

ВЛИЯНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-20 НА СОСТОЯНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА И ТЯЖЕСТЬ АЛЬВЕОЛЯРНО-БРОНХИОЛЯРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ПНЕВМОНИЕЙ

© Бондарь С.С.¹, Терехов И.В.², Парфенюк В.К.³, Бондарь Н.В.⁴

¹ Калужская областная клиническая больница (КОКБ)

Россия, 248007, Калужская область, г. Калуга, ул. Вишневого, д. 1

² Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского (КГУ им. К.Э. Циолковского)

Россия, 248023, Калужская область, г. Калуга, ул. Степана Разина, д. 26

³ Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского (СГМУ им. В.И. Разумовского)

Россия, 410012, Саратовская область, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

⁴ Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева (ОГУ им. И.С. Тургенева)

Россия, 302026, Орловская область, г. Орел, ул. Комсомольская, д. 95

Цель исследования – оценка влияния ИЛ-20 на продукцию провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и эффекторных факторов воспаления, на тяжесть альвеолярно-бронхиолярной дисфункции у больных с внебольничной пневмонией.

Материалы и методы. Всего обследовано 60 пациентов обоего пола в возрасте от 18 до 45 лет с бактериальной внебольничной пневмонией в первые 3 суток заболевания, а также 15 практически здоровых лиц. Материалом исследования служила венозная кровь, в сыворотке которой определяли концентрацию ИЛ-1, 2, 4, 8, 10, 17А, 20, 28А, 33, ФНОα, ИФНγ, белка клеток Клара (БКК), сурфактантного белка D (СБ), простаглицина (Pgl2), sFAS, sFASL, лейкотриена D, тромбосана A2.

Результаты исследования. Развитие пневмонии сопровождалось повышением продукции исследованных медиаторов, более выраженным у больных с тяжелым течением заболевания.

Проведенный анализ показал, что повышение концентрации ИЛ-20 от минимального до максимального уровня сопровождается достоверным пропорциональным снижением концентрации ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-33, TA2, LTD4, Fas, FasL. Высокий уровень ИЛ-20 ассоциировался со снижением концентрации БКК и СБ. Также установлено, что высокий уровень ИЛ-20 был связан с повышенной продукцией Pgl2, ИФНγ, РАИЛ-1, ИЛ-17А, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-28А, ИЛ-10, SLPI.

Выводы. Результаты исследования указывают на важную регуляторную роль ИЛ-20, реализующуюся в том числе за счет регуляции продукции простаглицина и лейкотриенов. Кроме того, ИЛ-20 способствует ограничению продукции провоспалительных цитокинов, что, очевидно, определяет ограничение альвеолярно-бронхиолярной дисфункции у больных с пневмонией.

Ключевые слова: ИЛ-20; пневмония; воспаление; альвеолярная дисфункция; ОРДС; белок клеток Клара.

Бондарь Станислав Станиславович – врач терапевт, КОКБ, г. Калуга. ORCID iD: 0000-0003-2749-8366. E-mail: stos34@mail.ru

Терехов Игорь Владимирович – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней, КГУ им. К.Э. Циолковского, г. Калуга. ORCID iD: 0000-0002-6548-083X. E-mail: trft@mail.ru (автор, ответственный за переписку)

Парфенюк Владимир Корнеевич – д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры факультетской терапии, СГМУ им. В.И. Разумовского, г. Саратов. ORCID iD: 0000-0003-1329-4178. E-mail: parfenyuk0111@mail.ru

Бондарь Нелли Владимировна – канд. биол. наук, доцент, профессор кафедры безопасности жизнедеятельности в техно-сфере и защиты человека в чрезвычайных ситуациях, ОГУ им. И.С. Тургенева, г. Орел. ORCID iD: 0000-0001-7806-5320. E-mail: bon.nelli@yandex.ru

Цитокины играют важную роль в физиологии иммунокомпетентных клеток и регуляции иммунного ответа, участвуя в развитии разнообразных патологических состояний, связанных с воспалительным процессом [1]. Вместе с тем высокая продукция таких цитокинов, как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли-альфа (ФНОα) и ряда других, при развитии пневмонии ассоциирована с развитием тяжелой альвеолярно-эпителиальной дисфункции, проявляющейся острой дыхательной недостаточностью [2]. Гиперпродукция хемокинов, таких как ИЛ-8 и макрофагальный хемоаттрактивный

пептид-1 (MCP1), наблюдающаяся под влиянием вышеуказанных интерлейкинов, определяет миграцию в очаг воспаления эффекторов воспалительной реакции, в частности нейтрофилов и макрофагов, что приводит к дальнейшей эскалации воспаления и прогрессированию патологического процесса, увеличению объема инфильтрации легких, появлению очагов деструкции. При этом повреждающее действие провоспалительных цитокинов определяется их стимулирующим влиянием на клеточную цитотоксичность, а также продукцию активных форм кислорода, протеолитических ферментов, акти-

вацию процессов апоптоза и пироптоза. Развитие патологических изменений внутренних органов также связано с активацией тромбоцитов, усилением агрегации их к эндотелию и внутрисосудистым тромбообразованием [3].

В свою очередь отдельные цитокины, такие как ИЛ-10 и рецепторный антагонист интерлейкина-1 (РАИЛ-1), обладают противовоспалительным действием, ограничивают продукцию провоспалительных цитокинов или их влияние на клетки [4]. При этом снижение цитокиновой продукции и ограничение их влияния на клетки сопровождается улучшением функционального состояния организма, восстановлением альвеолярного газообмена, ассоциируясь с благоприятным исходом заболевания [5, 6]. К цитокинам, обладающим противовоспалительным действием, также может быть отнесен ИЛ-20, являющийся одним из членов семейства цитокинов ИЛ-10, формируя подсемейство, членами которого являются ИЛ-19, ИЛ-22, ИЛ-24 и ИЛ-26 [1, 7]. Источником ИЛ-20 являются активированные моноциты и кератиноциты, при этом цитокин, участвуя в регуляции пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток, включая клетки альвеолярного эпителия, способствует регенерации эпителия и репарации его повреждений. При этом, как показали результаты исследований, ИЛ-20 способствует ограничению провоспалительной активности нейтрофилов, а активация рецепторного комплекса ИЛ-20, включающего субъединицу IL-20RB, способствует ограничению продукции клетками провоспалительных цитокинов, в частности MCP1 и ИЛ-17A, а также миграции активированных $\gamma\delta$ Т-лимфоцитов в воспалительные очаги [7, 8]. Вместе с тем, активируя внутриклеточный сигнальный путь трансдукции, связанный с фактором STAT3, ИЛ-20 способен проявлять провоспалительное действие, стимулируя воспалительную реакцию в синовиальных клетках при ревматоидном артрите [9]. Таким образом, ИЛ-20 способен выступать в роли как провоспалительного, так и противовоспалительного цитокина, оказывая влияние преимущественно на эпителиальные клетки.

На основании вышеизложенного, учитывая потенциальную роль ИЛ-20 в регуляции функциональной активности альвеолярного эпителия, целью настоящего исследования явилось изучение особенностей его влияния на регуляцию воспалительного ответа и развитие альвеолярно-эпителиальной дисфункции у больных с внебольничной пневмонией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 60 больных обоего пола в возрасте 22-45 лет (средний возраст – $37 \pm 6,3$ года) с внебольничной пневмонией, поступившие в стационар на 1-3-и сутки заболевания. Из них больных с тяжелым течением пневмонии (ТВП) – 35, с нетяжелым течением (НВП) – 25 человек. Все больные с тяжелой пневмонией при поступлении госпитализировались в отделение реанимации и интенсивной терапии, с нетяжелым – в терапевтические или пульмонологические отделения круглосуточного стационара.

У 22 (36,7%) пациентов основной группы в образцах мокроты при их микробиологическом исследовании был выделен *S. pneumoniae*, в 10 (16,7%) случаях – *K. pneumoniae*, в 5 (8,3%) случаях – *S. aureus*, у одного (1,7%) – *E. coli*. У остальных пациентов возбудитель заболевания идентифицирован не был. Все пациенты основной группы в процессе лечения получали антибактериальную терапию. При нетяжелом течении пневмонии эмпирическая антибактериальная терапия включала назначение защищенных аминопенициллинов (амоксикаллин / клавулановая кислота, либо амоксициллин / сульбактам; при непереносимости назначали респираторные фторхинолоны – левофлоксацин). При тяжелом течении назначалась комбинированная антибактериальная терапия, включавшая цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) и респираторные фторхинолоны (левофлоксацин либо моксифлоксацин). Антибактериальная терапия корректировалась по результатам оценки чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам. По показаниям пациенты получали симптоматическую, респираторную и инфузионную терапию [14].

Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц из числа доноров крови в возрасте 18-44 лет. Клинико-лабораторная характеристика обследованных лиц представлена в таблице 1.

Выраженность (интенсивность) острого инфильтративного синдрома (ИИ) у обследованных пациентов оценивали с использованием условной шкалы. При этом нулю (0) баллов соответствовало отсутствие видимых инфильтративных изменений, 1 баллу соответствовали изменения по типу явлений полнокровия, 2 баллам – «малые формы» инфильтрации: малоинтенсивная очаговая, перибронхиальная, перивазальная, интерстициальная инфильтрация, 3 баллам – инфильтрация средней интенсивности: смешанного характера в пределах одного

Таблица 1

Table 1

Характеристика обследованных лиц

Medical and demographic characteristics of the examined persons

Характеристика Characteristics	НБП NSP (n = 35)	ТВП SP (n = 25)	Контрольная группа Control group (n = 15)
Возраст (лет), среднее значение (минимум, максимум) Age (years), mean (minimum, maximum)	26.7 (18 - 42)	31.5 (18 - 45)	27.0 (18 - 44)
Пол, n (%) Sex, n (%)			
Мужской Male	18 (51.4)	14 (56.0)	9 (60.0)
Женский Female	17 (48.6)	11 (44.0)	6 (40.0)
Сопутствующая патология, n (%) Comorbidities, n (%)			
Ожирение (ИМТ > 35 кг/м ²) Obesity (BMI > 35 kg/m ²)	3 (8.6)	4 (16.0)	1 (6.7)
Хронический бронхит Chronic bronchitis	3 (8.6)	5 (20.0)	2 (13.3)
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	2 (5.7)	4 (16.0)	1 (6.7)
Сахарный диабет Diabetes	1 (2.8)	3 (12.0)	-
Клинические симптомы, n (%) Clinical symptoms, n (%)			
Лихорадка более 38,5°C Fever more than 38.5°C	27 (77.1)	25 (100.0)	-
Кашель Cough	30 (85.7)	25 (100.0)	-
Боль в грудной клетке Chest pain	5 (14.3)	9 (36.0)	-
Одышка Dyspnea	7 (20.0)	22 (88.0)	-
Лабораторные показатели, n (%) Laboratory indicators, n (%)			
Лейкоцитоз > 12,0 × 10 ⁹ /л Leukocytosis > 12.0 × 10 ⁹ /l	30 (85.7)	23 (92.0)	-
СРБ > 50 мг/л CRP > 50 mg/l	11 (31.4)	24 (96.0)	-
Мочевина > 7 ммоль/л Urea > 7 mmol/l	3 (8.5)	10 (40.0)	-
ЛДГ > 300 мг/л LDH > 300 mg/l	3 (8.5)	17 (68.0)	-
Сатурация менее 90% Saturation less than 90%	4 (11.4)	22 (88.0)	-
Артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.) Arterial hypotension (systolic blood pressure less than 100 mm Hg)	2 (5.7)	8 (32.0)	-
Рентгенологические симптомы, n (%) X-ray symptoms, n (%)			
Альвеолярный тип инфильтрации Alveolar type of infiltration	7 (20.0)	22 (88.0)	-

Очаговый тип инфильтрации Focal type of infiltration	28 (80.0)	3 (12.0)	-
Одностороннее поражение в пределах 1-2 сегментов легкого Unilateral lesion within 1-2 lung segments	33 (94.2)	4 (16.0)	-
Полисегментарное поражение (более 2 сегментов легкого) Polysegmental lesion (more than 2 lung segments)	2 (5.8)	21 (84.0)	-
Двусторонняя локализация инфильтративных изменений Bilateral localization of infiltrative changes	3 (8.6)	17 (68.0)	-
Экссудативный плеврит Exudative pleurisy	1 (2.9)	4 (16.0)	-
Признаки деструкции Signs of destruction	0 (0.0)	3 (12.0)	

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; ЛДГ – лактатдегидрогеназа, СРБ – С-реактивный белок.

Note: NSP – non-severe community-acquired pneumonia; SP – severe community-acquired pneumonia; BMI – body mass index; BP – blood pressure; LDH – lactate dehydrogenase; CRP – C-reactive protein.

сегмента либо очаговая (в пределах 1-2 сегментов), 4 баллам – явления массивной высокоинтенсивной инфильтрации, сливного или смешанного характера объемом более одного сегмента либо очаговой инфильтрации в пределах доли легкого. Объем инфильтративных изменений (ОИ) оценивали по числу сегментов легкого, вовлеченных в патологический процесс.

Материалом для исследования гуморальных факторов служила венозная кровь, забиравшаяся в утренние часы из локтевой вены. В сыворотке крови основной и контрольной групп определяли концентрацию интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 β , 4, 8, 10, 17A, 20, 28, 33, фактора некроза опухоли-альфа (ФНО α), интерферона-гамма (ИФН γ), ингибитора секреторной пептидазы лейкоцитов (SLPI), сурфактантного белка D (СБ), белка клеток Клара (БКК), простаглицина (Pgl2), лейкотриена D (LTD), тромбосана A2 (TA2), растворимой формы FAS-рецептора и его лиганда – FASL.

При проведении ИФА использовали наборы реактивов Cusabio Biotech (КНР). Анализ проводили на анализаторе Personal LAB (Adaltis Italia S.p.A., Италия). Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 7.0 (StatSoft, США). Данные исследования представляли в виде среднего значения, 25 и 75 перцентилей и медианы (Me) выборки. Межгрупповые различия оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ рентгенологической картины показал, что у больных с тяжелым течением ВП объ-

ем поражения был в среднем в 2,1 ($p = 0,02$) раза больше, чем при нетяжелом течении. При этом следует отметить, что рентгенологически оцениваемая интенсивность инфильтрации при тяжелом течении заболевания была повышена на 20,6% ($p = 0,00013$).

Результаты оценки рентгенологических показателей представлены в табл. 1.

Указанные изменения при тяжелом течении заболевания ассоциировались с более высокой частотой двустороннего поражения, а также развитием экссудативного плеврита, что сопровождалось развитием выраженной гипоксемии.

Содержание исследованных гуморальных факторов в зависимости от тяжести заболевания представлено в табл. 2.

Проведенный анализ показал, что у пациентов с нетяжелым течением ВП в сравнении с практически здоровыми лицами отмечалось повышение продукции ИЛ-1 β в 13,0 раз ($p < 0,0001$), ИЛ-8 – в 2,7 раза ($p < 0,0001$), ФНО α – в 9,7 раза ($p < 0,0001$), РАИЛ-1 – в 2,4 раза ($p < 0,0001$), ИФН γ – в 3,1 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-4 – в 5,1 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-10 – в 2 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-17A – в 5,2 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-20 – в 3,8 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-28A – в 5,9 раза ($p < 0,00001$), ИЛ-33 в 2,9 ($p < 0,0001$), СБ – в 4,8 ($p < 0,0001$), БКК – в 2,6 раза ($p < 0,0001$), TA2 – в 16,2 раза ($p < 0,00001$), LTD4 – в 4,9 раза ($p < 0,0001$), Fas – в 2,9 раза ($p = 0,008$), SLPI – в 2 раза ($p < 0,0001$), FasL – на 14,5% ($p = 0,025$). Уровень простаглицина был снижен на 22,6% ($p = 0,05$). В свою очередь, у пациентов с ТВП в отличие от практически здоровых лиц отмечалось повышение продукции ИЛ-1 β – в 17,1 раза ($p < 0,0001$),

Таблица 2

Table 2

Рентгенологическая оценка инфильтративных изменений у обследованных больных

X-ray assessment of infiltrative changes in examined patients

Группы исследования Research groups	Интенсивность инфильтрации Infiltration intensity				Объем инфильтрации Volume of infiltration			
	x	25%	Me	75%	x	25%	Me	75%
Контрольная группа Control group	-	-	-	-	0	0	0	0
НВП NSP	2.88	3.0	3.0	3.0	1.4	1.0	1.5	2.0
ТВП SP	3.5	3.0	3.5	4.0	3.0	1.5	2.5	3.5

ИЛ-8 – в 3,1 раза ($p < 0,0001$), ФНО α – в 23 раза ($p < 0,0001$), РАИЛ-1 – в 3,3 раза ($p < 0,0001$), ИФН γ – в 3,1 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-4 – в 3,9 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-10 – в 4,5 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-17А – в 5,5 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-20 – в 5,5 раза ($p < 0,0001$), ИЛ-28А – в 4 раза ($p < 0,00001$), ИЛ-33 – в 4,1 раза ($p < 0,0001$), СБ – в 4,7 ($p < 0,0001$), БКК – в 5,8 раза ($p < 0,0001$), LTD4 – в 2,5 раза ($p = 0,002$), Fas – в 3,5 раза ($p < 0,0001$), Pgl2 – в 2,5 раза ($p < 0,0001$), SLPI – на 65,5% ($p = 0,013$), FasL – на 48,9% ($p = 0,011$), ТА2 – на 32,8% ($p = 0,033$). Таким образом, тяжелое течение ВП, в сравнении с нетяжелым, отличалось повышением продукции ФНО α в 2,4 раза ($p < 0,00001$), ИЛ-10 – в 2,1 раза ($p < 0,00001$), Pgl2 – в 3,3 раза ($p < 0,00001$). Также в указанной группе имело место повышение уровня ИЛ-1 β на 31,4% ($p = 0,018$), РАИЛ-1 – на 35,8% ($p < 0,00001$), ИЛ-33 – на 38,6% ($p < 0,00001$), ИЛ-8 – на 12,2% ($p = 0,02$), ТА2 – на 14,3% ($p = 0,053$), Fas – на 21,6% ($p = 0,014$), FasL – на 30,0% ($p = 0,026$), ИЛ-17А – на 4,6% ($p = 0,26$), ИЛ-20 – на 43,7% ($p = 0,03$). У таких больных уровень СБ был повышен в 1,44 раза ($p = 0,06$), а БКК – в 1,6 раза ($p = 0,043$). На этом фоне у пациентов с тяжелой ВП, в сравнении с нетяжелым течением заболевания, отмечалось снижение продукции ИФН γ на 33,9% ($p = 0,09$), ИЛ-4 – на 22,0% ($p = 0,001$), ИЛ-28А – на 31,9% ($p = 0,0001$), SLPI – на 16,3% ($p = 0,039$), LTD4 – на 49,1% ($p = 0,012$).

Сопоставляя характер различий рентгенологических симптомов с динамикой медианных значений концентраций исследованных гуморальных факторов у пациентов с тяжелым и нетяжелым течением заболевания, можно говорить о том, что продукция ФНО α и ИЛ-10 может быть ассоциирована с распространенностью поражения легких, в частности числом его сегментов, вовлеченных в патологический процесс. В свою очередь, уровень ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-4 и БКК может быть связан с интенсивностью, т.е. выраженностью инфильтративных изменений [5, 6].

Исследование содержания в сыворотке ИЛ-20 показало, что у больных ВП средний уровень цитокина составил 5,8 нг/мл. Концентрация, соответствовавшая 1 и 4 квартилям выборочной совокупности, составила 5,1 и 6,6 нг/мл при величине медианы выборки 5,3 нг/мл. Таким образом, результаты анализа позволили сформировать две группы исследования: с условно низким (подгруппа 1) и высоким (подгруппа 2) уровнем концентрации ИЛ-20. При этом в первую группу ($n=16$) были включены образцы сыворотки пациентов с концентрацией в них исследуемого фактора менее 5,1 пг/мл, во вторую ($n=24$) – образцы с уровнем ИЛ-20 от 5,1 пг/мл до 6,6 пг/мл, в третью подгруппу – с уровнем ИЛ-20 более 6,6 пг/мл. Результаты анализа уровня исследованных факторов в зависимости от сывороточной концентрации ИЛ-20 представлены в таблице 3.

Проведенный анализ свидетельствует о том, что высокая продукция ИЛ-20 в сравнении с низким ее уровнем сопровождается повышением продукции Pgl2 на 118,9% ($p = 0,0002$), ИФН γ – на 157% ($p = 0,0001$), РАИЛ-1 – на 50,5% ($p = 0,0001$), ИЛ-17А – на 87,2% ($p < 0,0001$), ИЛ-8 – на 37,7% ($p = 0,007$), ИЛ-4 – на 27,2% ($p = 0,0061$), ИЛ-28А – на 36,0% ($p = 0,016$), ИЛ-10 – на 16,1% ($p = 0,07$), SLPI – на 18,9% ($p = 0,07$). На этом фоне отмечалось снижение продукции ИЛ-1 на 22,9% ($p = 0,025$), ФНО α – на 37,2% ($p = 0,0023$), ИЛ-33 – на 25,6% ($p = 0,019$), ТА2 – на 13,5% ($p = 0,005$), LTD4 – на 72,7% ($p = 0,0003$), Fas – на 18,6% ($p = 0,2$), FasL – на 41,1% ($p = 0,041$). Также высокий уровень ИЛ-20 ассоциировался со снижением концентрации БКК на 50% ($p = 0,002$), а СБ – на 14,9% ($p = 0,03$).

Увеличение продукции ИЛ-20 от минимального к среднему значению сопровождалось повышением продукции ИФН γ на 36,9% ($p = 0,005$), дальнейшее повышение продукции ИЛ-20 от среднего до высокого уровня ассоциировалось также с дальнейшим повышением уровня ИФН γ на 87,8% ($p < 0,0001$). Соответствующая

Таблица 3

Table 3

Уровень исследованных факторов в зависимости от тяжести заболевания

The level of the studied factors depending on the severity of the disease

Исследуемые факторы Researched factors	Группа контроля Control group		НВП NSP		ТВП SP	
	x	Me (25; 75%)	x	Me (25; 75%)	x	Me (25; 75%)
ИЛ-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/ml	35.0	28.3 (11.4; 45.3)	352.9	322.6 (235.3; 452.6)	669.5	567.8 (536.6; 874.7)
ИЛ-8, пг/мл IL-8, pg/ml	2.7	2.2 (1.8; 3.4)	6.0	6.3 (5.0; 7.2)	7.2	7.3 (6.6; 8.2)
ФНО α , пг/мл TNF α , pg/ml	15.1	14.2 (11.8; 16.2)	107.0	111.5 (71.6; 142.3)	306.6	277.2 (235.3; 368.8)
РАИЛ-1, пг/мл IL-1RA, pg/ml	478.8	462.8 (412.3; 478.4)	843.8	856.3 (543.6; 996.5)	1595.3	1614.4 (1537.6; 1715.8)
ИНФ γ , пг/мл INF γ , pg/ml	2.2	2.6 (1.2; 2.0)	7.98	7.5 (5.2; 10.4)	7.2	6.8 (6.5; 8.2)
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	1.8	1.8 (1.0; 2.7)	7.3	7.7 (5.4; 9.3)	5.9	5.5 (5.3; 6.7)
ИЛ-10, пг/мл IL-10, pg/ml	20.5	20.2 (11.9; 25.5)	35.9	34.8 (29.5; 44.3)	97.3	88.9 (84.7; 114.7)
ИЛ-17A, пг/мл IL-17A, pg/ml	2.1	1.9 (1.4; 2.2)	7.5	7.0 (3.7; 9.6)	14.5	15.2 (11.0; 16.5)
ИЛ-20, пг/мл IL-20, pg/ml	1.1	1.0 (0.7; 1.3)	4.2	4.9 (1.7; 5.4)	6.0	6.6 (5.8; 6.7)
ИЛ-28A, пг/мл IL-28A, pg/ml	1.3	1.3 (0.9; 1.5)	4.9	5.1 (2.0; 7.7)	5.2	5.6 (3.8; 6.2)
ИЛ-33, пг/мл IL-33, pg/ml	1.5	1.3 (1.1; 1.7)	3.1	3.0 (1.6; 4.4)	6.6	6.4 (5.7; 7.5)
СБ, нг/мл SP-D, ng/ml	1.0	0.9 (0.7; 1.2)	3.3	3.2 (1.5; 4.6)	4.7	4.6 (4.4; 5.3)
БКК, нг/мл CCP, ng/ml	0.65	0.6 (0.58; 0.74)	2.4	2.3 (0.8; 3.6)	3.8	3.5 (3.3; 4.3)
SLPI, нг/мл SLPI, ng/ml	65.0	66.2 (57.7; 70.5)	128.5	127.3 (113.1; 152.5)	107.6	101.1 (95.3; 119.7)
PgI2, нг/мл PgI2, ng/ml	7.5	7.5 (6.5; 7.9)	7.98	7.5 (5.6; 8.9)	19.3	18.5 (16.9; 22.4)
ТА2, пг/мл TA2, pg/ml	145.3	145.5 (136.6; 152.5)	156.6	151.8 (142.6; 164.8)	194.4	4.8 (4.2; 5.5)
LTD4, нг/мл LTD4, ng/ml	1.0	1.0 (0.6; 1.5)	3.2	1.6 (1.2; 6.3)	2.7	1.9 (1.4; 4.6)
sFas, нг/мл sFas, ng/ml	1.36	1.5 (0.8; 1.7)	2.78	2.6 (1.6; 4.0)	4.5	4.3 (3.8; 5.4)
sFasL, нг/мл sFasL, ng/ml	1.3	1.6 (0.6; 1.9)	1.4	1.5 (0.9; 1.8)	1.7	1.5 (1.3; 2.3)

динамика продукции РАИЛ-1 составила 30,1% ($p = 0,012$) и 15,7% ($p = 0,044$), PgI2 – 78,1% ($p = 0,0001$) и 23,0% ($p = 0,005$), ИЛ-8 – 6,3% ($p = 0,09$) и 29,6% ($p = 0,005$), ИЛ-17A – 36,5% ($p = 0,0001$) и 37,2% ($p = 0,005$), ИЛ-28A – 11,7% ($p = 0,0001$) и 21,9% ($p = 0,005$) соответственно. На этом фоне отмечалось снижение продукции LTD4 на 38,5% ($p = 0,033$) и 55,7% ($p = 0,047$), Fas – на 0,5% ($p = 0,57$) и 18,2% ($p = 0,04$), FasL – на 18,2%

($p = 0,013$) и 28,0% ($p = 0,013$), ТА2 – на 4,1% ($p = 0,31$) и 9,9% ($p = 0,047$), СБ – на 14,3% ($p = 0,018$) и 0,7% ($p = 0,55$), БКК – на 9,8% ($p = 0,11$) и 44,6% ($p = 0,004$), ИЛ-1 β – на 6,5% ($p = 0,09$) и 17,5% ($p = 0,011$), ИЛ-33 – на 4,4% ($p = 0,15$) и 22,2% ($p = 0,015$) соответственно.

Кроме того, проведенный анализ показал, что повышение уровня ИЛ-20 от минимального до среднего сопровождалось увеличением про-

дукции ФНО α на 0,2% ($p = 0,98$), в то время как дальнейшее повышение концентрации ИЛ-20 ассоциировалось с выраженным снижением уровня ФНО α на 37,3% ($p = 0,04$). Также следует отметить, что повышение продукции ИЛ-20 от минимального до среднего уровня сопровождалось снижением продукции ИЛ-4 на 0,5% ($p = 0,47$), дальнейший рост продукции ИЛ-20 приводил к повышению концентрации ИЛ-4 на 27,8% ($p = 0,017$).

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи продукции ИЛ-20 с уровнем СБ и БКК показали, что рост уровня ИЛ-20 в целом сопровождается снижением продукции указанных факторов (табл. 4). При этом отмечается возрастание величины коэффициента корреляции между указанными факторами по мере повышения продукции ИЛ-20.

Проведенный анализ показал, что в первой подгруппе с низким уровнем ИЛ-20 отмечается слабая зависимость между уровнем как БКК, так и СБ с ИЛ-20, в то время как на фоне высокой продукции ИЛ-20 имеет место сильная отрицательная зависимость между его уровнем и концентрацией БКК и СБ.

Развитие пневмонии закономерно сопровождается повышением продукции всех исследованных факторов, в особенности цитокинов ответа острой фазы. Гуморальные проявления воспалительного процесса, в особенности продукция ИЛ-10, ФНО α , Pgl2, более выражены при тяжелом течении заболевания, ассоциированы с большей распространенностью инфильтративных изменений в легких. Напротив, у больных с ТВП отмечается дефицит противовоспалительных факторов, в частности протеина SLPI, что, очевидно, определяет более распространенный характер инфильтративных изменений у таких больных и их большую интенсивность.

При нетяжелом течении ВП характерно более существенное повышение уровня ИЛ-1 β , при тяжелом – ФНО α . Из цитокинов, участвующих в регуляции адаптивного иммунного ответа, у обследованных больных наиболее существенно повышалась продукция ИЛ-4, ИЛ-17А и ИЛ-20. Напротив, уровень первых двух цитокинов при развитии тяжелой пневмонии снижался. Очевидно, что данное обстоятельство связано со значительным повышением продукции у таких больных ИЛ-10. На фоне гиперпродукции цитокинов отмечавшийся рост уровня СБ и БКК указывал на развитие у таких пациентов альвеоларно-бронхиоларной дисфункции [10, 11].

Анализ продукции исследованных факторов в зависимости от исходного уровня ИЛ-20 показал, что минимальная продукция данного цито-

кина ассоциирована с высоким уровнем провоспалительных цитокинов – ФНО α и ИЛ-1 β , активацией цитотоксических клеток, на что указывало повышение уровня Fas, альвеоларно-бронхиоларной дисфункцией и тканевым воспалением, о чем свидетельствовало повышение уровня простаглицина, тромбосана и лейкотриена. Низкий уровень ИЛ-20 также был ассоциирован с относительно низкой продукцией ИЛ-17А, ИЛ-28А и ИФН γ , определяющих противомикробную защиту респираторного тракта. На этом фоне отмечался дефицит противовоспалительных факторов, в частности РАИЛ-1 и SLPI. Напротив, высокая продукция ИЛ-20 сочеталась с низким уровнем ФНО α , ИЛ-1 β , повышением продукции Pgl2, РАИЛ-1, ИЛ-33, ИФН γ , ИЛ-17А, ИЛ-28А. Рост продукции ИЛ-20 при этом сопровождался снижением уровня тромбосана А2, лейкотриена D4, маркера апоптоза – Fas и активации цитотоксических клеток FasL. Указанные изменения были связаны со снижением уровня БКК и СБ, свидетельствующим об уменьшении повреждения эпителиальных клеток респираторного тракта. Следует отметить, что изменение продукции ИЛ-20 от минимального до среднего и далее до максимального уровня сопровождалось пропорциональным изменением уровня ИЛ-1 β , ИЛ-8, ИЛ-28А, ИЛ-33, ИЛ-17А, ИФН γ , ТА2, LTD4, Fas, FasL, Pgl2, СБ, что указывает на существование функциональных связей между исследованными молекулярными регуляторами.

Учитывая характер динамики исследованных молекулярных маркеров, можно полагать, что ИЛ-20 вовлечен в регуляцию активности иммунокомпетентных клеток, включая моноциты, Т-регуляторные лимфоциты, Т-хелперы-17, а также Т-хелперы 1 типа [13–15]. При этом, например, повышение уровня ИЛ-20 от низкого до высокого сопровождается изменением соотношения концентрации ИФН γ /ИЛ-4 от 0,7 до 1,6, указывая на соответствующее повышение активности Т-хелперов 1 типа и снижение – Т-хелперов 2 типа. Наблюдающееся при этом снижение уровня СБ и БКК позволяет говорить об уменьшении степени альвеоларно-бронхиоларной дисфункции у таких больных. Возможным механизмом биологического действия ИЛ-20 может являться ограничение под его влиянием активности цитотоксических лимфоцитов, нейтрофилов, а также процессов апоптоза эпителиоцитов легких при повышении у таких больных активности Т-хелперов, в том числе Т-хелперов 2 типа и Т-хелперов-17. Указанные эффекты, очевидно, формируются за счет активации JAK/STAT сигнального пути, приводящей к фосфорилированию и транслокации в ядро факторов STAT1 и STAT3,

Таблица 4

Table 4

Уровень исследованных факторов в зависимости от концентрации ИЛ-20

The level of the studied factors depending on the concentration of IL-20

Исследуемые факторы Researched factors	Подгруппа 1 Subgroup 1		Подгруппа 2 Subgroup 2		Подгруппа 3 Subgroup 3	
	x	Me (25; 75%)	x	Me (25; 75%)	x	Me (25; 75%)
ИЛ-1 β , пг/мл IL-1 β , pg/ml	519.9	503.5 (448.3; 559.2)	486.2	453.8 (387.0; 558.5)	400.9	405.8 (326.7; 441.6)
ИЛ-8, пг/мл IL-8, pg/ml	7.0	6.6 (6.5; 7.8)	7.5	6.9 (6.3; 8.2)	9.7	8.9 (7.9; 11.2)
ФНО α , пг/мл TNF α , pg/ml	195.1	156.1 (142.5; 185.4)	195.5	155.8 (126.7; 235.3)	122.6	123.1 (119.6; 124.6)
РАИЛ-1, пг/мл IL-1RA, pg/ml	985.4	946.6 (870.4; 984.9)	1281.8	1329.7 (983.6; 1512.6)	1483.4	1469.8 (1376.5; 1566.2)
ИНФ γ , пг/мл INF γ , pg/ml	6.8	6.6 (6.5; 7.3)	9.3	6.6 (6.2; 15.9)	17.4	17.6 (17.3; 17.7)
ИЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	8.5	8.4 (8.0; 9.3)	8.5	8.3 (6.5; 10.4)	10.8	10.9 (10.1; 11.3)
ИЛ-10, пг/мл IL-10, pg/ml	42.9	42.7 (33.4; 46.3)	46.5	46.5 (37.5; 57.0)	49.8	49.8 (48.0; 53.7)
ИЛ-17A, пг/мл IL-17A, pg/ml	8.3	8.5 (8.0; 8.8)	11.3	9.9 (8.7; 13.2)	15.5	16.5 (13.0; 17.4)
ИЛ-20, пг/мл IL-20, pg/ml	4.7	4.8 (4.6; 4.9)	5.9	5.4 (5.2; 6.5)	8.1	8.0 (7.8; 8.3)
ИЛ-28A, пг/мл IL-28A, pg/ml	6.2	6.0 (5.5; 7.3)	6.9	7.0 (5.6; 8.3)	8.4	8.2 (8.0; 8.6)
ИЛ-33, пг/мл IL-33, pg/ml	5.0	4.7 (4.6; 5.5)	4.8	4.6 (4.2; 5.6)	3.8	3.8 (3.3; 4.1)
СБ, нг/мл SP-D, ng/ml	5.2	5.2 (4.6; 5.7)	4.5	4.5 (3.6; 5.4)	4.5	4.4 (4.1; 4.8)
БКК, нг/мл CCP, ng/ml	3.8	3.61 (3.5; 4.2)	3.4	3.57 (3.1; 4.2)	1.9	1.27 (0.7; 3.3)
SLPI, нг/мл SLPI, ng/ml	107.6	98.5 (92.3; 121.2)	123.8	123.1 (98.6; 145.7)	127.9	129.7 (103.4; 148.2)
PgI2, нг/мл PgI2, ng/ml	6.4	5.0 (4.6; 5.3)	11.3	13.0 (5.5; 15.8)	13.9	13.3 (12.5; 14.2)
ТА2, пг/мл TA2, pg/ml	177.2	168.8 (158.6; 190.6)	170.0	173.5 (153.3; 185.0)	153.2	149.1 (143.3; 155.7)
LTD4, нг/мл LTD4, ng/ml	6.8	6.8 (6.4; 7.5)	4.2	3.2 (1.6; 7.3)	1.9	1.6 (1.3; 1.8)
sFas, нг/мл sFas, ng/ml	4.4	4.4 (3.6; 5.3)	4.3	4.5 (4.1; 5.3)	3.6	3.7 (3.3; 4.1)
sFasL, нг/мл sFasL, ng/ml	1.9	2.2 (1.5; 2.3)	1.6	1.4 (1.2; 2.2)	1.1	0.8 (0.5; 1.6)

при связывании ИЛ-20 с рецепторными комплексами IL-20RA/IL-20RB и IL-22R/IL-20RB [7, 16]. Развитие конкретных биологических эффектов зависит от клеточного микроокружения и складывающихся при этом межклеточных взаимодействий, опосредуемых, в том числе, исследованными факторами. При этом модуляция функциональной активности указанного сигнального пути, сопровождающаяся актива-

цией протеина STAT3, приводит к экспрессии в эпителиоцитах стресс-лимитирующих факторов, ограничивающих процессы апоптоза и аутофагии, в частности протеинов BCL2. Наблюдающаяся зависимость биологического эффекта ИЛ-20 от его концентрации, очевидно, обусловлена различной плотностью экспрессии соответствующих рецепторов на клетках разных типов и локализаций [7, 17, 18].

Таблица 5

Table 5

Результаты корреляционного анализа маркеров альвеолярной дисфункции с уровнем ИЛ-20 в подгруппах

Results of correlation analysis of markers of alveolar dysfunction with IL-20 levels in subgroups

Подгруппа Subgroup	Исследуемые факторы Researched factors	
	БКК CCP	СБ SP-D
Подгруппа 1 Subgroup 1	-0.27 (p = 0.11)	-0.29 (p = 0.11)
Подгруппа 2 Subgroup 2	-0.46 (p = 0.06)	-0.61 (p = 0.033)
Подгруппа 3 Subgroup 3	-0.71 (p = 0.016)	-0.76 (p = 0.001)

Отмечающееся ограничение продукции ИЛ-1 β и ФНО α , проявляющееся в условиях высокой продукции ИЛ-20, свидетельствует об ограничении под его влиянием активации нейтрофилов и моноцитов, определяющимся, очевидно, усилением экспрессии супрессоров цитокиновой сигнализации, таких как SOCS3 и PIAS3 [19, 20]. Кроме того, противовоспалительное влияние ИЛ-20 может проявляться за счет интерференции активируемого им фактора STAT3 с другими регуляторами транскрипции провоспалительных цитокинов, такими, как NF-IL6, а также за счет фосфорилирования протеинкиназы ERK1/2 [21]. Влияние ИЛ-20 на состояние альвеолярных и бронхиолярных эпителиоцитов, проявляющееся при менее высоких концентрациях, свидетельствуя об их высокой чувствительности к нему, что, очевидно, определяется высокой экспрессией соответствующих рецепторов. При этом за счет ограничения повреждения альвеолоцитов и стимуляции их репарации под влиянием ИЛ-20 отмечается снижение выраженности респираторного дистресса, маркерами которого является уровень СБ и БКК [6, 22, 23].

Таким образом, в острую фазу бактериальной внебольничной пневмонии, сопровождающейся развитием альвеолярной дисфункции и выраженной иммуновоспалительной реакции, ИЛ-20 способствует ограничению провоспалительной активации за счет подавления продукции ключевых цитокинов ответа острой фазы – ИЛ-1 β и ФНО α . При этом на фоне высокой продукции ИЛ-20 поддерживается высокая активность адаптивного иммунного ответа респираторного тракта за счет продукции интерферона III типа и ИЛ-17A. Проявляющиеся эффекты ИЛ-20, очевидно, определяются его модулирующим влиянием на активность JAK/STAT/SOCS-и MAPK/SAPK-сигнального пути как в эпители-

альных, так и иммунокомпетентных клетках респираторного тракта [16, 24, 25]. Полученные результаты указывают на важную роль ИЛ-20 в регуляции инфекционно-воспалительного процесса при развитии внебольничной бактериальной пневмонии [8, 10, 26]. При этом данный цитокин может рассматриваться в качестве иммуномодулирующего фактора в аспекте регуляции воспалительного процесса в нижних отделах респираторного тракта и стимуляции процессов репарации и регенерации эпителиоцитов легких [10, 19, 26].

Таким образом, можно сделать следующие выводы:

1. Развитие клиничко-рентгенологических проявлений пневмонии ассоциировано в первую очередь с повышением продукции ИЛ-1 β , ФНО α , ИЛ-4, ИЛ-17A, СБ, ТА2, LTD4. На фоне тяжелого течения заболевания, характеризующегося увеличением объема инфильтративных изменений более чем в два раза, по сравнению с НВП, имело место выраженное повышение продукции ФНО α , ИЛ-10 и Pgl2. Кроме того, ТВП характеризовалась повышенным уровнем ИЛ-20, БКК и СБ, свидетельствующим о развитии альвеолярно-бронхиолярной дисфункции. На этом фоне у обследованных лиц имело место снижение продукции ИФН γ , ИЛ-4, ИЛ-28A и SLPI, указывающее на дисрегуляцию иммунного ответа респираторного тракта, ассоциированную с потребностью в проведении интенсивной терапии.

2. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о иммунорегулирующем влиянии ИЛ-20, проявляющимся снижением активности ответа острой фазы и поддержанием адаптивного иммунного ответа респираторного тракта, что сопровождается ослаблением лабораторных проявлений альвеолярной дисфунк-

ции у больных пневмонией с высоким уровнем данного цитокина.

3. ИЛ-20 может рассматриваться в качестве потенциального иммуномодулятора при тяжелых формах внебольничных пневмоний, ассоциированных с развитием острого респираторного дистресса, который сопровождался альвеолярной дисфункцией.

КОНФИЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Все пациенты и добровольцы, участвовавшие в исследовании, ставшим материалом для настоящей статьи, давали письменное добровольное информированное согласие. Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.). Протокол исследования был одобрен этической комиссией УЗ «Калужская областная клиническая больница», протокол № 2 от 18.02.2019 г.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: ООО «Издательство Фолиант», 2008; 552 с. [Ketlinskiy S.A., Simbirtsev A.S. *Cytokines*. Saint-Peterburg: LLO "Foliant", 2008. 552 p. (in Russ.)]
2. Zhang J., Tecson K.M., McCullough P.A. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(3):315–319. DOI: 10.31083/j.rcm.2020.03.126
3. Flori H., Sapru A., Quasney M.W., Gildengorin G., Curley M.A.Q., Matthay M.A., Dahmer M.K.; BALI and RESTORE Study Investigators et al. A prospective investigation of interleukin-8 levels in pediatric acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2019;23(1):128. DOI: 10.1186/s13054-019-2342-8
4. Jerkic M., Masterson C., Ormesher L., Gagnon S., Goyal S., Rabani R., Otulakowski G. et al. Overexpression of IL-10 Enhances the Efficacy of Human Umbilical-Cord-Derived Mesenchymal Stromal Cells in E. coli Pneumosepsis. *J Clin Med*. 2019;8(6):847. DOI: 10.3390/jcm8060847
5. Харламова О.С., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И., Воевода М.И. Сурфактантные белки А и D: роль в патогенезе внебольничной пневмонии и возможные прогностические перспективы. *Терапевтический архив*. 2020;92(3):109–115. [Kharlamova O.S., Nikolaev K.Yu., Ragino Yu.I., Voevoda M.I. Surfactant proteins A and D: role in the pathogenesis of community-acquired pneumonia and possible predictive perspectives. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(3):109–115 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000275. EDN: INIXUH
6. Пугач В.А., Тюнин М.А., Власов Т.Д., Ильинский Н.С., Гоголевский А.С., Чепур С.В. Биомаркеры острого респираторного дистресс-синдрома: проблемы и перспективы их применения. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2019;16(4):38–46. [Pugach V.A., Tyunin M.A., Vlasov T.D., Il'inskiy N.S., Gogolevskiy A.S., Chepur S.V. Biomarkers of acute respiratory distress syndrome: problems and prospects of their application. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019;16(4):38–46 (in Russ.)]. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-4-38-46. EDN: TLIFEB
7. Wegenka U.M. IL-20: biological functions mediated through two types of receptor complexes. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2010;21(5):353–363. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2010.08.001
8. Gough P., Ganesan S., Datta S.K. IL-20 Signaling in Activated Human Neutrophils Inhibits Neutrophil Migration and Function. *J Immunol*. 2017;198(11):4373–4382. DOI: 10.4049/jimmunol.1700253
9. Hsu Y.H., Li H.H., Hsieh M.Y., Liu M.F., Huang K.Y., Chin L.S., Chen P.C., Cheng H.H. et al. Function of interleukin-20 as a proinflammatory molecule in rheumatoid and experimental arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):2722–2733. DOI: 10.1002/art.22039
10. Burgoyne R.A., Fisher A.J., Borthwick L.A. The Role of Epithelial Damage in the Pulmonary Immune Response. *Cells*. 2021;10(10):2763. DOI: 10.3390/cells10102763
11. Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н., Шабанов А.К., Писарев В.М. Белок клеток Клара (Club cell protein) – новый диагностический кандидатный молекулярный биомаркер при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2014;10(6):6–14. [Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N., Shabanov A.K., Pisarev V.M. Clara cell protein (club cell protein) is a new diagnostic molecular candidate biomarker in nosocomial pneumonia. *General Reanimatology*. 2014;10(6):6–14 (in Russ.)]. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-6-6-14. EDN: TEGA OV
12. Gough P., Ganesan S., Datta S.K. IL-20 Signaling in Activated Human Neutrophils Inhibits Neutrophil Migration and Function. *J Immunol*. 2017;198(11):4373–4382. DOI: 10.4049/jimmunol.1700253
13. Ha H.L., Wang H., Claudio E., Tang W., Siebenlist U. IL-20-Receptor Signaling Delimits IL-17 Production in Psoriatic Inflammation. *J Invest Dermatol*. 2020;140(1):143–151.e3. DOI: 10.1016/j.jid.2019.06.127
14. Lv R., Zhao J., Lei M., Xiao D., Yu Y., Xie J. IL-33 Attenuates Sepsis by Inhibiting IL-17 Receptor Signaling through Upregulation of SOCS3. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42(5):1961–1972. DOI: 10.1159/000479836
15. Burmeister A.R., Johnson M.B., Marriott I. Murine astrocytes are responsive to the pro-inflammatory effects of IL-20. *Neurosci Lett*. 2019;708:134334. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134334

16. Uto-Konomi A., Miyauchi K., Ozaki N., Motomura Y., Suzuki Y., Yoshimura A., Suzuki S., Cua D. et al. Dysregulation of suppressor of cytokine signaling 3 in keratinocytes causes skin inflammation mediated by interleukin-20 receptor-related cytokines. *PLoS One*. 2012;7(7):e40343. DOI: 10.1371/journal.pone.0040343
17. Kolumam G., Wu X., Lee W.P., Hackney J.A., Zavala-Solorio J., Gandham V., Danilenko D.M., Arora P. et al. IL-22R Ligands IL-20, IL-22, and IL-24 Promote Wound Healing in Diabetic db/db Mice. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170639. DOI: 10.1371/journal.pone.0170639
18. Chen J., Caspi R.R., Chong W.P. IL-20 receptor cytokines in autoimmune diseases. *J Leukoc Biol*. 2018;104(5):953–959. DOI: 10.1002/JLB.MR1117-471R
19. Aarts J., Roeleveld D.M., Helsen M.M., Walgreen B., Vitters E.L., Kolls J., van de Loo F.A., van Lent P.L. et al. Systemic overexpression of interleukin-22 induces the negative immune-regulator SOCS3 and potentially reduces experimental arthritis in mice. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1974–1983. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa589
20. Gao Y., Zhao H., Wang P., Wang J., Zou L. The roles of SOCS3 and STAT3 in bacterial infection and inflammatory diseases. *Scand J Immunol*. 2018;88(6):e12727. DOI: 10.1111/sji.12727
21. Tsukada J., Yoshida Y., Kominato Y., Auron P.E. The CCAAT/enhancer (C/EBP) family of basic-leucine zipper (bZIP) transcription factors is a multifaceted highly-regulated system for gene regulation. *Cytokine*. 2011;54(1):6–19. DOI: 10.1016/j.cyto.2010.12.019
22. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Пащенко М.В. Эпителиальные клетки дыхательных путей как равноправные участники врожденного иммунитета и потенциальные мишени для иммуотропных средств. *Иммунология*. 2020;41(2):107–113. [Khaitov R.M., Pinegin B.V., Pashenkov M.V. Epithelial cells of the respiratory tract as equal participants of innate immunity and potential targets for immunotropic drugs. *Immunologiya*. 2020;41(2):107–113 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-2-107-113. EDN: YQOZRL
23. Dong C. Cytokine Regulation and Function in T Cells. *Annu Rev Immunol*. 2021;39:51–76. DOI: 10.1146/annurev-immunol-061020-053702
24. Бондарь С.С., Терехов И.В., Никифоров В.С. Взаимосвязи компонентов JAK/STAT- и MAPK/SAPK-сигнальных путей, а также NF-κB и содержания в мононуклеарных клетках цельной крови тиоредоксинредуктазы в постклиническую стадию внебольничной пневмонии. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):61–65. [Bondar S.S., Terekhov I.V., Nikiforov V.S. The relationship of JAK/STAT and MAPK/SAPK signaling pathways, NF-κB and content in the mononuclear cells of whole blood thioredoxins in the post-clinical stage of community-acquired pneumonia. *Consilium Medicum*. 2018;20(11):61–65. (in Russ.)]. DOI: 10.26442/20751753.2018.11.180091. EDN: YTBUPQ
25. Терехов И.В., Никифоров В.С., Бондарь С.С., Бондарь Н.В. Состояние RIG-I- и NF-κB-сигнальных путей в мононуклеарных клетках цельной крови практически здоровых лиц и реконвалесцентов пневмонии, подвергнутых митогенной стимуляции. *Гены и Клетки*. 2019;14(3):131–136. [Terekhov I.V., Nikiforov V.S., Bondar' S.S. Condition of RIG-I and NF-κB-signal pathways in mononuclear cells of whole blood of practically healthy people and convalescents of pneumonia affected by mitogenic stimulation. *Genes & cells*. 2019;14(3):131–136 (in Russ.)]. DOI: 10.23868/201906023. EDN: AOWMIK
26. Титова О.Н., Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Волчкова Е.В. Активация регенеративного потенциала легочной ткани при тяжелой внебольничной пневмонии. *PMЖ*. 2020;28(4):24–28. [Titova O.N., Kuzubova N.A., Lebedeva E.S., Volchkova E.V. Regeneration potential activation of lung tissue in severe community-acquired pneumonia. *RMJ*. 2020;28(4):24–28 (in Russ.)]. EDN: MTXIZA
27. Терехов И.В., Солодухин К.А., Никифоров В.С., Ицкович В.О., Шуленин В.С. Особенности биологического эффекта низкоинтенсивного СВЧ-облучения в условиях антигенной стимуляции мононуклеаров цельной крови. *Физиотерапевт*. 2013;(1):26–32. [Terekhov I.V. Solodukhin K.A., Nikiforov V.S. Features of the biological effect of low-intensity microwave irradiation in conditions of antigenic stimulation of mononuclear cells of whole blood. *Fizioterapevt*. 2013;(1):26–32 (in Russ.)]

Поступила в редакцию 27.03.2022

Подписана в печать 22.06.2022

Для цитирования: Бондарь С.С., Терехов И.В., Парфенюк В.К., Бондарь Н.В. Взаимосвязь альвеолярно-бронхиолярных нарушений с уровнем интерлейкина-20 у больных с внебольничной пневмонией. *Человек и его здоровье*. 2022;25(2):31–42. DOI: 10.21626/vestnik/2022-2/04

THE RELATIONSHIP OF ALVEOLAR-BRONCHIOLAR DISORDERS WITH THE LEVEL OF INTERLEUKIN-20 IN PATIENTS WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

© Bondar S.S.¹, Terekhov I.V.², Parfenyuk V.K.³, Bondar N.V.⁴

¹ Kaluga Regional Clinical Hospital (KRCH)

1, Vishnevsky St., Kaluga, Kaluga region, 248007, Russian Federation

² K.E. Tsiolkovsky Kaluga State University nam (K.E. Tsiolkovsky KSU)

26, Stepan Razin St., Kaluga, Kaluga region, 248023, Russian Federation

³ V.I. Razumovsky Saratov State Medical University (V.I. Razumovsky SSMU)

112, Bolshaya Kazachya St., Saratov, Saratov region, 410012, Russian Federation

⁴ I.S. Turgenev Orel State University (I.S. Turgenev OSU)

95, Komsomolskaya St., Orel, Orel region, 302026, Russian Federation

Objective: to study the relationship between clinical, laboratory and radiological manifestations of alveolar-bronchiolar dysfunction with the production of interleukin-20 in patients with community-acquired pneumonia.

Materials and methods. We examined 60 patients of both sexes aged 18 to 45 years with bacterial community-acquired pneumonia in the first 3 days of the disease, as well as 15 practically healthy individuals. The material of the study was venous blood, in the serum of which the concentration of interleukins (IL) was determined: IL-1 β , -2, -4, -8, -10, -17A, -20, -28A, -33, tumor necrosis factor-alpha (TNF α), interferon-gamma (IFN γ), Clara cell protein (CCP), surfactant protein D (SP-D), prostacyclin (PgI₂), soluble form of the Fas-receptor (sFas), and its ligand (sFasL), leukotriene D₄ (LTD₄), thromboxane A₂ (TA₂).

Results. The development of pneumonia is accompanied by an increase in the production of the studied mediators, which is more pronounced in patients with a severe course of the disease. An increase in the concentration of IL-20 from the minimum to the maximum level is accompanied by a significant proportional decrease in the concentration of IL-1 β , TNF α , IL-33, TA₂, LTD₄, Fas, FasL. A high level of IL-20 was associated with a decrease in the concentration of CCP, indicating a weakening of the alveolar-bronchiolar dysfunction and a decrease in the intensity of the inflammatory reaction in the lung tissue. It was also found that a high level of IL-20 was associated with increased production of PgI₂, IFN γ , IL-1RA, IL-17A, IL-8, IL-4, IL-28A, IL-10, SLPI.

Conclusion. The results of the study indicate the important role of IL-20 in the development of inflammation of the lower respiratory tract, which consists in regulating the activity of the acute phase response, modulating the production of prostacyclin and leukotrienes, determining the limitation of alveolar-bronchiolar dysfunction in patients with pneumonia, as well as the restriction of proapoptogenic influences that determine the decrease in volumes. tissue and cellular damage in such patients.

Key words: IL-20; pneumonia; inflammation; alveolar dysfunction; ARDS; Clara cell protein.

Bondar Stanislav S. – therapist; KRCH, Kaluga, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-2749-8366. E-mail: stos34@mail.ru

Terekhov Igor V. – Cand. Med. (Sci.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases, K.E. Tsiolkovsky KSU, Kaluga, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0002-6548-083X. E-mail: trft@mail.ru (correspondence author)

Parfenyuk Vladimir K. – Dr. Sci. (Med.), Full Professor, Professor of the Department of Faculty Therapy, V.I. Razumovsky SSMU, Saratov, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0003-1329-4178. E-mail: parfenyuk0111@mail.ru

Bondar Nelli V. – Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Professor of the Department of Life Safety in the Technosphere and Human Protection in Emergencies, I.S. Turgenev OSU, Orel, Russian Federation. ORCID iD: 0000-0001-7806-5320. E-mail: bon.nelli@yandex.ru

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

All patients and volunteers who participated in the study, which served as the material for this article, gave written voluntary informed consent. The study was performed in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2013). The study protocol was approved by the ethical commission of Kaluga Regional Clinical Hospital, Protocol №2 of 18.02.2019.

Received 27.03.2022

Accepted 22.06.2022

For citation: Bondar S.S., Terekhov I.V., Parfenyuk V.K., Bondar N.V. The relationship of alveolar-bronchiolar disorders with the level of interleukin-20 in patients with community-acquired pneumonia. *Humans and their health*. 2022;25(2):31–42. DOI: 10.21626/vestnik/2022-2/04