальной ткани. Эта патология обычно разделяется на две группы: простые фибротические изменения, при которых воспалительные реакции остаются ограниченными, и прогрессирующий массивный фиброз (ПМФ), который характеризуется течением экстенсивной фибротической реакцией в легочной ткани. При обследовании таких пациентов с помощью рентгенографии, как правило, выявляются фибротические изменения в легочной ткани. В течение прошлого десятилетия предполагалось, что радикальное окисление и циркуляция цитокинов могут играть важную роль в прогрессировании ХОБЛ. Однако точные последовательные события, происходящие в легочной ткани, до сих пор остаются неизученными до конца. Стимулирование и адгезия воспалительных клеток, включая нейтрофилы и моноциты, играет важную роль в воспалении легочной ткани. Интерлейкин-8 (IL-8) был characterized как мощный фактор инициации воспалительных клеток. Экспозиция поллютантов приводит к увеличению молекул-1 (ICAM-1) уровней межклеточной адгезии в легочной ткани и сопровождается активной миграцией нейтрофилов в легкие [2]. Повышенная экспрессия ICAM-1 была ранее продемонстрирована в легких шахтеров, в частности, в эндотелиальных клетках, эпителии, и альвеолярных макрофагах [1].

Данные из различных исследований макрофагов и фибробластов предполагают, что увеличивается производство этих цитокинов после воздействия поллютантов, кристаллического кремния или угольной пыли. Тем не менее, было проведено только ограниченное число клинических исследований для проверки данной гипотезы [1, 8]. Эти отчеты свидетельствуют о важности понимания уровня цитокинов в плазме при фиброзных изменениях в легких, однако также в настоящий момент мы имеем немного данных о значимости и прогностической ценности определения уровня данных цитокинов в течении массивного легочного фиброза.

В этом исследовании мы изучили взаимосвязь между установленным диагнозом ХОБЛ средней и тяжелой степени (GOLD, 2014 В, С) с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения) и уровнем IL-8, ICAM-1 плазмы крови.

*Материалы и методы.* Исследован уровень содержания молекулы межклеточной адгезии-1 и IL-8 у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Комитет по этике утвердил дизайн настоящего исследования. Кроме того,

информированное согласие было подписано до включения пациента в исследование. Были включены 34 пациента с ишемической болезнью сердца и ХОБЛ В (классификация GOLD, 2014). Материал был взят в асептических условиях из лучевой артерии, сразу после сбора доставлялся в лабораторию при комнатной температуре, центрифугировался при 2800 об/мин. Плазма была измерена на содержание межклеточной молекулы адгезии-1 и IL-8. Статистическая значимость результатов оценивалась с помощью двухстороннего теста критерия суммы рангов *Уилкоксона для парной выборки*. Пороговый уровень значимости  $\alpha$  (альфа) был установлен на уровне 0,05. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ .

Объект исследования: плазма крови, полученная центрифугированием не менее 10 мин с ускорением 4000 G с последующим выполнением иммуноферментного анализа.

Были исключены 24 образца плазмы, так как имели более чем критичный уровень содержания цитокинов для печени или при нарушении функции почек, в том числе индексов аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, или гамма-глутамилтранспептидазы, азота мочевины крови или креатинина. Диагноз ХОБЛ был ранее установленным и подтвержден данными спирометрии (объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) менее 70 %, но не менее 30 % от должного).

*Результаты и их обсуждение.* Средние значения IL-8 ( $15,3 \pm 4,7$  пг/мл vs 0–10 пг/мл) был значительно выше, чем нормальные значения ( $P < 0,001$ ). Средние значения ICAM также значительно превышали нормальные значения ( $286,66 \pm 10,3$  нг/мл vs 59–229 нг/мл,  $P < 0,001$ ). Эти результаты показывают, что высокие уровни в сыворотке IL-8 и ICAM-1 имеют важное значение, как аттрактанты нейтрофилов и молекул адгезии, которые связаны со среднетяжелой ХОБЛ с сопутствующей ишемической болезнью сердца, и эти результаты могут указывать на скрытые процессы ПМФ.

ХОБЛ с коморбидной сердечно-сосудистой патологией характеризуется хроническим воспалением легочной ткани, которое ассоциировано с активацией макрофагально-эндотелиальной системы. Воздействие поллютантов и сигаретного дыма на легочную ткань приводит к активации макрофагов и воспалению легочной ткани. Индикаторы-цитокины для данного процесса в легочной ткани являются очень важным звеном в понимании механизма текущих процессов. Важно исследовать потенциальные и проспективные цитокины фибротических изменений в легочной ткани до развития в ней тяжелых необратимых изменений [4]. Легочный фиброз характеризуется необратимым накоплением соединительной ткани в интерстициальном пространстве легкого. Исследования на моделях животных и ткани человеческого легкого сформировали гипотезу о том, что иницирующей данного процесса может быть комбинация травмы легочной ткани и привлечения провоспалительных клеток [5]. Привлечение таких клеток, как моноциты, макрофаги и нейтрофилы, играет важную роль в воспалительных процессах в легком. Воспаление и его прогрессирование может зависеть от концентрации вещества-поллютанта и развиваться даже после прекращения его воздействия. Уровень цитокинов плазмы может повышаться при различных заболеваниях печени в ответ на воздействие алкоголя [6] и вируса гепатита [7]. Уровень многих воспалительных цитокинов в плазме крови может быть увеличен при этих состояниях. Таким образом, мы исключили из исследования пациентов, чьи показатели плазмы имели более высокие значения, чем референсные (почечно-печеночная дисфункция) [8].

IL-8 — это важный активатор и хемоаттрактант для нейтрофилов. Аккумуляция лейкоцитов в легочной ткани — это непосредственный индикатор легочного воспаления

[9].

ИЛ-8 является важным хемокином в воспалении легких, вызванном воздействием поллютантов [10]. Уровни IL-8 были повышены в супернатантах спонтанных или индуцированных пылью моноцитах [11]. Ранее было установлено, что сывороточные уровни IL-8 связаны с пневмокониозом угольных рабочих [3]. В этом исследовании средний уровень IL-8 было значительно выше в у исследуемой группы пациентов ( $P < 0,001$ ). Эти результаты показывают, что в сыворотке крови уровень IL-8 может служить в качестве биомаркера для присутствия как пневмокониоза, так и прогрессирующего массивного фиброза легких.

Иницирование и распространение фиброза в легочной ткани зависят от способности воспалительных клеток «прилипать» к стенкам сосудов и мигрировать через эндотелий. После стимуляции с помощью воспалительных медиаторов эндотелиальные клетки способны к экспрессии молекул адгезии лейкоцитов, таких как ICAM-1 [11, 12]. Другие типы клеток, включая эпителиальные клетки, фибробласты и макрофаги, в легочной ткани способны секретировать эти молекулы и участвовать в воспалительном процессе [14]. Ван и др. [15] сообщили, что экспрессия ICAM-1 клетками мокроты значительно увеличивалась у пациентов с пневмокониозом, и это может быть значимым для раннего обнаружения фибротических процессов в легочной ткани. В настоящем исследовании средний уровень ICAM-1 у пациентов исследованной группы был значительно выше, чем референсные значения ( $P = 0,001$ ). Хотя средние уровни ICAM-1 существенно не отличались, значит, уровень ICAM-1, как правило, выше, чем референсные значения. Эти результаты показывают, что в сыворотке крови ICAM-1 уровня может служить в качестве биомаркеров для присутствия прогрессирующего фиброза в легочной ткани.

Исследование имеет несколько ограничений. Оно не рассматривает вопрос прогрессирования фибротических процессов с использованием продольного исследования. Существует также отсутствие данных о сопутствующих факторах, таких как нейротрофический фактор (ко-фактор для IL-8) [18]. Хотя в сыворотке уровни IL-8 и ICAM-1 имеют тенденцию к увеличению в связи с наличием фибротического процесса в легких, IL-8 и ICAM-1 в плазме крови не являются специфическими для биомаркеров прогрессирующего легочного фиброза. Таким образом, они не являются наиболее чувствительными маркерами для раннего выявления прогрессирующего легочного фиброза.

В заключение, высокие сывороточные уровни IL-8 и ICAM-1 связаны с наличием НВП прогрессирующего легочного фиброза у пациентов с ХОБЛ и сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы. Будущие исследования будут необходимы, чтобы выяснить роль дополнительных цитокиновых профилей в продольных исследованиях.

*Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ молодым ученым (МД-3312.2014.7).*

#### *Список литературы*

1. Expression of leucocyte-endothelial adhesion molecules is limited to intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the lung of pneumoconiotic patients : role of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) / D. Vanh  e [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 1996. — Vol. 106. — P. 541-548.
2. Nario R. C. Silica exposure increases expression of pulmonary intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in C57Bl/6 mice / R. C. Nario, A. K. Hubbard // J. Toxicol. Environ. Health. — 1996. — Vol. 49. — P. 599-617.

3. Serum levels of interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in coal workers' pneumoconiosis : one-year follow-up study / J. S. Lee [et al.] // *Saf. Health. Work.* — 2010. — Vol. 1. — P. 69-79.
4. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis : a comprehensive review / M. Gulumian [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health. B Crit. Rev.* — 2006. — Vol. 9. — P. 357-395.
5. Increased production and immunohistochemical localization of transforming growth factor-beta in idiopathic pulmonary fibrosis / N. Khalil [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1991. — Vol. 5. — P. 155-162.
6. Alcohol (ethanol) inhibits IL-8 and TNF : role of the p38 pathway / S. Arbabi [et al.] // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162. — P. 7441-7445.
7. Missale G. Cytokine mediators in acute inflammation and chronic course of viral hepatitis / G. Missale, C. Ferrari, F. Fiaccadori // *Ann. Ital. Med. Int.* — 1995. — Vol. 10. — P. 14-18.
8. Production of inflammatory cytokines by peripheral blood monocytes in chronic alcoholism : relationship with ethanol intake and liver disease / F. J. Laso [et al.] // *Cytometry B Clin. Cytom.* — 2007. — Vol. 72. — P. 408-415.
9. Bittleman D. B. Interleukin-8 mediates interleukin-1 alpha-induced neutrophil transcellular migration / D. B. Bittleman, T. B. Casale // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1995. — Vol. 13. — P. 323-329.
10. Human alveolar macrophage gene expression of interleukin-8 by tumor necrosis factor- $\alpha$ , lipopolysaccharide, and interleukin-1 $\beta$  / R. M. Strieter [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1990. — Vol. 2. — P. 321-326.
11. Potential biomarker of coal workers' pneumoconiosis / K. A. Kim [et al.] // *Toxicol. Lett.* — 1999. — Vol. 108. — P. 297-302.
12. Osborn L. Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation / L. Osborn // *Cell.* — 1990. — Vol. 62. — P. 3-6.
13. Endothelial leukocyte adhesion molecule 1 : an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins / M. P. Bevilacqua [et al.] // *Science.* — 1989. — Vol. 243. — P. 1160-1165.
14. ICAM-1 and integrin expression on isolated human alveolar type II pneumocytes / J. Guzman [et al.] // *Eur Respir J.* — 1994. — Vol. 7. — P. 736-739.
15. The surface biomarkers of sputum cells in coal mine workers and patients with pneumoconiosis / G. Z. Wang [et al.] // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* — 2011. — Vol. 29. — P. 837-840.
16. Macrophage inflammatory proteins 1 and 2 : expression by rat alveolar macrophages, fibroblasts, and epithelial cells and in rat lung after mineral dust exposure / K. E. Driscoll [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 1993. — Vol. 8. — P. 311-318.
17. Changes of cell factor in bronchoalveolar lavage fluid in rats exposed to silica / W. Zhang [et al.] // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* — 2013. — Vol. 31. — P. 801-805.
18. Langford D. Role of trophic factors on neuroimmunity in neurodegenerative infectious diseases / D. Langford, E. Masliah // *J. Neurovirol.* — 2002. — Vol. 8. — P. 625-638.

# ASSESSMENT OF INTENSITY OF CYTOKINE REACTIONS OF FIBROSIS AT COMORBIDE PATIENTS WITH COPD

[M. G. Pustovetova, Y. V. Chikinev, K. A. Piontkovskaya, E. A. Drobyazgin, E. N. Samsonova, J. V. Pakhomova](#)

*SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health» (Novosibirsk)*

*The objective of research:* to compare interleukin-8 (IL-8) levels of blood plasma and molecule of intercellular adhesion-1 (ICAM-1) as biomarkers of progressing massive fibrosis at 38 patients. *Materials and methods.* Plasma of patients was measured on the maintenance of intercellular molecule of adhesion-1 and IL-8. *Results.* High levels in IL-8 and ICAM-1 serum are important as these results can indicate attractants of neutrophils and molecules of adhesion that are connected to a medium-weight chronic obstructive pulmonary disease with accompanying coronary heart disease, and hidden processes of the progressing massive fibrosis.

**Keywords:** chronic obstructive pulmonary disease, comorbide pathology of cardiovascular system, molecule of intercellular adhesion-1, interleukin-8, progressing massive fibrosis.

---

## About authors:

**Pustovetova Maria Gennadiyevna** — doctor of medical science, professor of pathological physiology and clinical pathophysiology chair, head of Central scientific research laboratory at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: [patophysiolog@mail.ru](mailto:patophysiolog@mail.ru)

**Chikinev Yuri Vladimirovich** — doctor of medical science, professor, head of chair of hospital and pediatric surgery at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: [chikinev@inbox.ru](mailto:chikinev@inbox.ru)

**Piontkovskaya Christina Anatolyevna** — post-graduate student of pathological physiology and clinical pathophysiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: [kristinapiontkovskaya@gmail.com](mailto:kristinapiontkovskaya@gmail.com)

**Drobyazgin Evgeny Alexandrovich** — candidate of medical science, assistant of chair of hospital and pediatric surgery at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: [evgenyidrob@inbox.ru](mailto:evgenyidrob@inbox.ru)

**Samsonova Elena Nikolaevna** — doctor of medical science, professor, head of the educational work of pathological physiology and clinical physiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», e-mail: [Elena-samsonova@mail.ru](mailto:Elena-samsonova@mail.ru)

**Pakhomova Julia Vyacheslavovna** — doctor of medical science, professor of pathological physiology and clinical pathophysiology chair at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University of Ministry of Health», office phone: 8 (383) 229-10-82, e-mail: [pakhomova2000@rambler.ru](mailto:pakhomova2000@rambler.ru)

## List of the Literature:

1. Expression of leucocyte-endothelial adhesion molecules is limited to intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the lung of pneumoconiotic patients : role of tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) / D. Vanh  e [et al.] // Clin. Exp. Immunol. — 1996. — Vol. 106. — P. 541-548.
2. Nario R. C. Silica exposure increases expression of pulmonary intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in C57Bl/6 mice / R. C. Nario, A. K. Hubbard // J. Toxicol. Environ. Health. — 1996. — Vol. 49. — P. 599-617.
3. Serum levels of interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in coal workers' pneumoconiosis : one-year follow-up study / J. S. Lee [et al.] // Saf. Health. Work. — 2010. — Vol. 1. — P. 69-79.
4. Mechanistically identified suitable biomarkers of exposure, effect, and susceptibility for silicosis and coal-worker's pneumoconiosis : a comprehensive review / M. Gulumian [et al.] // J. Toxicol. Environ. Health. B Crit. Rev. — 2006. — Vol. 9. — P. 357-395.
5. Increased production and immunohistochemical localization of transforming growth factor-beta in idiopathic pulmonary fibrosis / N. Khalil [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 1991. — Vol. 5. — P. 155-162.
6. Alcohol (ethanol) inhibits IL-8 and TNF : role of the p38 pathway / S. Arbabi [et al.] // J. Immunol. — 1999. — Vol. 162. — P. 7441-7445.
7. Missale G. Cytokine mediators in acute inflammation and chronic course of viral hepatitis / G. Missale, C. Ferrari, F. Fiaccadori // Ann. Ital. Med. Int. — 1995. — Vol. 10. — P. 14-18.
8. Production of inflammatory cytokines by peripheral blood monocytes in chronic alcoholism : relationship with ethanol intake and liver disease / F. J. Laso [et al.] // Cytometry B Clin. Cytom. — 2007. — Vol. 72. — P. 408-415.
9. Bittleman D. B. Interleukin-8 mediates interleukin-1 alpha-induced neutrophil transcellular migration / D. B. Bittleman, T. B. Casale // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 1995. — Vol. 13. — P. 323-329.
10. Human alveolar macrophage gene expression of interleukin-8 by tumor necrosis factor- $\alpha$ , lipopolysaccharide, and interleukin-1 $\beta$  / R. M. Strieter [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 1990. — Vol. 2. — P. 321-326.
11. Potential biomarker of coal workers' pneumoconiosis / K. A. Kim [et al.] // Toxicol. Lett. — 1999. — Vol. 108. — P. 297-302.
12. Osborn L. Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation / L. Osborn // Cell. — 1990. — Vol. 62. — P. 3-6.
13. Endothelial leukocyte adhesion molecule 1 : an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins / M. P. Bevilacqua [et al.] // Science. — 1989. — Vol. 243. — P. 1160-1165.
14. ICAM-1 and integrin expression on isolated human alveolar type II pneumocytes / J. Guzman [et al.] // Eur Respir J. — 1994. — Vol. 7. — P. 736-739.
15. The surface biomarkers of sputum cells in coal mine workers and patients with pneumoconiosis / G. Z. Wang [et al.] // Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. — 2011. — Vol. 29. — P. 837-840.
16. Macrophage inflammatory proteins 1 and 2 : expression by rat alveolar macrophages, fibroblasts, and epithelial cells and in rat lung after mineral dust exposure / K. E. Driscoll [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. — 1993. — Vol. 8. — P. 311-318.
17. Changes of cell factor in bronchoalveolar lavage fluid in rats exposed to silica / W. Zhang [et al.] // Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi. — 2013. — Vol. 31. — P. 801-805.

18. Langford D. Role of trophic factors on neuroimmunity in neurodegenerative infectious diseases / D. Langford, E. Masliah // J. Neurovirol. — 2002. — Vol. 8. — P. 625-638.