

УДК 576:616.2-002:616-001.19]616.248

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-47-55

Th1, Th2 ЦИТОКИНЫ В РЕАЛИЗАЦИИ РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ОСТРОЕ ХОЛОДОВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

А.Б.Пирогов, Д.Е.Наумов, А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ. Введение. Представления о взаимодействии разнонаправленных цитокинов, контролирующих клеточный и гуморальный иммунный ответ, в реализации холодового бронхоспазма при бронхиальной астме (БА) мало изучено. **Цель.** Оценить роль Th1 и Th2 цитокинов при формировании реакции дыхательных путей на холододовый стимул у больных БА. **Материалы и методы.** У 37 больных БА изучали спектр цитокинов (IFN- γ , IL-17A, TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-4), протеина IP-10 (хемокина CXCL10), металлопротеиназы MMP9 и протеина TIMP1 в конденсате выдыхаемого воздуха исходно и после 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). **Результаты.** Больные были распределены в две группы: 1 группу (n=11) составили лица с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП), 2 группа – 26 лиц с отсутствием реакции на ИГХВ ($\Delta O_{FV_{I\text{ГХВ}}} = -16,5 \pm 2,3$ и $-1,5 \pm 0,85\%$, соответственно, $p < 0,0001$). На развитие ХГДП преимущественное влияние оказывали провоспалительные цитокины TNF α , IL-2, IL-1 β и IL-6. В качестве центрального регулятора реакции бронхов на холододовый стимул расценивался IFN- γ , повышение уровня которого при холододовом бронхоспазме относительно группы без ХГДП (399,52 [237,1; 753,23] и 237,99 [57,63; 304,84] фг/мл, соответственно, $p < 0,05$) сопровождалось увеличением содержания IFN- γ -индуцируемого протеина IP-10 (201,12 [199,4; 398,81] и 167,33 [132,94; 212,77] фг/мл, соответственно ($p < 0,05$)). Отсутствие динамики концентрации IL-4 в ответ на ИГХВ свидетельствовало о минимальном участии IL-4 в реализации ХГДП. Участие IL-17A могло быть сопряжено с активностью Th1 цитокинов и активированной холодом системой протеолиз-антипротеолиз, участвующей в ремоделировании бронхов – металлопротеиназы MMP9 и специфического ингибитора металлопротеиназ TIMP1, значения последних двух были более высокими у лиц с ХГДП после пробы ИГХВ. **Заключение.** У больных БА в реализации холодового бронхоспазма наблюдается доминирование Th1 иммунного ответа и снижение функциональной активности Th2 цитокинов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холододовая гиперреактивность дыхательных путей, провоспалительные цитокины, Th1 и Th2 иммунный ответ.

Th1, Th2 CYTOKINES IN AIRWAY RESPONSE TO ACUTE COLD EXPOSURE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

A.B.Pirogov, D.E.Naumov, A.G.Prikhodko, J.M.Perelman

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

SUMMARY. Introduction. The concept of the interaction of multidirectional cytokines that control the cellular and humoral immune response in the cold bronchospasm in asthma has been little studied. **Aim.** To evaluate the role of Th1 and Th2 cytokines in the formation of the airway response to a cold stimulus in patients with asthma. **Materials and methods.** The spectrum of cytokines (IFN- γ , IL-17A, TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-4), protein IP-10 (chemokine CXCL10), MMP9 metalloproteinase and TIMP1 protein in exhaled breath condensate before and after 3-minute isocapnic hyperventilation with cold (-20°C) air (IHCA) has been studied in 37 patients. **Results.** Patients were divided into two groups:

Контактная информация

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:

Пирогов А.Б., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Th1, Th2 цитокины в реализации реакции дыхательных путей на острое холодовое воздействие у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.85. С.47–55. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-47-55

For citation:

Pirogov A.B., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Th1, Th2 cytokines in airway response to acute cold exposure in patients with bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (85):47–55 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-85-47-55

group 1 (n=11) consisted of individuals with cold airway hyperresponsiveness (CAHR), group 2 – 26 individuals with no response to IHCA ($\Delta FEV_{1\text{ IHCA}} = -16.5 \pm 2.3$ and $-1.5 \pm 0.85\%$, respectively, $p < 0.0001$). Pro-inflammatory cytokines TNF α , IL-2, IL-1 β , and IL-6 had a predominant effect on the development of CAHR. IFN- γ was considered as a central regulator of the bronchial response to a cold stimulus, the increase in the level of which in cold bronchospasm relative to the group without CAHR (399,52 [237,1; 753,23] and 237,99 [57,63; 304,84] fg/mL, respectively, $p < 0.05$) was accompanied by an increase in the concentration of IFN- γ -induced protein IP-10 (201.12 [199.4; 398.81] and 167.33 [132.94; 212.77] fg/mL, respectively ($p < 0.05$). The absence of dynamics of IL-4 concentration in response to IHCA testified to the minimal involvement of IL-4 in the implementation of CAHR. The involvement of IL-17A could be associated with the activity of Th1 cytokines and the cold-activated proteolysis-antiproteolysis system involved in bronchial remodeling – metalloproteinase MMP9 and a specific inhibitor of metalloproteinases TIMP1, the values of the latter two were higher in individuals with CAHR after the IHCA test. **Conclusion.** In patients with asthma, in the implementation of cold bronchospasm, the dominance of the Th1 immune response and a decrease in the functional activity of Th2 cytokines are observed.

Key words: bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, pro-inflammatory cytokines, Th1 and Th2 immune response.

Как известно, в большинство случаев (60-80%) течение бронхиальной астмы (БА) у пациентов, проживающих в условиях холодного климата и негативных воздействий на организм низких температур атмосферного воздуха, сопровождается развитием холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) [1]. Данный клинический феномен ассоциируется не только с утяжелением течения астмы и сложной проблемой контроля над болезнью, но и с активацией смешанного паттерна воспаления бронхов [2], при котором в мокроте пациентов насчитывается $\geq 2\%$ эозинофилов и $\geq 40\%$ нейтрофилов [3]. Результатом доминирования нейтрофилов в инфильтрате дыхательных путей является формирование эндотипа нейтрофильной астмы, резистентной к стандартному противовоспалительному лечению ингаляционными глюкокортикостероидами [4]. Приоритет в развитии нейтрофилии и смешанного паттерна бронхиального воспаления при БА принадлежит повышенной экспрессии цитокинов не Th2 типа – IL-17 и IFN- γ [5].

Провоспалительная роль специфического маркера клеточного иммунитета IFN- γ заключается в поляризации иммунного ответа по Th1 типу, повышении дифференцировки незрелых Т-клеток CD4⁺Th0 в Т-клетки воспаления CD4⁺Th1, супрессии Th2-хелперной популяции в совокупности со стимуляцией процессинга антигенов и экспрессией поверхностных костимулирующих молекул на антигенпрезентирующих клетках [6]. Активация ассоциированного с патогенезом иммунновоспалительных и аутоиммунных заболеваний Th17-иммунного ответа, источником которого является Th17-субпопуляция CD4⁺Т-хелперных лимфоцитов [7], коррелирует с молекулярно-клеточными механизмами нейтрофильного воспаления и характеризуется высоким содержанием IL-17A и IL-17F в мокроте пациентов с тяжелой нейтрофильной БА [8]. Согласно сообщениям о количественных показателях Th1/Th2/Th17 цитокинового профиля у детей, страдающих астмой различной степени тяжести, при тяжелых формах болезни доминирует нейтрофильный морфофункциональный эндотип, опосредованный гиперпродукцией Th1 и Th17 цитокинов [9].

Полученные нами ранее данные о высокой частоте

встречаемости неаллергического фенотипа БА, смешанного паттерна воспаления и активации сегмента нейтрофильных гранулоцитов бронхов у больных с ХГДП [2] свидетельствуют об очевидной причастности Th1 иммунного ответа к механизмам развития холодового бронхоспазма. Представление о нейтрофильном пуле как о критическом факторе развития дисбаланса в системе цитокинов, регулирующих ХГДП, связанном со снижением значимости в реализации холодового бронхоспазма IL-5, IL-10, IL-13 и повышением значимости IL-1 β , IL-8, TNF α , IL-18 [10], подтверждает тезис об интегрированном вкладе синергических и антагонистических функций цитокинов в иммунопатогенез астмы. С целью расширения представлений о взаимодействии разнонаправленных цитокинов, контролирующих клеточный и гуморальный иммунный ответ, в реализации клинического феномена ХГДП при БА предпринято настоящее исследование.

Цель работы – оценить роль Th1 и Th2 цитокинов при формировании реакции дыхательных путей на холодовой стимул у больных БА.

Материалы и методы исследования

Набор материала выполнен с соблюдением Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», международных этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), решения комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

В исследовании приняли участие 37 больных персистирующей БА [11], обоего пола, средний возраст $41,5 \pm 1,9$ лет.

Критерии включения: возраст 18-65 лет, документально подтвержденный клинический диагноз БА, ОФВ₁ более 70% должной величины на момент обследования. Критерии исключения: наличие холодовой аллергии, острые респираторные заболевания в течение предшествующих 4 недель, отсутствие информированного согласия пациента на исследование.

Дизайн включал объективизацию симптомов БА с последующим спирометрическим исследованием с

целью оценки базовой функции легких и обратимости обструкции посредством проведения пробы с β_2 -агонистом короткого действия. Второй день обследования предполагал сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) перед и после выполнения бронхопровокационной пробы 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) под контролем параметров бронхиальной проходимости.

Вентиляционная функция легких с оценкой параметров кривой поток-объем форсированного выдоха (ЖЕЛ, ОФВ₁, СОС₂₅₋₇₅) исследовалась путем спирометрии (Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария). Функциональные тесты проводились по единым стандартам в соответствии с существующими международными протоколами [12].

Сбор образцов КВВ осуществляли с помощью аппарата ECoScreen II (VIASUS Healthcare GmbH, Германия) непосредственно перед исследованием и по завершению проведения ИГХВ. Больной двукратно ополаскивал ротовую полость дистиллированной водой, присоединялся к аппарату для сбора КВВ, после чего при спокойном дыхании в течение 20 минут осуществлялся сбор биологического материала, носовое дыхание исключалось путём наложения носового зажима. По окончании сбора КВВ и оттаивания собранного биологического материала жидкий конденсат изымался при помощи стерильного одноразового шприца, далее его аликвотировали в полипропиленовые пробирки объемом 1,5 мл, замораживали и хранили при температуре -80°C до момента анализа, не более 2 недель. Перед анализом проводили концентрирование образцов в 15 раз с помощью вакуумного концентратора Savant SpeedVac SPD120P2 (Thermo Fisher Scientific, США). Измерение концентрации цитокинов IFN- γ , IL-17A, TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-4, протеина IP-10 (хемокина CXCL10), металлопротеиназы MMP9 и протеина TIMP1 (в фг/мл) выполнялось методом мультиплексного анализа с использованием наборов LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD, США) согласно протоколу производителя.

Статистический анализ проводили с использованием программы «Автоматизированная система дис-

пансеризации» [13] на основе стандартных методов вариационной статистики. Оценку соответствия признака закону нормального распределения проводили при помощи критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. При нормальном типе распределения использовали непарный критерий t (Стьюдента), при распределении данных, отличном от нормального, применяли критерий Колмогорова-Смирнова и парный критерий Уилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей ($Me[Q1; Q3]$). Для всех величин принимали во внимание уровни значимости (p) менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Все больные адекватно перенесли навязываемую им 3-минутную ИГХВ и сбор КВВ. По результатам пробы ИГХВ исследуемые больные были распределены в две группы: в 1 группу (n=11) вошли лица с ХГДП, верифицируемой по степени падения ОФВ₁>10% от исходного ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ ИГХВ}}$), во 2 группу (n=26) – пациенты с отсутствием реакции на пробу ИГХВ ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ ИГХВ}} = -16,5 \pm 2,3$ и $-1,5 \pm 0,85\%$, соответственно, $p < 0,0001$). Базовые величины параметров кривой поток-объем форсированного выдоха, а также динамика ОФВ₁ после пробы с β_2 -агонистом короткого действия ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ БЛ}}$) между группами значимо не различались (табл. 1). В то же время в содержании цитокинов прослеживались определённые изменения показателей, как до, так и после ИГХВ (табл. 2).

При исходно равнозначных величинах уровня IFN- γ , у пациентов 1 группы в ответ на ИГХВ содержание IFN- γ в КВВ было значимо выше, чем у больных 2 группы (табл. 2). Такая же динамика наблюдалась и в отношении показателей IP-10, IL-1 β после ИГХВ, которые у пациентов с ХГДП возрастали и превышали аналогичные параметры у больных с отсутствием реакции на холодный воздух. Базовая концентрация IL-6 у лиц 1 группы была существенно выше и достоверно снижалась после ИГХВ, тогда как во 2 группе значения этого показателя в ответ на холодную бронхопровокацию не изменялись (табл. 2).

Таблица 1

Базовая функция легких и реакция дыхательных путей на β_2 -агонист короткого действия у больных БА

Показатели	1 группа	2 группа	p
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	74,6 \pm 1,2	75,6 \pm 1,5	>0,05
ОФВ ₁ , % долж.	91,2 \pm 4,0	98,9 \pm 2,6	>0,05
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	65,2 \pm 7,8	75,2 \pm 5,3	>0,05
$\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ БЛ}}$, %	9,6 \pm 3,3	7,9 \pm 1,7	>0,05

Таблица 2

Концентрация цитокинов, MMP9 и TIMP1 в конденсате выдыхаемого воздуха

Показатели (фг/мл)	1 группа	2 группа	p
IFN- γ	<u>187,86 (122,75; 657,52)</u> 399,52 (237,1; 753,23)	<u>183,85 (128,27; 260,69)</u> 237,99 (57,63; 304,84)	$\geq 0,05$ $< 0,05$
IP-10	<u>132,94 (118,79; 174,3)</u> 201,12 (199,4; 398,81)*	<u>174,3 (104,53; 284,86)</u> 167,33 (132,94; 212,77)	$\geq 0,05$ $< 0,05$
IL-1 β	<u>239,39 (159,57; 442,95)</u> 492,48 (279,49; 585,95)	<u>422,41 (303,9; 630,36)</u> 228,88 (117,19; 459,32)	$\geq 0,05$ $< 0,05$
IL-6	<u>84,76 (84,76; 107,65)</u> 45,36 (26,91; 63,81)*	<u>38,45 (17,94; 111,94)</u> 55,3 (17,94; 111,94)	$\leq 0,05$ $> 0,05$
TNF- α	<u>50,94 (29,76; 59,28)</u> 31,6 (24,53; 41,98)	<u>51,97 (24,96; 72,73)</u> 11,65 (11,65; 27,39)*	$\geq 0,05$ $> 0,05$
IL-17A	<u>2,03 (2,03; 2,03)</u> 7,45 (2,35; 32,41)	<u>4,36 (2,03; 36,01)</u> 21,6 (7,62; 28,35)	$\geq 0,05$ $> 0,05$
IL-4	<u>160,15 (96,37; 177,53)</u> 147,94 (144,56; 184,78)	<u>131,7 (96,37; 283,28)</u> 96,37 (29,59; 160,15)	$\geq 0,05$ $> 0,05$
IL-2	<u>24,36 (14,16; 42,82)</u> 6,71 (5,37; 13,42)	<u>19,34 (10,89; 24,36)</u> 4,47 (4,47; 29,63)*	$\geq 0,05$ $> 0,05$
MMP9	<u>2083,75 (1938,13; 2229,36)</u> 1114,68 (606,33; 2431,08)	<u>2308,32 (1016,72; 4432,3)</u> 495,42 (92,03; 738,72)*	$\geq 0,05$ $< 0,05$
TIMP1	<u>970 (463; 1132)</u> 3961 (991; 8544)*	<u>1734 (808; 4254)</u> 1840 (709; 4762)	$\leq 0,05$ $> 0,05$

Примечание: в числителе значения показателя до пробы ИГХВ, в знаменателе – после пробы ИГХВ; звёздочка (*) – значимость различий до и после пробы ИГХВ (парный критерий Уилкоксона) (* – $p < 0,05$).

В отношении концентраций TNF- α , IL-17A, IL-4, IL-2 в КВВ как исходно, так и после ИГХВ межгрупповых различий не было найдено. Вместе с тем после пробы у больных 2 группы отмечалось снижение уровней TNF- α и IL-2 (табл. 2). Концентрация MMP9 после бронхопровокации достоверно снижалась и становилась ниже, чем в 1 группе. Исходное содержание TIMP1 в КВВ у больных с ХГДП было ниже, чем во 2 группе, однако, в ответ на пробу ИГХВ уровень TIMP1 существенно увеличивался и в два раза превышал значения, полученные во 2 группе (табл. 2).

В результате анализа всех исследуемых цитокинов, содержащихся в КВВ, в качестве центрального регулятора реакции бронхов на холодовой стимул нами рассматривается IFN- γ , более высокая концентрация которого регистрировалась у пациентов с ХГДП. Как предполагается, при холодовом бронхоспазме преимущественно IFN- γ координирует иммунное клеточное воспаление, что синхронизируется с увеличением содержания в дыхательных путях IFN- γ -индуцируемого протеина IP-10 (CXCL10), секретируемого под воздействием IFN- γ моноцитами и клетками соединительной ткани и привлекающего в очаг воспаления NK-клетки и Т-лимфоциты, продуцирующие IFN- γ [6]. Стимулирование продукции IFN- γ NK- и Т-клетками в этом

случае осуществляется IL-12.

Иммунорегуляторные IL-12 и IL-18, выделяемые моноцитами, макрофагами и антигенпрезентирующими клетками, являются основными активаторами Т-клеток, индуцирующими транскрипцию гена IFN- γ и усиливающими Th1 иммунный ответ [6, 14, 15]. Первичным сигналом к активации Т-лимфоцитов служит связывание Т-клеточного рецептора (TCR) с комплексом антиген (АГ)-МНС (Major Histocompatibility Complex) на поверхности клетки (инфицированные клетки в случае МНС-I, антигенпрезентирующие клетки в случае МНС-II) [6]. Связывание комплекса АГ-МНС и TCR приводит к фосфорилированию внутриклеточного домена последнего, активации сигнальных каскадов реакций, связанных с митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК), и нуклеарного фактора карра В (NF- κ B), мобилизующих транскрипционные факторы генов, отвечающих за рост, дифференцировку, эффекторные функции Th1 клеток и продукцию цитокинов IFN- γ , TNF α , IL-2 [6]. Активированный NF- κ B считается одним из главных транскрипционных факторов, индуцирующих экспрессию генов цитокинов, отвечающих за пролиферацию, адаптацию, апоптоз клеток и активность воспаления при БА [16, 17].

Сигналами, ингибирующими экспрессию IFN- γ ,

выступают цитокины Th2 типа (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13), а также глюкокортикостероиды и иммунодепрессанты циклоспорин и FK506 [18, 19]. В отношении важнейшего ингибитора продукции IFN- γ , каким является IL-4, играющий одну из ключевых ролей в иммунопатогенезе астмы, рядом авторов отмечается его преобладающее содержание в крови больных БА по сравнению с содержанием IFN- γ , особенно в период обострения болезни [20].

В нашем исследовании динамики уровня IL-4 в дыхательных путях пациентов в ответ на пробу ИГХВ не наблюдалось. Тот факт, что концентрация IL-4 под влиянием холодовой стимуляции бронхов не увеличивалась, указывает на редукцию Th2 иммунного ответа и минимизацию участия IL-4 в реализации ХГДП, возможно, за счет снижения активности традиционного для аллергической БА IL-4/STAT6 механизма внутриклеточного сигнального пути и усиления активируемой IFN- γ передачи сигнала с участием STAT1. Так, при связывании IFN- γ с родственным рецептором IFN- γ R и запуске внутриклеточной сигнализации с помощью JAK-STAT-системы (Janus Kinases – Signal Transducer and Activator of Transcription) Янус-киназы JAK1 и JAK2 активируют латентный цитоплазматический транскрипционный фактор STAT1, который, активируясь, транслоцируется в ядро, где индуцирует транскрипцию IFN- γ активируемых (GAS) генов [6]. Результатом передачи активированным STAT1 сигналов является генерация клеток CD4⁺Th1 [6].

В противоположность фосфорилированию STAT1, присущим Th2 клеточной дифференцировке является опосредованное JAK1 и JAK3-киназами активирующее влияние цитокина IL-4 на фосфорилирование STAT6 (IL-4/STAT6 вариант) с превращением неактивного STAT6-мономера в активный фактор транскрипции pSTAT6-димер [21, 22], повышение экспрессии которого служит ключевым процессом для индукции фактора транскрипции Th2 GATA-3. Последний активирует секрецию Th2 цитокинов, ингибирует специфичные факторы транскрипции Th1 типа, обуславливая аллергическое воспаление и такие компоненты астмы, как гиперреактивность и ремоделирование бронхов [17, 22–26].

Вполне вероятно, что при неаллергическом фенотипе БА и развитии ХГДП, сопряженной с эскалацией Th1 иммунного ответа, модулированного сигнальным каскадом, инициированным IFN- γ , происходит снижение активирующего влияния IL-4 на экспрессию pSTAT6 и мобилизацию транскрипционного фактора GATA-3, что сопровождается расширением спектра активности NF-kB-зависимых цитокинов, продуцируемых в дыхательных путях. Индукция NF-kB, в частности, является результатом взаимодействия с клеточными рецепторами IL-17, в основе канонического сигнального пути которого лежит E3-лигазная активность Act1, опосредующая убиквитинирование по Lys63 регулятора TRAF6 (фактора 6, ассоциированного

с рецептором фактора некроза опухолей (TNF); TNF Receptor-Associated Factor 6) [7, 27]. Эта модификация TRAF6, являющегося ключевым компонентом сигнального пути IL-17, приводит к активации NF-kB и путей MAPK, которые включают внеклеточную сигнал-регулируемую киназу (ERK), p38, c-Jun аминоконцевую киназу (JNK), а также путь CCAAT-энхансер-связывающих белков (C/EBPs). Все перечисленные белки являются транскрипционными факторами экспрессии генов провоспалительных цитокинов и хемокинов [7, 27]. Таким образом, канонический сигнальный путь IL-17 активирует транскрипцию IL-17A-целевых генов, играющих ключевые роли при воспалении, воспалительных и инфекционных болезнях [7, 27, 28]. Опубликованы факты о выраженном синергизме функциональной активности IL-17 с TNF α и о совместной способности IL-17 и TNF α индуцировать многие гены-мишени, особенно кодирующие экспрессию IL-6 [28].

Исследованные нами концентрации TNF α и IL-2 у пациентов с отрицательной пробой на ИГХВ снижались, а у пациентов с развившимся бронхоспазмом в ответ на холодовую провокацию оставались на прежнем уровне, что, по-видимому, было обусловлено поддержанием активного воспаления в условиях холодового стресса. Концентрация IL-1 β в КВВ пациентов с ХГДП оказалась выше после ИГХВ, чем у больных, не отреагировавших на пробу. Содержание IL-6 у лиц с наличием ХГДП исходно было более высоким, чем у больных без признаков ХГДП, и данный цитокин в первом случае более интенсивно расходовался в ходе холодового бронхоспазма.

Несмотря на то, что в настоящем исследовании не обнаружено изменений уровня IL-17A в ответной реакции бронхов пациентов на ИГХВ, нельзя отрицать роль этого наиболее изученного и активного, наряду с IL-17F, члена семейства IL-17, насчитывающего шесть белков-цитокинов [7], в потенцировании воспалительной трансформации структурно-функциональной организации дыхательных путей, способствующей развитию ХГДП.

В современном понимании в формировании ремоделирования бронхов и гиперчувствительности дыхательных путей при астме принимают участие как Th2- (IL-4, IL-5, IL-13), так и Th17- (IL-17A, IL-17F, IL-22) цитокины [29]. Следовательно, функции IL-17A со всей очевидностью могут быть сопряжены с активностью металлопротеиназы MMP9 – протеолитического фермента, вызывающего деструкцию коллагеновых волокон и играющего важную роль в ремоделировании соединительнотканного матрикса легких при воспалительной обструкции дыхательных путей [30]. Судя по более высоким в бронхах пациентов с ХГДП, чем у пациентов без ХГДП концентрациям MMP9 и специфического эндогенного ингибитора металлопротеиназ TIMP1, у таких больных прослеживалась активация системы протеолиз–антипротеолиз,

указывающая на интенсивный процесс ремоделирования соединительнотканной лёгочной стромы, контролируемый стимулирующими эффектами IL-17A.

Выводы

1. Регуляция ХГДП у больных БА осуществляется преимущественно Th1-цитокинами, центральным среди которых рассматривается IFN- γ .

2. Отсутствие динамики уровня IL-4 в дыхательных путях при формировании реакции на холодовой стимул свидетельствует о снижении функциональной активности Th2 цитокинов при развитии ХГДП.

3. Функция индуктора генерации Th1 цитокинов IL-17A в поддержании ХГДП может быть связана с координированием баланса протеолиза и антипротеолиза,

обусловливаемых металлопротеиназой MMP9 и её тканевым ингибитором TIMP1 при воспалительном ремоделировании бронхов.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. ISBN: 978-5-8044-1220-4. EDN: POBRZA.
2. Пирогов А.Б., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Гассан Д.А., Мальцева Т.А. Особенности воспалительных паттернов бронхов и клинико-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Пульмонология. 2016. Т.26, №6. С.701–707. EDN: XXMMER. <https://doi.org/10.18093/086901892016266701707>
3. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleecker E.R. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes // J. Allergy Clin. Immunol. 2010. Vol.125, Iss.5. P.1028–1036. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.008>
4. Петрова Е.С., Горячев Д.В., Кузнецова А.Д. Планирование программы клинических исследований препаратов для лечения бронхиальной астмы // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2021. Т.11, №1. С.55–69. EDN: FPNFGX. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-55-69>
5. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasts and maintained by defective resolution // Allergol. Int. 2019. Vol.68, Iss.2. P.143–149. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.006>
6. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейер М., Лобзин Ю.В. Интерферон- γ : биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // Журнал инфектологии. 2015. Т.7, №4. С.10–22. EDN: VTODCZ. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22>
7. Kostareva O.S., Gabdulkhakov A.G., Kolyadenko I.A., Garber M.B., Tishchenko S.V. Interleukin-17: Functional and Structural Features, Application as a Therapeutic Target // Biochemistry (Mosc). 2019. Vol.84 (Suppl.1). P.193–205. <https://doi.org/10.1134/S0006297919140116>
8. Никольский А.А., Шиловский И.П., Юмашев К.В., Вишнякова Л.И., Барвинская Е.Д., Ковчина В.И., Корнеев А.В., Туренко В.Н., Каганова М.М., Брылина В.Е., Никонова А.А., Козлов И.Б., Кофиади И.А., Сергеев И.В., Маерле А.В., Петухова О.А., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Влияние локального подавления экспрессии гена Stat3 на нейтрофильное воспаление легких в экспериментальной модели на мышах // Иммунология. 2021. Т.42, №6. С.600–614. EDN: FGNUGE. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614>
9. Смольникова М.В., Горбачева Н.Н., Шубина М.В., Терещенко С.Ю. Цитокиновый профиль Th1/Th2/Th17 в плазме и полиморфизм генов (IL12B, IL13, IL31, IL33) у больных астмой детей: мультиплексный анализ // Медицинская иммунология. 2021. Т.23, №4. С.887–894. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-STC-2279>
10. Пирогов А.Б., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Афанасьева Е.Ю., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Ушакова Е.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Клеточное воспаление и профиль цитокинов бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.75. С.21–31. EDN: LHXCXD. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-75-21-31>
11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2021 update). URL: www.ginasthma.org
12. Sylvester K.P., Clayton N., Cliff I., Hepple M., Kendrick A., Kirkby J., Miller M., Moore A., Rafferty G.F., O'Reilly L., Shakespeare J., Smith L., Watts T., Bucknall M., Butterfield K. ARTP statement on pulmonary function testing 2020 // BMJ Open Respir. Res. 2020. Vol.7, Iss.1. Article number: e000575. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000575>
13. Ульяновцев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 с. ISBN: 9783659513220. EDN: RWOBUP.

14. Akira S. The role of IL-18 in innate immunity // *Curr. Opin. Immunol.* 2000. Vol.12, Iss.1. P.59–63. [https://doi.org/10.1016/s0952-7915\(99\)00051-5](https://doi.org/10.1016/s0952-7915(99)00051-5)
15. Hamza T., Barnett J.B., Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications // *Int. J. Mol. Sci.* 2010. Vol.11, Iss.3. P.789–806. <https://doi.org/10.3390/ijms11030789>
16. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Заславская М.И. Нуклеарный фактор-kB и воспаление // *Цитокины и воспаление.* 2007. Т.6, №2. С.3–9. EDN: RZMYQP.
17. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Деев И.А., Селиванова П.А., Федосенко С.В., Кириллова Н.А. Молекулярные механизмы тяжелой бронхиальной астмы // *Молекулярная медицина.* 2013. №2. С.24–32. EDN: PZAGKN
18. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., D.A. Hume Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions // *J. Leukoc. Biol.* 2004. Vol.75, Iss.2. P.163–189. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603252>
19. Gattoni A., Parlato A., Vangieri B., Bresciani M., Derna R. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts) // *Clin. Ter.* 2006. Vol.157, Iss.4. P.377–386.
20. Антонович Ж.В., Царев В.П., Гончарова Н.В. Естественные регуляторные Т-клетки и цитокины у больных бронхиальной астмой в разные периоды заболевания // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* 2009. №4. С.35–44. EDN: RVAMSL.
21. Shuai K., Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system // *Nat. Rev. Immunol.* 2003. Vol.3, Iss.11. P.942–954. <https://doi.org/10.1038/nri1226>
22. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А. Влияние IL-4 на активность транскрипционного фактора STAT6 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой // *Медицинская иммунология.* 2009. Т.11, №2-3. С.177–184. EDN: KVFVHZ. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-2-3-177-184>
23. Kiwamoto T., Ishii Y., Morishima Y., Yoh K., Maeda A., Ishizaki K., Iizuka T., Hegab A.E., Matsuno Y., Homma S., Nomura A., Sakamoto T., Takahashi S., Sekizawa K. Transcription factors T-bet and GATA-3 regulate development of airway remodeling // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006. Vol.174, Iss.2. P.142–151. <https://doi.org/10.1164/rccm.200601-079OC>
24. Usui T., Preiss J.C., Kanno Y., Yao Z.J., Bream J.H., O'Shea J. J., Strober W. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on IFNG gene acetylation and transcription // *J. Exp. Med.* 2006. Vol.203, Iss.3. P.755–766. <https://doi.org/10.1084/jem.20052165>
25. Zhu J., Yamane H., Cote-Sierra J., Guo L., Paul W.E. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors // *Cell Res.* 2006. Vol.16, Iss.1. P.3–10. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7310002>
26. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Трофимов В.И. Экспрессия транскрипционного фактора GATA-3 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой // *Медицинская иммунология.* 2010. Т.12, №1-2. С.21–28. EDN: PVLAQR. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-1-2-21-28>
27. Schwandner R., Yamaguchi K., Cao Z. Requirement of Tumor Necrosis Factor Receptor–Associated Factor (Traf)6 in Interleukin 17 Signal Transduction // *J. Exp. Med.* 2000. Vol.191, Iss.7. P.1233–1240. <https://doi.org/10.1084/jem.191.7.1233>
28. Ruddy M.J., Wong G.C., Liu X.K., Yamamoto H., Kasayama S., Kirkwood K.L., Gaffen S.L. Functional cooperation between interleukin-17 and tumor necrosis factor-alpha is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol.279, Iss.4. P.2559–2567. <https://doi.org/10.1074/jbc.M308809200>
29. Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Савлевич Е.Л., Ковчина В.И., Никольский А.А., Савушкина Е.Ю., Хайтов М.Р. Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом // *Пульмонология.* 2021. Т.31, №1. С.7–19. EDN: CJTQMM. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19>
30. Невзорова В.А., Тилик Т.В., Гиляфанов Е.А., Вахрушева С.Е., Панченко Е.А., Кудрявцева В.А. Лукьянов П.А. Содержание свободной металлопротеиназы MMP9 и комплекса MMP9/TIMP1 в сыворотке крови при стабильном течении хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца // *Пульмонология.* 2011. Т.1, №2. С.5–80. EDN: OPDGSD. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-2-75-80>

REFERENCES

1. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1220-4
2. Pirogov A.B., Kolosov V.P., Perel'man Yu.M., Prikhod'ko A.G., Zinov'ev S.V., Gassan D.A., Mal'tseva T.A. [Airway inflammation patterns and clinical and functional features in patients with severe uncontrolled asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness]. *Pulmonologiya* 2016; 26(6):701–707 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/086901892016266701707>
3. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleecker E.R. Analyses of asthma severity

- phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(5):1028–1036. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.008>
4. Petrova E.S., Goryachev D.V., Kuznetsova A.D. [Planning a clinical development programme for medicines for bronchial asthma]. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2021; 11(1):55–69 (in Russian). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-1-55-69>
5. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasm and maintained by defective resolution. *Allergol. Int.* 2019; 68(2):143–149. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.006>
6. Lutskii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maeurer M., Lobzin Yu.V. [Interferon- γ : biological function and application for study of cellular immune response]. *Journal Infectology* 2015; 7(4):10–22 (in Russian). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22>
7. Kostareva O.S., Gabdulkhakov A.G., Kolyadenko I.A., Garber M.B., Tishchenko S.V. Interleukin-17: Functional and structural features, application as a therapeutic target. *Biochemistry (Mosc.)* 2019; 84(Suppl.1):S193–S205. <https://doi.org/10.1134/S0006297919140116>
8. Nikolskii A.A., Shilovskiy I.P., Yumashev K.V., Vishniakova L.I., Barvinskaia E.D., Kovchina V.I., Korneev A.V., Turenko V.N., Kaganova M.M., Brylina V.E., Nikonova A.A., Kozlov I.B., Kofi adi I.A., Sergeev I.V., Maerle A.V., Petukhova O.A., Kudlay D.A., Khaitov M.R. [Effect of local suppression of Stat3 gene expression in a mouse model of pulmonary neutrophilic inflammation]. *Immunologiya* 2021; 42 (6):600–614 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614>
9. Smolnikova M.V., Gorbacheva N.N., Shubina M.V., Tereschenko S.Yu. Plasma Th1/Th2/Th17 cytokine profile and cytokine gene polymorphisms (IL12B, IL13, IL31, IL33) in asthmatic children: a magnetic multiplex assay. *Medical Immunology (Russia)* 2021; 23(4):887–894. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-STC-2279>
10. Pirogov A.B., Naumov D.E., Gassan D.A., Afanaseva E.Yu., Kotova O.O., Sheludko E.G., Ushakova E.V., Prikhodko A.G., Perelman J.M. [Cellular inflammation and the profile of bronchial cytokines in patients with bronchial asthma with cold airway hyperresponsiveness]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (75):21–31 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-75-21-31>
11. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2021 update). Available at: www.ginasthma.org
12. Sylvester K.P., Clayton N., Cliff I., Hepple M., Kendrick A., Kirkby J., Miller M., Moore A., Rafferty G.F., O'Reilly L., Shakespeare J., Smith L., Watts T., Bucknall M., Butterfield K. ARTP statement on pulmonary function testing 2020. *BMJ Open Respir. Res.* 2020; 7(1):e000575. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000575>
13. Ul'yanychev N.V. [Systematic research in medicine]. Saarbrücken: LAP LAMBERT; 2014 (in Russian). ISBN: 9783659513220
14. Akira S. The role of IL-18 in innate immunity. *Curr. Opin. Immunol.* 2000; 12(1):59–63. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(99\)00051-5](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(99)00051-5)
15. Hamza T., Barnett J.B., Li B. Interleukin 12 a key immunoregulatory cytokine in infection applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2010; 11(3):789–806. <https://doi.org/10.3390/ijms11030789>
16. Mayansky A.N., Mayansky N.A., Zaslavskaya M.I. [Nuclear factor-kappaB and inflammation]. *Cytokines and inflammation* 2007; 6(2):3–9 (in Russian).
17. Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Freidin M.B., Deev I.A., Selivanova P.A., Fedosenko S.V., Kirillova N.A. [Molecular mechanisms of severe asthma]. *Molecular Medicine* 2013; (2):24–32 (in Russian).
18. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., D.A. Hume Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75(2):163–189. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603252>
19. Gattoni A., Parlato A., Vangieri B., Bresciani M., Derna R. Interferon-gamma: biologic functions and HCV therapy (type I/II) (1 of 2 parts). *Clin. Ter.* 2006; 157(4):377–386. PMID: 17051976
20. Antonovich Zh.V., Tsarev V.P., Goncharova N.V. [Naturally occurring T-regulatory cells and cytokines in bronchial asthma patients observed during the different periods of the disease]. *Immunopathology, allergology, infectology* 2009; (4):35–44 (in Russian).
21. Shuai K., Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3(11):942–954. <https://doi.org/10.1038/nri1226>
22. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nyoma M.A. Effects of IL-4 UPON the activity of stat6 transcription factor in peripheral blood lymphocytes in bronchial asthma. *Medical Immunology (Russia)* 2009; 11(2-3):177–184 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2009-2-3-177-184>
23. Kiwamoto T., Ishii Y., Morishima Y., Yoh K., Maeda A., Ishizaki K., Iizuka T., Hegab A.E., Matsuno Y., Homma S., Nomura A., Sakamoto T., Takahashi S., Sekizawa K. Transcription factors T-bet and GATA-3 regulate development of airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174(2):142–151. <https://doi.org/10.1164/rccm.200601-0790C>
24. Usui T., Preiss J.C., Kanno Y., Yao Z.J., Bream J.H., O'Shea J. J., Strober W. T-bet regulates Th1 responses through

essential effects on GATA-3 function rather than on IFNG gene acetylation and transcription. *J. Exp. Med.* 2006; 203(3):755–766. <https://doi.org/10.1084/jem.20052165>

25. Zhu J., Yamane H., Cote-Sierra J., Guo L., Paul W.E. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. *Cell Res.* 2006; 16(1):3–10. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7310002>

26. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I. GATA-3 expression in peripheral blood lymphocytes of patients with bronchial asthma. *Medical Immunology (Russia)* 2010; 12(1-2):21–28 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2010-1-2-21-28>

27. Schwandner R., Yamaguchi K., Cao Z. Requirement of Tumor Necrosis Factor Receptor–Associated Factor (Traf)6 in Interleukin 17 Signal Transduction. *J. Exp. Med.* 2000; 191(7):1233–1240. <https://doi.org/10.1084/jem.191.7.1233>

28. Ruddy M.J., Wong G.C., Liu X.K., Yamamoto H., Kasayama S., Kirkwood K.L., Gaffen S.L. Functional cooperation between interleukin-17 and tumor necrosis factor- α is mediated by CCAAT/enhancer-binding protein family members. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(4):2559–2567. <https://doi.org/10.1074/jbc.M308809200>

29. Kurbacheva O.M., Dyneva M.E., Shilovskiy I.P., Savlevich E.L., Kovchina V.I., Nikol'skiy A.A., Savushkina E.Yu., Khaitov M.R. [Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma]. *Pulmonologiya* 2021; 31(1):7–19 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19>

30. Nevzorova V.A., Tilik T.V., Gilifanov E.A., Vakhrusheva S.E., Panchenko E.A., Kudryavtseva V.A., Lukyanov P.A. [Concentration of free metalloproteinase MMP9 and complex MMP9/TIMP1 in blood serum in patients with co-existing stable chronic obstructive lung disease and ischemic heart disease]. *Pulmonologiya* 2011; (2):75–80 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-2-75-80>

Информация об авторах:

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: denn1985@bk.ru

Анна Григорьевна Приходько, д-р мед. наук, главный научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: prih-anya@ya.ru

Юлий Михайлович Перельман, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, зав. лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: jperelman@mail.ru

Author information:

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Denis E. Naumov, PhD (Med.), Head of Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: denn1985@bk.ru

Anna G. Prikhodko, MD, PhD, DSc (Med.), Main Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: prih-anya@ya.ru

Juliy M. Perelman, MD, PhD, DSc (Med.), Corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: jperelman@mail.ru

Поступила 04.07.2022
Принята к печати 21.07.2022

Received July 04, 2022
Accepted July 21, 2022