

ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОФИЛЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФЕНОТИПАМИ АЛЬФА-1-АНТИТРИПСИНА

**Первакова М.Ю.¹, Лапин С.В.¹, Суркова Е.А.¹, Ткаченко О.Ю.¹,
Будкова А.И.¹, Гусева В.И.¹, Титова О.Н.¹, Эмануэль В.Л.¹,
Тотолян Арег А.^{1,2}**

¹ ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Альфа-1-антитрипсин (А1АТ) обладает широким спектром защитных эффектов, направленных на уменьшение вторичного повреждения при воспалении. Помимо ингибирования сериновых протеаз, А1АТ осуществляет регуляцию продукции провоспалительных цитокинов. Известно большое количество фенотипических вариантов А1АТ, которые могут изменять цитокиновый профиль при воспалительном процессе и повышать риск ассоциированных с дефицитом А1АТ заболеваний.

Целью нашего исследования являлась оценка цитокинового профиля у больных с различными фенотипами А1АТ.

Было собрано 86 образцов сыворотки крови больных с подозрением на дефицит А1АТ, в которых были определены фенотипы и концентрации А1АТ. В зависимости от фенотипа образцы были разделены на четыре группы: с PiMM, PiZZ, PiMZ и редкими фенотипами А1АТ. В этих группах были измерены уровни IFN γ , TNF α , IL-6, IL-8 и IL-17 методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем производства ООО «Цитокин» (Россия).

Уровень IL-6 оказался повышен в группе с PiZZ-фенотипом и составил 73,52 \pm 4,363 pg/ml, тогда как при PiMM-фенотипе среднее значение IL-6 было 45,61 \pm 8,012 pg/ml, $p < 0,05$. Также в группах с PiZZ- и PiMZ-фенотипами было обнаружено повышение IL-17 по сравнению с PiMM-фенотипом ($p < 0,001$). Средние значения IL-17 у больных с PiZZ-, PiMZ- и PiMM-фенотипами составили 80,13 \pm 13,56 pg/ml, 106,7 \pm 26,28 pg/ml и 42,73 \pm 18,52 pg/ml соответственно. При этом уровни IL-8, IFN γ и TNF α не отличались при различных фенотипах А1АТ. Результаты нашего исследования позволяют сделать заключение, что дисбаланс цитокинов может играть важную роль в возникновении ассоциированных с дефицитом А1АТ заболеваний.

Ключевые слова: воспаление, альфа-1-антитрипсин, цитокин, фенотип альфа-1-антитрипсина, дефицит альфа-1-антитрипсина

Адрес для переписки:

Первакова Маргарита Юрьевна
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени
академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения РФ
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8.
Тел.: 8 (812) 499-71-94.
E-mail: margaritalerner@gmail.com

Address for correspondence:

Pervakova Margarita Yu.
The First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University
197022, Russian Federation, St. Petersburg,
L. Tolstoy str., 6/8.
Phone: 7 (812) 499-71-94.
E-mail: margaritalerner@gmail.com

Образец цитирования:

М.Ю. Первакова, С.В. Лапин, Е.А. Суркова,
О.Ю. Ткаченко, А.И. Будкова, В.И. Гусева, О.Н. Титова,
В.Л. Эмануэль, Арег А. Тотолян «Характеристика профиля
провоспалительных цитокинов у больных с различными
фенотипами альфа-1-антитрипсина» // Медицинская
иммунология, 2016. Т. 18, № 6. С. 537-544.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-6-537-544

© Первакова М.Ю. и соавт., 2016

For citation:

M.Yu. Pervakova, S.V. Lapin, E.A. Surkova, O.Yu. Tkachenko,
A.I. Budkova, V.I. Guseva, O.N. Titova, V.L. Emanuel,
Areg A. Totolian "Proinflammatory cytokine profile in patients with
different alpha-1-antitrypsin phenotypes", *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2016, Vol. 18, no. 6,
pp. 537-544. doi: 10.15789/1563-0625-2016-6-537-544

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-6-537-544>

PROINFLAMMATORY CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH DIFFERENT ALPHA-1-ANTITRYPSIN PHENOTYPES

Pervakova M.Yu.^a, Lapin S.V.^a, Surkova E.A.^a, Tkachenko O.Yu.^a, Budkova A.I.^a, Guseva V.I.^a, Titova O.N.^a, Emanuel V.L.^a, Totolian Areg A.^{a, b}

^a The First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^b St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Alpha-1-antitrypsin (A1AT) exerts a wide spectrum of protective effects, being focused on reduction of secondary injury in inflammation. Moreover, A1AT inhibits some serine proteases, and down-regulates production of proinflammatory cytokines. A number of known A1AT phenotypes is accompanied by affection of cytokine profile in inflammatory processes, thus increasing the risk of disorders associated with A1AT deficiency.

The aim of our study was to evaluate cytokine profiles in the patients with different A1AT phenotypes.

Were collected eighty-six blood sera from the persons with suspected A1AT deficiency. The A1AT phenotypes and concentrations were determined in these samples. The patients were divided into four groups, depending on their A1AT variants, i.e., PiMM, PiZZ, PiMZ and rare A1AT phenotypes. The serum levels of IFN γ , TNF α , IL-6, IL-8, and IL-17 were measured in these groups by means of ELISA technique.

The mean levels of IL-6 comprised 73.52 ± 4.363 pg/ml in the patients with PiZZ phenotype, being higher than in cases of PiMM phenotype (45.61 ± 8.01 pg/ml, $p < 0.05$). The IL-17 levels were also found to be increased in the groups with PiZZ and PiMZ phenotypes, as compared with PiMM phenotype ($p < 0.001$). The mean IL-17 values in the samples with PiZZ, PiMZ, and PiMM phenotypes were 80.13 ± 13.56 pg/ml, 106.7 ± 26.28 pg/ml and 42.73 ± 18.52 pg/ml, respectively. Meanwhile, there were no significant differences in IL-8, IFN γ and TNF α levels among different A1AT phenotypes.

The results of this study let us conclude that the cytokine imbalance may be crucial to onset of diseases associated with A1AT deficiency.

Keywords: inflammation, alpha-1-antitrypsin, cytokine, alpha-1-antitrypsin phenotype, alpha-1-antitrypsin deficiency

Данное исследование было выполнено при поддержке Российского научного фонда (соглашение № 16-15-00118).

Введение

Альфа-1-антитрипсин (A1AT) представляет собой белок острой фазы, главной функцией которого является ингибирование протеаз, поступающих из гранулоцитов в воспалительные экссудаты и вызывающих вторичное повреждение тканей [1]. Дефицит A1AT провоцирует развитие заболеваний, связанных с избыточным действием протеаз. В частности, при недостаточном ингибировании A1AT нейтрофильной эластазы происходит протеолитическое разрушение межальвеолярных перегородок с формированием легочной эмфиземы [2]. Помимо ингибирования протеаз, A1AT выполняет ряд не связанных с подавлением протеолиза функций, например, обладает антиапоптотическим [3] и антиоксидантными действиями [4], а также взаимодейству-

ет с цитокинами и модулирует воспалительный процесс [5]. Таким образом, ассоциированные с дефицитом A1AT заболевания связаны не только с недостаточным подавлением протеолиза, но и активацией цитокинов, провоцирующих хроническое воспаление.

При действии патогена первыми начинают экспрессироваться основные эндогенные пирогены: IFN γ , TNF α , IL-1 β и IL-6, активирующиеся при любом островоспалительном процессе [6]. В частности, сигаретный дым запускает местную продукцию TNF α , IL-6 и IL-8 в дыхательных путях [7, 8]. Уровень IL-6 также коррелирует с уровнем давления в легочной артерии у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), осложненной легочным сердцем [9]. Повышенную активность IL-8 обнаруживают также при пневмонии и других воспалительных легочных заболеваниях [10], а TNF α и IL-17 выявляются при бронхиальной астме и аутоиммунных процессах [11, 12, 13].

При тканевом воспалении А1АТ подавляет активацию транскрипционного фактора NF- κ B и выступает в роли антагониста провоспалительных цитокинов [14]. Под действием А1АТ снижается экспрессия TNF α , стимулированная IFN γ и другими факторами [15, 16] и регулируется передача сигнала рецептором TNF α [17]. Также А1АТ регулирует островоспалительный ответ, снижая продукцию IL-1 β , IL-6, IL-8 [18], IL-17 [19]. Молекула А1АТ способна связывать IL-8 с образованием комплекса А1АТ – IL-8, в котором хемокин теряет способность привлечь нейтрофилы [20].

Молекула А1АТ закодирована в гене Pi (Protease inhibitor, 14q32), аллели которого определяют фенотип А1АТ [21]. Наиболее распространен PiM аллель, при котором молекула А1АТ функционирует полноценно, а нормальный фенотип молекулы А1АТ по аналогии обозначают PiMM. Наиболее часто патологические аллели, вызывающие дефицит А1АТ, представлены PiZ и PiS вариантами [22].

Клинически значимый дефицит А1АТ чаще возникает при наличии мутации в обоих аллелях гена Pi и обычно обусловлен PiZZ-фенотипом, тогда как у гетерозигот дефект частично компенсируется нормальной функцией второго аллеля [23]. Несмотря на то, что модулирующий эффект А1АТ на провоспалительные цитокины был доказан *in vitro*, в сыворотке больных ХОБЛ с дефицитом А1АТ было обнаружено пониженное содержание TNF α , IL-6 и IL-1 β по сравнению с больными ХОБЛ с нормальным А1АТ [24].

Кроме того, остается неизученным большое количество промежуточных вариантов, включая распространенный PiMZ-фенотип и различные фенотипы (PiMI, PiMF, PiMG и др.), клиническое значение которых остается неопределенным.

Клиническая значимость гетерозиготных фенотипов А1АТ была продемонстрирована у больных гранулематозом с полиангиитом (ГПА) у которых частота патологических фенотипов А1АТ составила 18,2%. При выявлении патологического фенотипа А1АТ активность васкулита и уровень антител к протеиназе 3 были выше [25]. Вероятно, гетерозиготные фенотипы А1АТ имеют значение и при других заболеваниях, что делает целесообразной оценку маркеров воспаления при различных фенотипах А1АТ.

Целью нашего исследования являлась оценка цитокинового профиля при PiMM, PiZZ, PiMZ и других редких фенотипах А1АТ.

Материалы и методы

Мы собрали 86 образцов сыворотки крови больных, поступивших в лабораторию с подозрением на дефицит А1АТ. В выборку вошли 69 больных ХОБЛ и 5 больных ГПА. Мы оптимизировали метод изоэлектрофокусирования (ИЭФ), который позволяет выявлять не только PiM, PiS и PiZ, но и многие другие редкие фенотипы А1АТ [26].

Изображение редких фенотипов А1АТ представлено на рисунке 1

В зависимости от фенотипа А1АТ, определенного методом ИЭФ, образцы были поделены на четыре группы: PiMM (n = 86), PiZZ (n = 12), PiMZ (n = 15) и группу с редкими фенотипами А1АТ: 2PiSS, 2PiMI, PiML, PiMF, PiMC, PiMG. Были собраны дополнительные лабораторные данные, включающие уровень лейкоцитов, СОЭ, С-реактивный белок и фибриноген.

Мы определили содержание цитокинов IFN γ , TNF α , IL-6, IL-8 и IL-17 методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем производства «ООО Цитокин» (Россия). Уровень IFN γ , TNF α , IL-6, IL-8 был измерен в следующих образцах: PiMM (n = 10), PiZZ (n = 12), PiMZ (n = 15) и редкие фенотипы (n = 6). Содержание IL-17 было определено при PiMM (n = 31), PiZZ (n = 12), PiMZ (n = 15) и редких фенотипах (n = 8).

Концентрация А1АТ определялась иммунотурбидиметрическим методом на биохими-

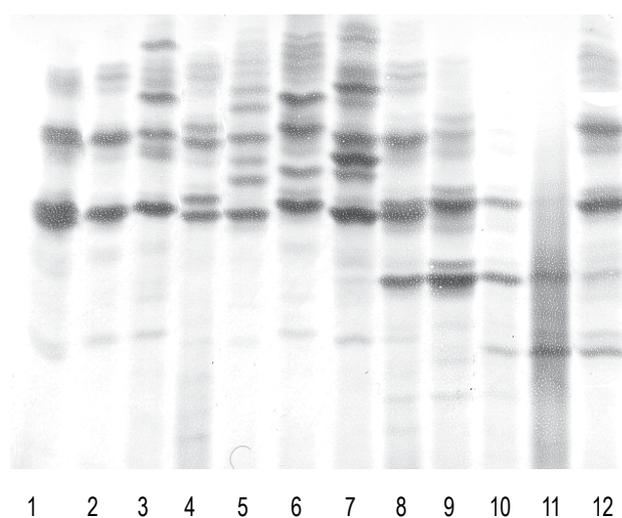


Рисунок 1 Фенотипы А1АТ, определяемые методом ИЭФ, слева направо:

1. PiM_{1,2}, 2. PiMM, 3. PiMC, 4. PiML, 5. PiMF, 6. PiMI, 7. PiMG, 8. PiMS, 9. PiSS, 10. PiSZ, 11. PiZZ, 12. PiMZ

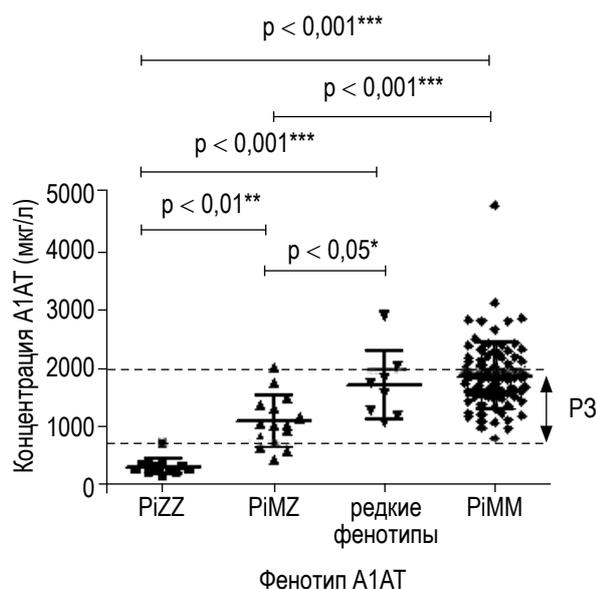


Рисунок 2. Сравнение концентрации А1АТ в группах с PiZZ, PiMZ, PiMM и другими редкими фенотипами

Примечание. P3 – референсные значения. Последняя группа включила образцы с 2PiSS-, 2PiMI-, PiML-, PiMF-, PiMC- и PiMG- фенотипами А1АТ.

ческом анализаторе А15 (Biosystems, Испания) с помощью реактивов Sentinel (Италия).

Статистический анализ данных проводился с помощью лицензированного программного обеспечения GraphPad Prism 4.0. В зависимости от характера распределения данных были использованы параметрические и непараметрические методы. При сравнении таких показателей, как IFN γ , TNF α , IL-6, IL-8 был использован метод one way analysis of variance (one-way ANOVA). Сравнение содержания IL-17 проводилось методом Краскела–Уоллиса. Различие считалось достоверным при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Проанализировано 86 образцов больных с подозрением на дефицит А1АТ, в результате чего были выделены четыре группы с PiMM, PiZZ, PiMZ и редкими фенотипами А1АТ. Средняя концентрация А1АТ при PiZZ фенотипе составила $316,1 \pm 41,71$ мкг/л ($n = 12$) и была достоверно ниже по сравнению с остальными группами ($p < 0,001$). Средняя концентрация при PiMZ-фенотипе ($1083 \pm 113,4$ мкг/л, $n = 15$) также оказалась снижена по сравнению с группами с PiMM ($1864 \pm 61,22$ мкг/л, $n = 86$, $p < 0,001$) и с другими редкими фенотипами ($1708 \pm 207,1$ мкг/л, $n = 8$, $p < 0,05$) (см. рис. 2).

Среднее содержание лейкоцитов оказалось наиболее высоким в группе с редкими фенотипами А1АТ ($16,96 \pm 1,618 \times 10^9$ кл/мкл) и до-

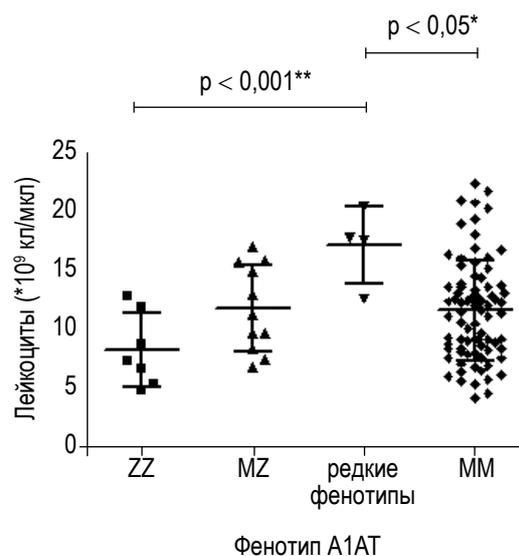


Рисунок 3. Сравнение уровня лейкоцитов при PiZZ, PiMZ, PiMM и редких фенотипах А1АТ

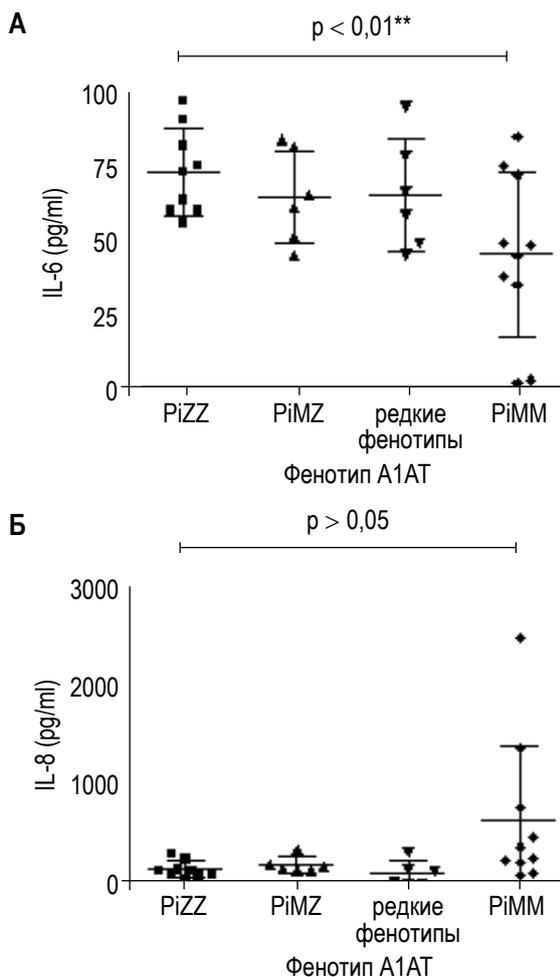


Рисунок 4. А – Сопоставление значений IL-6 при PiZZ, PiMZ, PiMM и редких фенотипах. Б – сопоставление значений IL-8 при PiZZ, PiMZ, PiMM и редких фенотипах

статистически отличалось от средней при PiMM- ($11,49 \pm 0,4807 \times 10^9$ кл/мкл, $n = 79$, $p < 0,05$) и при PiZZ-фенотипе ($8,149 \pm 1,169 \times 10^9$ кл/мкл, $n = 7$, $p < 0,01$) (см. рис. 3).

Уровень IL-6 при PiZZ-фенотипе составил $73,52 \pm 4,363$ pg/ml ($n = 10$) и был повышен по сравнению с PiMM-фенотипом ($45,61 \pm 8,012$ pg/ml, $n = 11$, $p < 0,05$). Статистически значимых изменений уровня IL-8 при различных фенотипах A1AT обнаружено не было. Результаты сравнения концентраций IL-6 и IL-8 при различных фенотипах A1AT представлены на рисунке 4А и Б.

Среднее значение IL-17 оказалось повышено как при PiZZ- ($80,13 \pm 13,56$ pg/ml), так и при PiMZ- ($106,7 \pm 26,28$ pg/ml) фенотипах по сравнению с PiMM-фенотипом: $42,73 \pm 18,52$ pg/ml (тест Краскела–Уоллиса, $p < 0,001$). Результаты сравнения уровня IL-17 при различных фенотипах A1AT представлены на рисунке 5.

Мы не обнаружили статистически значимых различий между уровнем СРБ, СОЭ, фибриногена, TNF α и IFN γ при различных фенотипах A1AT.

Обсуждение

При тканевом воспалении ААТ играет роль регулирующего фактора, влияющего на продукцию провоспалительных цитокинов. Некоторые эффекты ААТ направлены на предотвращение аутоиммунных и других воспалительных заболеваний, которые нередко развиваются при дефиците ААТ [17, 27, 28]. К таким эффектам относят снижение сывороточного уровня нейтрофильных протеаз, которые являются мишенью для аутоантител, ингибирование их высвобождения из гранул под действием TNF α [17] и подавление продукции IL-17 [19].

Мы определили сывороточный уровень IFN γ , TNF α , IL-6, IL-8 и IL-17 в четырех группах с PiMM, PiZZ, PiMZ и редкими фенотипами ААТ.

В группе с PiZZ-фенотипом, сопровождавшимся выраженным количественным дефицитом ААТ, уровень IL-6 и IL-17 оказался достоверно выше, чем при PiMM-фенотипе, при отсутствии повышения содержания лейкоцитов и IL-8. Следует заметить, что при эмфиземе повышается как уровень IL-6, так и IL-17 [29], но именно IL-17 ассоциирован с обострениями ХОБЛ [30], провоцирует гиперреактивность бронхов и резистентность к ГКС [12], связан с отторжением трансплантата легкого у мышей [31] и изучается в качестве мишени для антицитокиновой терапии при различных легочных заболеваниях [30]. Совместное повышение IL-6 и IL-17 в сыворот-

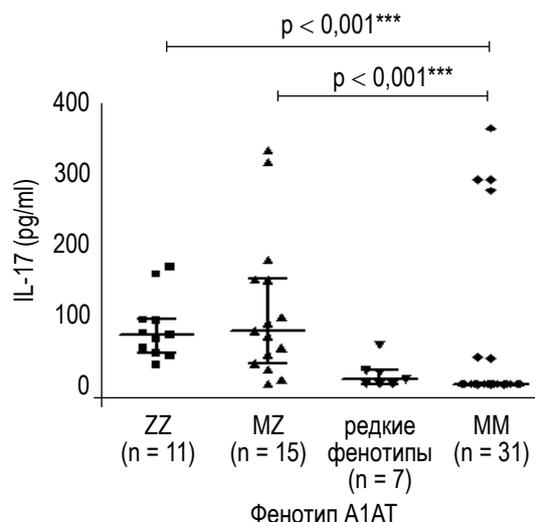


Рисунок 5. Сопоставление значений IL-17 при PiZZ, PiMZ, PiMM и других редких фенотипах, тест Краскела–Уоллиса

ке крови, вероятно, обусловлено синергизмом и взаимной активацией этих двух молекул, при которой IL-6 стимулирует дифференцировку наивных Т-клеток в Th17, продуцирующие IL-17, а IL-17 стимулирует продукцию IL-6 эндотелиоцитами и макрофагами [13]. Избыточная активация IL-8 при дефиците ААТ была неоднократно продемонстрирована *in vitro* [32], однако, *in vivo* повышение содержания IL-8 при ХОБЛ с дефицитом ААТ обнаруживается только в мокроте [20, 33]. Такое локальное повышение уровня IL-8 при системном повышении уровня IL-17 можно частично объяснить тем, что IL-17 из кровотока стимулирует местную продукцию IL-8 клетками дыхательных путей [34]. Некоторые эффекты цитокинов, регулируемые ААТ, представлены на рисунке 6 (см. 2-ю стр. обложки).

Уровень IL-17 был также повышен при PiMZ-фенотипе, что может объяснять повышенную встречаемость PiMZ-фенотипа при аутоиммунных и других воспалительных заболеваниях, в связи с чем PiMZ-фенотип ААТ можно рассматривать как дополнительный фактор риска.

В группе с редкими фенотипами ААТ концентрация ААТ оказалась в пределах РЗ и был обнаружен более высокий уровень лейкоцитов, чем при всех остальных фенотипах, однако, нам не удалось выявить статистически достоверных закономерностей в уровне цитокинов.

Таким образом, профиль провоспалительных цитокинов отличается у больных с различными фенотипами ААТ, что может играть важную роль в развитии ассоциированных с дефицитом ААТ заболеваний.

Список литературы / References

1. Шевченко О.П. Белки острой фазы воспаления. Лаборатория, 1996, № 1. С. 10-17. [Shevchenko O.P. Acute phase proteins. *Laboratoriya = Laboratory*, 1996, no. 1, pp. 10-17. (In Russ.)]
2. Stoller J.K., Lacbawan F.L., Aboussouan L.S. Alpha-1 antitrypsin deficiency. *Gene reviews*, 2006.
3. Lockett A.D., van Demark M., Gu Y., Schweitzer K.S., Sigua N., Kamocki K., Fijalkowska I., Garrison J., Fisher A.J., Serban K., Wise R.A., Flotte T.R., Mueller C., Presson R.G.Jr., Petrache H.I., Tudor R.M., Petrache I. Effect of cigarette smoke exposure and structural modifications on the alpha-1 Antitrypsin interaction with caspases. *Mol. Med.*, 2012, Vol. 18, pp. 445-454.
4. Feng Y., Xu J., Zhou Q., Wang R., Liu N., Wu Y., Yuan H., Che H. Alpha-1 Antitrypsin prevents the development of preeclampsia through suppression of oxidative stress. *Front Physiol.*, 2016, Vol. 7, p. 176.
5. Stockley R.A. The multiple facets of alpha-1-antitrypsin. *Ann. Transl. Med.*, 2015, Vol. 3, no. 10, p. 130.
6. Zampronio A.R., Soares D.M., Souza G.E. Central mediators involved in the febrile response: effects of antipyretic drugs. *Temperature (Austin)*, 2015, Vol. 2, no. 4, pp. 506-521.
7. Koo J.B., Han J.S. Cigarette smoke extract-induced interleukin-6 expression is regulated by phospholipase D1 in human bronchial epithelial cells. *J. Toxicol. Sci.*, 2016, Vol. 41, no. 1, pp. 77-89.
8. de Carvalho F.O., Felipe F.A., de Melo Costa A.C., Teixeira L.G., Silva É.R., Nunes P.S., Shanmugam S., de Lucca Junior W., Quintans J.S., de Souza Araújo A.A. Inflammatory mediators and oxidative stress in animals subjected to smoke inhalation: a systematic review. *Lung*, 2016.
9. Ansarin K., Rashidi F., Namdar H., Ghaffari M., Sharifi A. Echocardiographic evaluation of the relationship between inflammatory factors (IL6, TNFalpha, hs-CRP) and secondary pulmonary hypertension in patients with COPD. *A Cross Sectional Study. Pneumologia*, 2015, Vol. 64, no. 3, pp. 31-35.
10. Chen Z., Shao X., Dou X., Zhang X., Wang Y., Zhu C., Hao C., Fan M., Ji W., Yan Y. Role of the mycoplasma pneumoniae/interleukin-8/neutrophil axis in the pathogenesis of pneumonia. *PLoS One*, 2016, Vol. 11, no. 1, p. e0146377.
11. Majak P. Tumor necrosis factor alpha as an asthma biomarker in early childhood. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2016, Vol. 84, no. 3, pp. 143-144.
12. Cosmi L., Liotta F., Annunziato F. Th17 regulating lower airway disease. *Curr Opin Allergy Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 16, no. 1, pp. 1-6.
13. Miossec P., Korn T., Kuchroo V.K. Interleukin-17 and type 17 helper T cells. *N. Engl. J. Med.*, 2009, Vol. 361, no. 9, pp. 888-898.
14. Ortiz G, Salica J.P., Chuluyan E.H., Gallo J.E. Diabetic retinopathy: could the alpha-1 antitrypsin be a therapeutic option? *Biol. Res.*, 2014, Vol. 47, p. 58.
15. Lewis E.C., Shapiro L., Bowers O.J., Dinarello C.A. Alpha1-antitrypsin monotherapy prolongs islet allograft survival in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, Vol. 102, no. 34, pp. 12153-12158.
16. Subramaniam D., Virtala R., Pawłowski K., Clausen I.G., Warkentin S., Stevens T., Janciauskiene S. TNF-alpha-induced self expression in human lung endothelial cells is inhibited by native and oxidized alpha1-antitrypsin. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, 2008, Vol. 40, no. 2, pp. 258-271.
17. Bergin D.A., Reeves E.P., Hurley K., Wolfe R., Jameel R., Fitzgerald S., McElvaney N.G. The circulating proteinase inhibitor alpha-1 antitrypsin regulates neutrophil degranulation and autoimmunity. *Sci. Transl. Med.*, 2014, Vol. 6, no. 217, p. 217ra1.
18. Pott G.B., Chan E.D., Dinarello C.A., Shapiro L. Alpha-1-antitrypsin is an endogenous inhibitor of proinflammatory cytokine production in whole blood. *J. Leukoc. Biol.*, 2009, Vol. 85, no. 5, pp. 886-895.
19. Subramanian S., Shahaf G., Ozeri E., Miller L.M., Vandenbark A.A., Lewis E.C., Offner H. Sustained expression of circulating human alpha-1 antitrypsin reduces inflammation, increases CD4⁺FoxP3⁺ Treg cell population and prevents signs of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Metab. Brain Dis.*, 2011, Vol. 26, no. 2, pp. 107-113.
20. Stone H., McNab G., Wood A.M., Stockley R.A., Sapey E. Variability of sputum inflammatory mediators in COPD and alpha-1-antitrypsin deficiency. *Eur. Respir. J.*, 2012, Vol. 40, no. 3, pp. 561-569.
21. Seixas S., Garcia O., Trovoada M.J., Santos M.T., Amorim A., Rocha J. Patterns of haplotype diversity within the serpin gene cluster at 14q32.1: insights into the natural history of the alpha1-antitrypsin polymorphism. *Hum. Genet.*, 2001, Vol. 108, no. 1, pp. 20-30.

22. Keren D.F. Protein electrophoresis in clinical diagnosis. Ed. A. London, 2003, pp. 71-77.
23. Salahuddin P. Genetic variants of alpha-1-antitrypsin. *Curr. Protein Pept. Sci.*, 2010, Vol. 11, no. 2, pp. 101-117.
24. Olfert I.M., Malek M.H., Eagan T.M., Wagner H., Wagner P.D. Inflammatory cytokine response to exercise in alpha-1-antitrypsin deficient COPD patients 'on' or 'off' augmentation therapy. *BMC Pulm. Med.*, 2014, Vol. 14, p. 106.
25. Pervakova M.Yu., Emanuel V.L., Titova O.N., Lapin S.V., Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Chudinov A.L., Blinova T.V., Surkova E.A. The diagnostic value of alpha-1-antitrypsin phenotype in Patients with granulomatosis with polyangiitis. *International Journal of Rheumatology*, 2016, pp. 1-5.
26. Pervakova M.Y., Emanuel V.L., Surkova E.A., Mazing A.V., Lapin S.V., Kovaleva I.S., Sysoeva S.N. The comparison of techniques of electrophoresis, immune turbidynamic measurement and phenotyping of alpha-1-antitrypsin for diagnostic of alpha-1-antitrypsin insufficiency. *Clin. Lab. Diagn.*, 2015, Vol. 10, pp. 28-32.
27. Mahr A.D., Edberg J.C., Stone J.H., Hoffman G.S., St Clair E.W., Specks U., Dellaripa P.F., Seo P., Spiera R.F., Rouhani F.N., Brantly M.L., Merkel P.A. Alpha(1)-antitrypsin deficiency-related alleles Z and S and the risk of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.*, 2010, Vol. 62, no. 12, pp. 3760-3767.
28. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, Vol. 168, no. 7, pp. 818-900.
29. Duan M.C., Zhang J.Q., Liang Y., Liu G.N., Xiao J., Tang H.J., Liang Y. Infiltration of IL-17-producing T cells and Treg cells in a mouse model of smoke-induced emphysema. *Inflammation*, 2016.
30. Singh D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Neutrophils and Bacterial Infection: A complex web involving IL-17 and IL-22 unravels. *EBioMedicine*, 2015, Vol. 2, no. 11, pp. 1580-1581.
31. Chen Q.R., Wang L.F., Xia S.S., Zhang Y.M., Xu J.N., Li H., Ding Y.Z. Role of interleukin-17A in early graft rejection after orthotopic lung transplantation in mice. *J. Thorac. Dis.*, 2016, Vol. 8, no. 6, pp. 1069-1079.
32. Bergin D.A., Reeves E.P., Meleady P., Henry M., McElvaney O.J., Carroll T.P., Condron C., Chotirmall S.H., Clynes M., O'Neill S.J., McElvaney N.G. Alpha-1 Antitrypsin regulates human neutrophil chemotaxis induced by soluble immune complexes and IL-8. *J Clin. Invest.*, 2010, Vol. 120, no. 12, pp. 4236-4250.
33. Aldonyte R., Eriksson S., Piitulainen E., Wallmark A., Janciauskiene S. Analysis of systemic biomarkers in COPD patients. *COPD*, 2004, Vol. 1, no. 2, pp. 155-164.
34. Honda K., Wada H., Nakamura M., Nakamoto K., Inui T., Sada M., Koide T., Takata S., Yokoyama T., Saraya T., Kurai D., Ishii H., Goto H., Takizawa H. IL-17A synergistically stimulates TNF-alpha-induced IL-8 production in human airway epithelial cells: A potential role in amplifying airway inflammation. *Exp. Lung Res.*, 2016, Vol. 42, no. 4, pp. 205-216.

Авторы:

Первакова М.Ю. — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Лапин С.В. — к.м.н., старший научный сотрудник, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Pervakova M.Yu., Laboratory Doctor, Diagnostic Laboratory for Autoimmune Disorders, Research Center of Molecular Medicine, The First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Lapin S.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Head, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Research Center of Molecular Medicine, The First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Суркова Е.А. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Ткаченко О.Ю. — лаборант, лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Будкова А.И. — студент ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Гусева В.И. — лаборант, лаборатория диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ по молекулярной медицине ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Титова О.Н. — д.м.н., профессор, директор НИИ пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Эмануэль В.Л. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Тотolian Арег А. — д.м.н., член-корр. РАН, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия; ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Surkova E.A., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Research Center of Molecular Medicine, The First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Tkachenko O.Yu., Laboratory Assistant, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Research Center of Molecular Medicine, The First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Budkova A.I., Student, The First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Guseva V.I., Laboratory Assistant, Laboratory for Diagnostics of Autoimmune Diseases, Research Center of Molecular Medicine, The First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Titova O.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Director, Research Institute of Pulmonology, The First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Emanuel V.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Clinical Laboratory Diagnostics with a Course of Molecular Medicine, The First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation; Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 14.07.2016
Отправлена на доработку 29.08.2016
Принята к печати 01.09.2016

Received 14.07.2016
Revision received 29.08.2016
Accepted 01.09.2016