

УДК 612.2/-29(616.155.34+577.152.193)616.248:616.233-001.19-007.271

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-40-49

НЕЙТРОФИЛЫ И МИЕЛОПЕРОКСИДАЗА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ХОЛОД-ИНДУЦИРОВАННОМ БРОНХОСПАЗМЕ

А.Б.Пирогов, 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. Роль нейтрофильного воспаления бронхов больных бронхиальной астмой (БА) в развитии и реализации холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) недостаточно исследована. **Цель.** Оценить уровень нейтрофилов и активность миелопероксидазы (МПО) в бронхах больных БА при холод-индуцированном бронхоспазме. **Материалы и методы.** У 138 больных БА среднетяжелого и легкого течения с ХГДП изучали уровень контроля над заболеванием (АСТ), функцию внешнего дыхания (ОФВ₁), исследовали мокроту до и после проведения бронхопровокационной пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ). В образцах мокроты оценивали содержание нейтрофилов, эозинофилов и клеток бронхиального эпителия (структурно целостных цилиндрических реснитчатых и бокаловидных), цитохимическим методом изучали содержание и активность МПО в нейтрофилах. **Результаты.** Больные разделены на три группы: 1 группа (n=94) – пациенты с лёгким холод-индуцированным бронхоспазмом, 2 группа (n=28) – с бронхоспазмом средней степени, 3 группа (n=16) – с тяжелым бронхоспазмом (ΔОФВ₁ = -13,5±0,3; -24,6±0,5; -36,9±1,5%, соответственно). Больные не отличались по уровню контроля над астмой (16 [12; 21]; 16 [13; 20] и 16 [12; 21] баллов АСТ, соответственно). Больные 3 группы имели более низкие значения бронхиальной проходимости по сравнению с 1 и 2 группами: ОФВ₁ 79,4±3,2; 92,4±1,7 (p<0,01); 92,1±2,9% и СОС₂₅₋₇₅ 46,4±4,3; 66,1±2,5 (p<0,001); 63,2±4,0% (p<0,01). В мокроте после пробы ИГХВ во 2 и 3 группах регистрировалось увеличение количества нейтрофилов с 35,5±3,9 до 46,0±3,8% (p<0,05) и с 39,0±3,8 до 52,4±4,4% (p<0,05), соответственно, тогда как число нейтрофилов в 1 группе не изменялось (43,2±2,4 и 44,3±2,1%). Содержание МПО в ответ на пробу ИГХВ во всех группах достоверно повышалось более чем на 30% (p<0,05). **Заключение.** Мобилизация нейтрофилов в смешанном паттерне воспаления дыхательных путей больных БА ассоциирована с утяжелением холод-индуцированного бронхоспазма. Увеличение содержания МПО в гранулах нейтрофилов в ответ на действие холодного воздуха направлено на усиление секреции фермента в интерстиций, активизацию его окислительной деятельности в дыхательных путях и эскалацию оксидативного/галогенирующего стресса, сопровождающего бронхоспазм.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, нейтрофилы, гранулоцитарный паттерн воспаления бронхов, миелопероксидаза, холод-индуцированный бронхоспазм.

AIRWAY NEUTROPHILS AND MYELOPEROXIDASE IN ASTHMA PATIENTS WITH COLD-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION

A.B.Pirogov, 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 role of neutrophil inflammation of the bronchi in patients with asthma in the development and manifestation of cold airway hyperresponsiveness (CAHR) has not been sufficiently studied. **Aim.** To assess the level of neutrophils and the activity of myeloperoxidase (MPO) in the bronchi of asthma patients with cold-induced

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., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Нейтрофилы и миелопероксидаза дыхательных путей больных бронхиальной астмой при холод-индуцированном бронхоспазме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.86. С.40–49. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-40-49

For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Airway neutrophils and myeloperoxidase in asthma patients with cold-induced bronchoconstriction. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniia* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (86):40–49 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-40-49

bronchospasm. **Materials and methods.** In 138 patients with mild-to-moderate asthma with CAHR, the level of asthma control (ACT), lung function (FEV_1), cellular composition of sputum was examined before and after the bronchoprovocation test by isocapnic hyperventilation with cold air (IHCA). In sputum samples, the percentage of neutrophils, eosinophils, and bronchial epithelial cells (structurally intact cylindrical ciliated and goblet cells) was assessed; the concentration and activity of MPO in neutrophils were studied by the cytochemical method. **Results.** The patients were divided into three groups: group 1 ($n=94$) – patients with mild cold-induced bronchospasm, group 2 ($n=28$) – with moderate bronchospasm, group 3 ($n=16$) – with severe bronchospasm ($\Delta FEV_1 = -13.5 \pm 0.3$, -24.6 ± 0.5 , $-36.9 \pm 1.5\%$, respectively). Patients did not differ in the level of asthma control (16 [12; 21]; 16 [13; 20] and 16 [12; 21] ACT points, respectively). Patients of the third group had lower values of bronchial patency in comparison with the first and second groups: FEV_1 79.4 ± 3.2 ; 92.4 ± 1.7 ($p < 0.01$); $92.1 \pm 2.9\%$ and FEF_{25-75} 46.4 ± 4.3 ; 66.1 ± 2.5 ($p < 0.001$); $63.2 \pm 4.0\%$ ($p < 0.01$). In sputum after the IHCA test in groups 2 and 3, an increase in the number of neutrophils was recorded from 35.5 ± 3.9 to $46.0 \pm 3.8\%$ ($p < 0.05$) and from 39.0 ± 3.8 to $52.4 \pm 4.4\%$ ($p < 0.05$), respectively, while the number of neutrophils in group 1 did not change (43.2 ± 2.4 and $44.3 \pm 2.1\%$). The concentration of MPO in response to the IHCA test in all groups significantly increased by more than 30% ($p < 0.05$). **Conclusion.** The mobilization of neutrophils in a mixed pattern of airway inflammation in asthma patients is associated with worsening of cold-induced bronchospasm. An increase in the content of MPO in neutrophil granules in response to the action of cold air is aimed at enhancing the secretion of the enzyme in the interstitium, activating its oxidative activity in the respiratory tract, and escalating the oxidative/halogenating stress that accompanies bronchospasm.

Key words: bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, neutrophils, granulocytic pattern of bronchial inflammation, myeloperoxidase, cold-induced bronchospasm.

Одной из морфофункциональных характеристик клинического феномена холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП), развивающегося у больных бронхиальной астмой (БА) при воздействии на организм низких температур атмосферного воздуха [1], является активация смешанного паттерна воспаления [2], при котором в популяции гранулоцитов бронхов насчитывается $\geq 2\%$ эозинофилов и $\geq 40\%$ нейтрофилов [3]. ХГДП диагностируется у большинства (60-80%) пациентов, проживающих в климатических условиях Сибири и Дальнего Востока [1], ассоциируясь с утяжелением течения болезни и сложной проблемой достижения контроля над астмой [2].

Наиболее тяжелые симптомы заболевания, высокая потребность больных БА в ежедневном использовании β_2 -агонистов, низкие показатели вентиляционной функции легких и контроля над астмой, обострения, трудно поддающиеся терапии ингаляционными кортикостероидами и требующие применения системных стероидов, базируются на нейтрофильном или смешанном паттерне бронхиального воспаления [3–7]. Подобный паттерн отличается высокой степенью деструкции и цитолиза пула бронхиальных нейтрофилов и выраженной пероксидазной активностью [2]. Рост количества активно продуцирующих пероксидазу нейтрофилов в воспалительном инфильтрате бронхов пациентов с ХГДП сопровождается индукцией эпителиальной дисфункции, накоплением вторичных продуктов перекисного окисления липидов в паренхиме и строме дыхательных путей, а также такими клинико-функциональными проявлениями болезни, как ограничение воздушного потока и утрата контроля над астмой [8].

По современным представлениям, гиперреактивность гладкой мускулатуры бронхов при нарушении вентиляционной функции легких по обструктивному

типу [9], деструкция цилиарного эпителия, гипертрофия, пролиферация и гиперплазия лейомиоцитов, лежащие в основе бронхоспастического синдрома при БА, связаны с активацией различных изоформ NADPH-оксидазы [10] – многокомпонентной ферментной системы, способной окислять восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) и передислоцировать электроны с NADPH на молекулярный кислород [11]. В нейтрофилах модулирование активности NADPH-оксидазы, праймированное провоспалительными цитокинами GM-CSF, TNF α и IL-8, запускает процесс респираторного взрыва, что приводит к генерации активных форм кислорода (АФК) [11, 12], инициируя типовые для заболеваний органов дыхания, в том числе и для БА, реакции оксидативного стресса [13]. Сборка единого NADPH-оксидазного комплекса запускается активацией клеточных рецепторов, киназ и гуанозинтрифосфатаз, ведущих к фосфорилированию и мембранной передислокации оксидазных компонентов при респираторном взрыве нейтрофилов [11, 14]. Принимая первый электрон, молекула кислорода превращается в агрессивный супероксид анион-радикал $\dot{O}_2^-$, который в дальнейшем спонтанно или под действием супероксиддисмутазы подвергается удалению: к $\dot{O}_2^-$ присоединяется либо электрон с образованием супероксид аниона O_2^{2-} , либо ион H^+ с образованием гидропероксид аниона HO_2^- , который далее восстанавливается до более устойчивого пероксида водорода H_2O_2 . В присутствии H_2O_2 фермент азурофильных гранул нейтрофилов миелопероксидаза (МПО) катализирует синтез высоко-реакционноспособных галогенсодержащих соединений (активных формы галогенов, АФГ), конвертируя оксидативный стресс в галогенирующий [15].

Причастность респираторного взрыва и пероксидазной активности нейтрофилов к реакции дыхатель-

ных путей больных БА на холодовой стимул при смешанном гранулоцитарном воспалительном фенотипе очевидна, однако механизмы преобразования структуры и функциональной активности эпителиальных и гладкомышечных клеток бронхов, лежащие в основе возникновения бронхоспазма под воздействием нейтрофилов, не изучены.

В связи с актуальностью вопроса о роли нейтрофильного сегмента бронхиального воспаления в развитии и реализации ХГДП предпринята настоящая работа, целью которой является оценка уровня нейтрофилов и активности МПО бронхов больных БА при холод-индуцированном бронхоспазме.

Материалы и методы исследования

В наблюдательном исследовании участвовали больные обоего пола ($n=138$) с диагнозом БА неаллергического фенотипа, среднетяжелого и легкого течения (критерии GINA, 2018) [16], получавшие стандартную базисную противовоспалительную терапию в соответствии с тяжестью заболевания.

Критерии включения больных: возраст 18-65 лет, клинический диагноз БА, наличие инструментально подтвержденной ХГДП, ОФВ₁ более 70% должной величины на момент тестирования, отсутствие острых и сопутствующих заболеваний, оказывающих влияние на проведение функциональных исследований. Исключались больные с наличием холодовой аллергии, а также не подписавшие информированное согласие на исследование.

Больные обследованы в 2-дневном режиме, в первую половину дня (до 12 часов). Проводили анкетирование путём заполнения вопросника Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002), исследование функции внешнего дыхания методом спирометрии на аппарате Easy on PC (NDD Medizintechnik AG, Швейцария) с анализом параметров кривой «поток-объем форсированного выдоха» исходно и через 15 мин после ингаляции аэрозоля β_2 -агониста короткого действия (сальбутамол, 400 мкг), после чего осуществляли сбор индуцированной мокроты (ИМ) по стандартной методике [17]. На следующий день выполняли бронхопровокационную пробу изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) [1], после которой проводили сбор спонтанно продуцируемой мокроты. Для всех больных забор биологического материала был стандартизирован. Для анализа спирометрических данных были использованы должные значения ECCS/EGKS для лиц европеоидной расы старше 18 лет.

Исследование холодовой реактивности дыхательных путей проводили путём 3-минутной изокапнической (5% CO₂) гипервентиляции (60% должной максимальной вентиляции лёгких) холодным воздухом (-20°C) под спирометрическим контролем [1]. Диагноз ХГДП выставляли при условии падения объёма форсированного выдоха за 1 сек (ΔОФВ₁) более чем на

10% после ИГХВ.

Исследование мокроты проводили не позднее 2 часов после ее получения. Цитологические мазки изготавливали стандартным методом Кост, высушивали в воздушной среде (5-10 мин., 37°C) термостата ТМ-2, фиксировали 10 мин. в парах 40% раствора формалина, окрашивали в 4-5% водном красителе Романовского-Гимза (pH 6,8). Микропрепараты изучали при помощи светооптической иммерсионной микроскопии, с подсчётом не менее 400 клеток в 100 полях зрения. Число нейтрофилов, эозинофилов и клеток бронхиального эпителия (структурно целостных цилиндрических реснитчатых и бокаловидных) выражали в процентах от общего числа подсчитанных в мазках клеток.

Цитохимическое исследование активности МПО в нейтрофилах мокроты проводили с помощью метода Грэхема-Кнолля [18] с докраской мазков после обработки бензидином и перекисью водорода водным раствором азура-2. Для цифровой обработки изображений использовали компьютерные программы Image Tool и Optika Vision Pro (Италия), Mac Biophotonics Image S (США). На основании данных, полученных с помощью программы для микроденситрии, по оптической плотности фермента в исследуемых клетках рассчитывали средний цитохимический коэффициент (СЦК) МПО (в пикселях).

Статистический анализ проводили на основе стандартных методов вариационной статистики. Для оценки соответствия признака закону нормального распределения применяли критерии Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса. Если выборка соответствовала гауссовому типу распределения, использовали непарный и парный критерий t (Стьюдента), при негауссовом распределении применяли критерий Колмогорова-Смирнова. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки среднего арифметического ($M \pm m$), а также медианы и квартилей ($Me[Q_1; Q_3]$). В качестве критического уровня значимости (p) принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам анкетирования итоговые значения контроля над астмой в общей группе составили 16 [12; 21] баллов АСТ. Порядка 65% больных имели низкий контроль над заболеванием (менее 20 баллов АСТ). Несмотря на достаточно высокие базовые значения бронхиальной проходимости (ОФВ₁ 90,8 $\pm$ 1,4% должной, ОФВ₁/ЖЕЛ 71,4 $\pm$ 0,7%), клинически значимый прирост ОФВ₁ после пробы с сальбутамолом (Δ ОФВ_{1₆₀} >12%) был зарегистрирован у 45% больных, медианное значение Δ ОФВ_{1₆₀} составило 11 [5; 24,3]%. По данным бронхопровокационной пробы ИГХВ, величина Δ ОФВ₁ варьировала от -10 до -48,8%, в среднем составила -16 [-23,0; -12,0]%. Степень выраженности бронхоспастической реакции после тестирования оценивалась в 68% случаев как лёгкий бронхоспазм, в 20% средней сте-

пени тяжести и в 12% как тяжёлый, в соответствии с классификацией степени тяжести ХГДП (табл. 1) [19]. Изучение исходного клеточного состава мокроты показало, что в воспалительном инфильтрате бронхов у больных выявлялся достаточно высокий уровень не только эозинофилов (10,0 [2,2; 21,1]%), но и нейтрофилов (37,0 [23; 56]%).

Для того чтобы оценить роль нейтрофильного сег-

мента бронхиального воспаления в реализации ХГДП, исследуемые больные были распределены в три группы по степени тяжести реакции дыхательных путей на пробу ИГХВ. В 1 группу (n=94) вошли пациенты с легким холод-индуцированным бронхоспазмом, во 2 группу (n=28) – со средней степенью, в 3 группу (n=16) – с тяжелым бронхоспазмом (табл. 1).

Таблица 1

Функция легких и уровень контроля над бронхиальной астмой

Показатели	1 группа	2 группа	p	3 группа	p	p
Возраст, лет	40,5±1,2	39,4±2,1	>0,05	40,0±3,1	>0,05	>0,05
Курящие лица, %	57	54	>0,05	63	>0,05	>0,05
ИК, пачка/лет	11,3±1,3	12,6±2,4	>0,05	14,2±2,9	>0,05	>0,05
АСТ, баллы	16 [12; 21]	16 [13; 20]	>0,05	16 [12; 21]	>0,05	>0,05
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	73,5±1,17	72,0±1,5	>0,05	65,0±1,7	<0,001	>0,05
ФЖЕЛ, % долж.	102,4±2,1	104,3±2,8	>0,05	98,3±3,2	>0,05	>0,05
ОФВ ₁ , % долж.	92,4±1,7	92,1±2,9	>0,05	79,4±3,2	<0,01	>0,05
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	66,1±2,5	63,2±4,0	>0,05	46,4±4,3	<0,001	<0,01
ΔОФВ _{1бл} , %	9 [5; 17,5]	11 [5; 26]	>0,05	26,7 [15,2; 33,3]	<0,01	>0,05
ΔОФВ ₁ , %	-13,5±0,3	-24,6±0,5	<0,0001	-36,9±1,5	<0,0001	<0,0001

Примечание: p – значимость различий показателей в сравнении с 1 группой, p₁ – значимость различий между 2 и 3 группами (при M±m использован непарный t-критерий; при Me [Q₁; Q₃] непараметрический критерий Колмогорова-Смирнова).

Несмотря на то, что больные значимо не отличались по уровню контроля над БА, пациенты с тяжелым бронхоспазмом (3 группа) имели более низкие значения параметров бронхиальной проходимости, отражающих как центральные, так и периферические дыхательные пути, о чем свидетельствовали ОФВ₁ и СОС₂₅₋₇₅ (табл. 1). В данной группе, помимо высокой лабильности бронхов в ответ на бронхопровокацию холодным воздухом, мы наблюдали такую же высокую лабильность бронхов на введение аэрозоля сальбутамола относительно лиц 1 группы (табл. 1).

При анализе цитогрaмм мокроты процентное содержание нейтрофилов, эозинофилов и макрофагов как до, так и после пробы ИГХВ не имело достоверных межгрупповых различий (табл. 2). Тем не менее, в ответ на ингаляцию холодного воздуха регистрировался статистически значимый прирост в мокроте числа нейтрофилов у больных со среднетяжелым и тяжелым бронхоспазмом (2 и 3 группы) по сравнению с лицами 1 группы, у которых не было выявлено значимой динамики (рис.). Содержание эозинофилов в мокроте существенно не менялось и после провокации оставалось достаточно высоким во всех группах (табл. 2). Обращает на себя внимание, что исходно неповреждённых эпителиоцитов насчитывалось существенно

больше у больных 1 группы, чем у пациентов 2 группы (табл. 2). После пробы ИГХВ отмечено более выраженное процентное снижение содержания нормальных клеток бронхиального эпителия в группе с тяжелым бронхоспазмом (рис.).

Содержание нейтрофильной МПО не имело межгрупповых различий исходно и после холодовой бронхопровокации, при этом внутригрупповой парный анализ по Стьюденту показал достоверное увеличение показателя после ИГХВ (табл. 2).

Таким образом, у больных БА со смешанным гранулоцитарным паттерном воспаления дыхательных путей при среднетяжелом и тяжелом бронхоспазме в ответ на гипервентиляцию холодным воздухом мы наблюдали значимое увеличение доли нейтрофилов и некоторую инертность в поведении эозинофилов. Одновременно с этим во всех группах холодовой бронхоспазм сопровождался ростом величины СЦК МПО, отражающей увеличение содержания фермента, локализованного в гранулах нейтрофилов. Это свидетельствовало об эскалации окислительной функции нейтрофилов с целью усиления секреции пероксидазы в экстрацеллюлярное пространство в процессе дегрануляции, интенсифицирующейся при респираторном взрыве [20].

Таблица 2

Содержания клеточных элементов, бронхиального эпителия, активности миелопероксидазы нейтрофилов в мокроте больных бронхиальной астмой исходно и после проведения пробы ИГХВ

Показатели	1 группа	2 группа	p	3 группа	p	p
Нейтрофилы, %	$43,2 \pm 2,4$ $44,3 \pm 2,1$	$35,5 \pm 3,9$ $46,0 \pm 3,8^*$	$>0,05$ $>0,05$	$39,0 \pm 3,8$ $52,4 \pm 4,4^*$	$>0,05$ $>0,05$	$>0,05$ $>0,05$
Макрофаги, %	$33,4 \pm 2,5$ $34,1 \pm 1,9$	$39,8 \pm 4,8$ $32,2 \pm 3,8$	$>0,05$ $>0,05$	$36,9 \pm 3,4$ $31,2 \pm 3,9$	$>0,05$ $>0,05$	$>0,05$ $>0,05$
Эозинофилы, %	$12,5 \pm 1,3$ $14,4 \pm 1,8$	$17,6 \pm 2,5$ $15,9 \pm 3,2$	$>0,05$ $>0,05$	$14,8 \pm 3,4$ $10,5 \pm 2,7$	$>0,05$ $>0,05$	$>0,05$ $>0,05$
Бронхиальный эпителий, %	$5,34 \pm 0,75$ $4,10 \pm 0,72$	$2,55 \pm 0,64$ $3,28 \pm 0,56$	$<0,01$ $>0,05$	$4,00 \pm 0,52$ $2,90 \pm 0,46$	$>0,05$ $>0,05$	$>0,05$ $>0,05$
СЦК МПО, в пикселях	$88,5 \pm 6,6$ $120 \pm 10,0^{***}$	$81,7 \pm 9,4$ $112,5 \pm 7,5^{**}$	$>0,05$ $>0,05$	$70,0 \pm 10,0$ $105,0 \pm 15,0^*$	$>0,05$ $>0,05$	$>0,05$ $>0,05$

Примечание: В числителе приведены значения показателей до пробы ИГХВ, в знаменателе – значения после пробы ИГХВ; p – значимость различий показателей в сравнении с 1 группой, p_1 – значимость различий между 2 и 3 группами. Звездочка – здесь и ниже значимость различий показателей (парный критерий t) до и после пробы ИГХВ (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

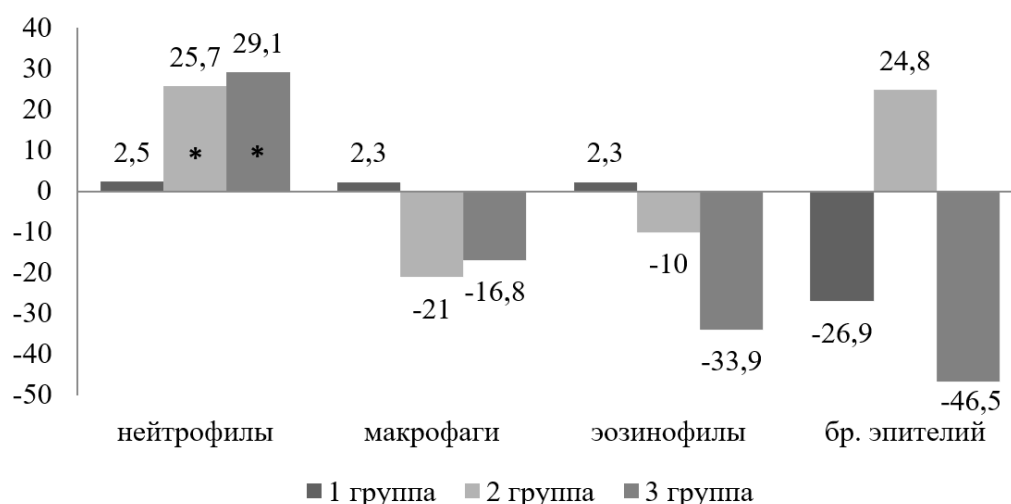


Рис. Динамика изменения средних значений показателя (Δ, %) после проведения пробы ИГХВ.

Как следует из выполненных нами ранее исследований [20], при реализации ХГДП тотальной дегрануляции нейтрофилов на пике респираторного взрыва предшествует активация мембранных оксидаз и лизосомной МПО, что соответствует потребностям бронхиального воспаления в АФК и АФГ. Стимулированная холод-индуцированным бронхоспазмом мобилизация пероксидазных резервов нейтрофилов, обеспечивающая высвобождение активных молекул кислорода и галогенов из клеток, находит свое завершение в функциональном истощении депонированных в лизосомах запасов фермента, опустошении пероксидазопозитивных гранул [20] и, следовательно, в снижении уровня цитоплазматической активности чрезвычайно токсичной системы « H_2O_2 – МПО – галогены/АФГ».

Замечено, что, как и у нейтрофилов, цитотоксиче-

ская активность эозинофилов в значительной мере связана с экзоцитозом АФК, опосредованным NADPH-зависимым восстановлением кислорода до супероксид-аниона O_2^{2-} . У пациентов с БА высвобождение супероксид-аниона из эозинофилов, дегранулирующих при респираторном взрыве, происходит более интенсивно, чем из нейтрофилов [21]. В данном контексте уместно вспомнить о синергическом взаимодействии нейтрофилов и эозинофилов и о способности гранулоцитов к взаимному потенцированию: эозинофилы стимулируют эффекты нейтрофилов [22], нейтрофилы – эозинофилов [23]. К репрезентативным молекулам, экспрессируемым нейтрофилами и активирующими эозинофилы, относятся MMP-9, LTB 4, PAF и TNFα [23]. Продуцируемый эозинофилами CXCL8 / IL-8 является хемокином для нейтрофилов, обуслов-

ливающим рекрутинг нейтрофилов в очаг воспаления [22].

Как установлено, индуцированное IL-8 рекрутирование нейтрофилов в дыхательные пути больных БА, преимущественно неконтролируемого течения, приводит к усиленной экспрессии MMP-9, LTB₄, PAF и свободных радикалов, что вызывает трансбазальное мембранное перемещение и накопление эозинофилов [4]. Развивающиеся эозинофилия и ремоделирование дыхательных путей усугубляют тяжесть заболевания, на что указывает положительная корреляция между комбинированным приростом числа нейтрофилов и эозинофилов в ИМ и выраженностью клинических симптомов при тяжелой БА [23]. Активация миграции эозинофилов регулируется комплексным взаимодействием нейтрофилов с IL-8, ассоциирующимся с патогенетическими элементами неэозинофильной астмы [24], сочетанием бронхиального нейтрофильного и системного воспаления [25, 26], праймированием респираторного взрыва нейтрофилов и преактивацией респираторных реакций клеток [11, 12].

В обзоре P.Aroga et al. [6], посвященном роли различных медиаторов в патогенезе воспаления при БА, увеличение концентрации IL-8 в мокроте пациентов с тяжелой формой болезни связывается не только с её нейтрофильным эндотипом и Th-17 сигнальными путями, индуцирующими секрецию G-CSF из макрофагов и фибробластов с целью дифференцировки клеток-предшественников в нейтрофилы и рекрутинг нейтрофилов в бронхи путём экспрессии CXCL8 [4], но и с повышенным уровнем оксидативного стресса в дыхательных путях. Медиаторами нейтрофилов, вызывающими развитие астматического воспаления и бронхоспазма, называются PAF, тромбоксаны, лейкотриены, протеазы, первостепенное значение среди которых отводится нейтрофильной эластазе [4], а также кислородные радикалы.

Супероксид-анион O₂²⁻, пероксид водорода H₂O₂ и IL-8 выступают в роли провоспалительных стимуляторов продукции высокоактивных NETs [4, 27], количественно коррелирующих с уровнем IL-17 и нейтрофилией бронхоальвеолярного лаважа при БА [7, 28]. К стартовым механизмам формирования NETs принадлежат праймирование нейтрофилов, запуск NADPH-оксидазного ферментного комплекса, респираторного взрыва и образование АФК [27, 29].

По мнению M.F.McCarty et al. [10], активация различных изоформ NADPH-оксидазы в дыхательных путях при БА, непосредственно участвующих в развитии бронхоконстрикции, осуществляется на нескольких клеточных уровнях. В цилиарном эпителии пациентов с нейтрофильным эндотипом астмы усиленно экспрессируются стимулирующие эпителиальную дисфункцию NOX4 и NOX1 NADPH-оксидазы. Повышенная активность NOX4 в гладкомышечных клетках, индуцирующая экспрессию сигнального белка RhoA, контролирующего динамику актинового цитос-

келета, гипертрофическую и пролиферативную активность лейомиоцитов, рассматривается в качестве ключевого звена бронхоспазма. Согласно данным Е.Н.Башиловой и соавт. [9], при обструктивном типе нарушения вентиляции легких увеличивается показатель оптической плотности цитоплазмы гладких миоцитов бронхов, повышается доля миоцитов с высоким уровнем цитоплазматического белка, что обусловлено их трансформацией от контрактильного к синтетическому фенотипу и сопряжено с регенераторно-гиперпластическими процессами, приводящими к резкой структурной перестройке ткани.

На основании вышеизложенного создается отчетливое представление о связи активации NOX4 и NOX1 в эпителии и гладких миоцитах бронхов больных БА при наличии ХГДП с экспрессией компонентов NADPH-оксидазы в нейтрофилах, что ассоциировано с нейтрофильным сегментом воспаления, способствующим увеличению частоты обострений, усугублению клинических проявлений болезни и ограничению возможности достижения контроля над астмой [20]. Вследствие сопряженности нейтрофильного воспаления с тяжелым течением астмы и с присущим пациентам с такой формой болезни терапевтической резистентностью и невосприимчивостью к стандартным методам терапии ИГКС [4, 5], актуальным является поиск путей улучшения стратегии лечения БА нейтрофильного и смешанного фенотипа. Наряду с применением антагонистов IL-17, IL-8, TNF α , ингибиторов образования NETs, протеаз, Rho-ассоциированной протеинкиназы (ROCK) [4, 30], к одному из рекомендуемых вариантов таргетной терапии нейтрофильной астмы относится подбор препаратов, корректирующих провоспалительные эффекты оксидативного стресса и подавляющих активность NADPH-оксидазы [10].

Предложения по применению целевых инновационных подходов таргетной терапии [4, 10, 30] с использованием в комплексном лечении моноклональных антител, нутрицевтиков, антиоксидантов целесообразно отнести и к включенным в наше исследование пациентам с ХГДП, характеризующимся активацией количественного и пероксидазного профиля нейтрофильного компонента гранулоцитарного паттерна воспаления бронхов и не достигавшим хорошего контроля болезни под влиянием стандартной базисной противовоспалительной терапии.

Заключение

Мобилизация нейтрофилов в смешанном паттерне воспаления дыхательных путей больных БА ассоциирована с утяжелением холод-индуцированного бронхоспазма. Увеличение содержания МПО в гранулах нейтрофилов в ответ на действие холодного воздуха направлено на усиление секреции фермента в интерстиций, активизацию его окислительной деятельности в дыхательных путях и эскалацию оксидативного/га-

логенирующего стресса, сопровождающего бронхоспазм.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных 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. Gao H., Ying S., Dai Y. Pathological roles of neutrophil-mediated inflammation in asthma and its potential for therapy as a target // J. Immunol. Res. 2017. Vol. 2017. Article number: 3743048. <https://doi.org/10.1155/2017/3743048>
5. Ray A., Kolls J.K. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity // Trends Immunol. 2017. Vol.38, Iss.12. P.942–954. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.003>
6. Arora P., Ansari S. Role of various mediators in inflammation of asthmatic airways // Asthma – Biological Evidences [Internet] / Pereira C., editor. London: IntechOpen, 2019 [cited 2022 Oct 21]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/66708>. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84357>
7. 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. Vol.68, Iss.2. P.143–149. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.006>
8. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Гранулоциты бронхов в развитии деструкции эпителия и окислительной модификации липидов у больных бронхиальной астмой с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // Сибирский научный медицинский журнал. 2021. Т.41, №2. С.40–48. EDN: ACEORT. <https://doi.org/10.18699.SSMJ20210206>
9. Башилова Е.Н., Зашихин А.Л., Агафонов Ю.В. К вопросу о клеточных механизмах реактивности гладкой мышечной ткани некоторых висцеральных органов // Экология человека. 2014. Т.21, №11. С.20–25. <https://hum-ecol.ru/1728-0869/article/view/17184/13717>
10. McCarty M.F., DiNicolantonio J.J., Lerner A. Review – Nutraceuticals can target asthmatic bronchoconstriction: NADPH oxidase-dependent oxidative stress, RhoA and calcium dynamics // J. Asthma Allergy. 2021. Vol.14. P.685–701. <https://doi.org/10.2147/JAA.S307549>
11. Sheppard F.R., Kelher M.R., Moore E.E., McLaughlin N.J.D., Banerjee A., Silliman C.C. Structural organization of the neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation // J. Leukoc. Biol. 2005. Vol.78, Iss.5. P.1025–1042. <https://doi.org/10.1189/jlb.0804442>
12. Gougerot-Pocidallo M.A., Benna J., Elbim C., Chollet-Martin S., Dang M.C. Regulation of human neutrophil oxidative burst by pro- and anti-inflammatory cytokines // J. Soc. Biol. 2002. Vol.196, Iss.1. P.37–46.
13. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2012. Т.22, №1. С.5–10. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10>
14. Маянский А.Н. НАДФ-оксидаза нейтрофилов: активация и регуляция // Цитокины и воспаление. 2007. Т.6, №3. С.3–13. EDN: RZMMRB.
15. Панасенко О.М., Сергиенко В.И. Галогенирующий стресс и его биомаркеры // Вестник РАМН. 2010. №1. С.27–39. EDN: MBCLFX.
16. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2022 update). URL: www.ginasthma.org
17. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E. Standardised methodology of sputum induction and processing // Eur. Respir. J. 2002. Vol.20, Iss.37. P.1–2. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.00000102>
18. Хейхоу Ф.Г. Дж., Кваглино Д. Гематологическая цитохимия: пер. с англ. / под ред. Н.С. Кисляк. М.: Медицина, 1983. 318 с.
19. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической ги-

перреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с. ISBN: 978-5-8044-1627-1

20. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Афанасьева Е.Ю., Шелудько Е.Г., Горчакова Я.Г., Чжоу С., Ли Ц., Перельман Ю.М. Обострение астмы и нейтрофильный сегмент воспаления бронхов у пациентов с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень сибирской медицины. 2021. Т.20, №2. С.71–78. EDN: DMAHEE. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-71-78>

21. Lacy P., Abdel-Latif D., Steward M., Musat-Marcu S., Paul Man S.F., Moqbel R. Divergence of mechanisms regulating respiratory burst in blood and sputum eosinophils and neutrophils from atopic subjects // J. Immunol. 2003. Vol.170, Iss.5. P.2670–2679. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.5.2670>

22. Davoine F., Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity // Front. Immunol. 2014. Vol.5. Article number: 570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00570>

23. Kikuchi I., Kikuchi S., Kobayashi T., Hagiwara K., Sakamoto Y., Kanazawa M., Nagata M. Eosinophil trans-base-membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2006. Vol.34, Iss.6. P.760–765. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0303OC>

24. Gibson P.G., Simpson J., Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8 // Chest. 2001. Vol.119, Iss.5. P.1329–1336. <https://doi.org/10.1378/chest.119.5.1329>

25. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections // Clin. Mol. Allergy. 2006. Vol.4. Article number: 2. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-4-2>

26. Wood L.G., Baines K.J., Fu J., Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma // Chest. 2012. Vol.142, Iss.1. P.86–93. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1838>

27. von Köckritz-Blickwede M., Nizet V. Innate immunity turned inside-out: antimicrobial defense by phagocyte extracellular traps // J. Mol. Med. 2009. Vol.87, Iss.8. P.775–783. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0481-0>

28. Krishnamoorthy N., Douda D.N., Brüggemann T. R., Ricklefs I., Duvall M.G., Abdunour R.E., Martinod K., Tavares L., Wang X., Cernadas M., Israel E., Mauger D.T., Bleecker E.R., Castro M., Erzurum S. C., Gaston B.M., Jarjour N.N., Wenzel S., Dunican E., Fahy J.V., Irimia D., Wagner D.D., Levy B.D. Neutrophil cytoplasts induce TH17 differentiation and skew inflammation toward neutrophilia in severe asthma // Sci. Immunol. 2018. Vol.3, Iss.26. Article number: eaao4747. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aao4747>

29. Steinberg B.E., Grinstein S. Unconventional roles of the NADPH oxidase: signaling, ion homeostasis, and cell death // Sci. STKE. 2007. Vol. 2007, Iss.379. pe11. <https://doi.org/10.1126/stke.3792007pe11>

30. Chetty A., Nielsen H.C. Review – Targeting airway smooth muscle hypertrophy in asthma: An approach whose time has come // J. Asthma Allergy. 2021. Vol.14. P.539–556. <https://doi.org/10.2147/JAA.S280247>

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. Gao H., Ying S., Dai Y. Pathological roles of neutrophil-mediated inflammation in asthma and its potential for therapy as a target. *J. Immunol. Res.* 2017; 2017:3743048. <https://doi.org/10.1155/2017/3743048>

5. Ray A., Kolls J.K. Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity. *Trends Immunol.* 2017; 38(12):942–954. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.003>

6. Arora P., Ansari S. Role of various mediators in inflammation of asthmatic airways. In: Pereira C., editor. Asthma – Biological Evidences [Internet]. London: IntechOpen; 2019 [cited 2022 Oct 21]. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/66708>. <https://doi.org/10.5772/intechopen.84357>

7. 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; 68(2):143–149. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.006>

8. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M. [Bronchial granulocytes in the development of epithelial destruction and oxidative lipid modification in patients with bronchial asthma with cold and osmotic airway hyperresponsiveness]. *Siberian Scientific Medical Journal* 2021; 41(2):40–48 (in Russian). <https://doi.org/10.18699.SSMJ20210206>

9. Bashilova E., Zashikhin A., Agaphonov Yu. [Cellular mechanisms of reactivity of airway and urinary system smooth

muscle]. *Human Ecology* 2014; 21(11):20–25 (in Russian). <https://hum-ecol.ru/1728-0869/article/view/17184/13717>

10. McCarty M.F., DiNicolantonio J.J., Lerner A. Review – Nutraceuticals can target asthmatic bronchoconstriction: NADPH oxidase-dependent oxidative stress, RhoA and calcium dynamics. *J. Asthma Allergy* 2021; 14:685–701. <https://doi.org/10.2147/JAA.S307549>

11. Sheppard F.R., Kelher M.R., Moore E.E., McLaughlin N.J.D., Banerjee A., Silliman C.C. Structural organization of the neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 78(5):1025–1042. <https://doi.org/10.1189/jlb.0804442>

12. Gougerot-Pocidallo M.A., Benna J., Elbim C., Chollet-Martin S., Dang M.C. [Regulation of human neutrophil oxidative burst by pro- and anti-inflammatory cytokines]. *J. Soc. Biol.* 2002; 196(1):37–46 [in French]. PMID: 12134631

13. Soodaeva S.K. [Free radical mechanisms of injury in respiratory disease]. *Pulmonologiya* 2012; (1):5–10 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10>

14. Mayansky A.N. [NADPH-oxidase of neutrophils: activation and regulation]. *Tsitokiny i Vospalenie* 2007; 6(3):3–13 (in Russian).

15. Panasenkov O.M., Sergienko V.I. [Halogenizing stress and its biomarkers]. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk* 2010; (1):27–39 (in Russian). PMID: 20408436

16. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2022 update). Available at: www.ginasthma.org

17. Djukanovic R., Sterk P.J., Fahy J.V., Hargreave F.E. Standardised methodology of sputum induction and processing. *Eur. Respir. J.* 2002; 20(37):1s–2s. <https://doi.org/10.1183/09031936.02.000001022>

18. Hayhoe F.G.J., Quaglini D. [Haematological cytochemistry]. Moscow: Meditsina; 1983 (in Russian).

19. Perelman J.M., Naumov D.E., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. [Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1627-1

20. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Afanaseva E.Yu., Sheludko E.G., Gorchakova Ya.G., Zhou X., Li Q., Perelman J.M. [Exacerbation of asthma and neutrophil-dominated airway inflammation in patients with cold-induced airway hyperresponsiveness]. *Bulletin of Siberian Medicine* 2021; 20(2):71–78 (in Russian). <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-71-78>

21. Lacy P., Abdel-Latif D., Steward M., Musat-Marcu S., Paul Man S.F., Moqbel R. Divergence of mechanisms regulating respiratory burst in blood and sputum eosinophils and neutrophils from atopic subjects. *J. Immunol.* 2003; 170(5):2670–2679. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.5.2670>

22. Davoine F., Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Front. Immunol.* 2014; 5:570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00570>

23. Kikuchi I., Kikuchi S., Kobayashi T., Hagiwara K., Sakamoto Y., Kanazawa M., Nagata M. Eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2006; 34(6):760–765. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0303OC>

24. Gibson P.G., Simpson J., Saltos N. Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8. *Chest* 2001; 119(5):1329–1336. <https://doi.org/10.1378/chest.119.5.1329>

25. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections. *Clin. Mol. Allergy*. 2006; 4:2. <https://doi.org/10.1186/1476-7961-4-2>

26. Wood L.G., Baines K.J., Fu J., Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest* 2012; 142(1):86–93. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1838>

27. von Köckritz-Blickwede M., Nizet V. Innate immunity turned inside-out: antimicrobial defense by phagocyte extracellular traps. *J. Mol. Med.* 2009; 87(8):775–783. <https://doi.org/10.1007/s00109-009-0481-0>

28. Krishnamoorthy N., Douda D.N., Brüggemann T. R., Ricklefs I., Duvall M.G., Abdunour R.E., Martinod K., Tavares L., Wang X., Cernadas M., Israel E., Mauger D.T., Bleeker E.R., Castro M., Erzurum S. C., Gaston B.M., Jarjour N.N., Wenzel S., Dunican E., Fahy J.V., Irimia D., Wagner D.D., Levy B.D. Neutrophil cytoplasmic induce TH17 differentiation and skew inflammation toward neutrophilia in severe asthma. *Sci. Immunol.* 2018; 3(26):eaao4747. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aao4747>

29. Steinberg B.E., Grinstein S. Unconventional roles of the NADPH oxidase: signaling, ion homeostasis, and cell death. *Sci. STKE* 2007; 2007(379):pe11. <https://doi.org/10.1126/stke.3792007pe11>

30. Chetty A., Nielsen H.C. Review – Targeting airway smooth muscle hypertrophy in asthma: An approach whose time has come. *J. Asthma Allergy* 2021; 14:539–556. <https://doi.org/10.2147/JAA.S280247>

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

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

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 26.10.2022
Принята к печати 10.11.2022

Received October 26, 2022
Accepted November 10, 2022
