

УДК 616.248-053.2:616-08-07]576.311.347:612.017.1:612.118.24

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-50-55

ОЦЕНКА МЕМБРАННОГО ПОТЕНЦИАЛА МИТОХОНДРИЙ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК КРОВИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ У ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОНТРОЛИРУЕМОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е.Н.Супрун

Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучение функционального состояния иммунокомпетентных клеток крови (ИКК) посредством оценки мембранного потенциала митохондрий (МПМ) при бронхиальной астме (БА) у детей в зависимости от контролируемости течения заболевания. **Материалы и методы.** Обследовано 167 детей, страдающих БА, в возрасте от 1 до 17 лет, сформировано две группы: 1 – контролируемое течение БА (n=70), 2 – частично контролируемое и неконтролируемое течение БА (n=97). Оценка функционально-энергетического статуса ИКК проводилась методом проточной цитометрии с определением МПМ, использованием красителя JC-1. **Результаты.** Доля клеток со сниженным МПМ у больных БА в сравнении с условно здоровыми детьми была выше во всех пулах: лимфоцитах (46,1% против 34,0%), моноцитах (12,0% против 9,0%), гранулоцитах (11,3% против 7,0%). Обнаружен более высокий процент клеток со сниженным МПМ в пулах моноцитов (15,4% против 8,8%) и гранулоцитов (13,8% против 6,7%) при неконтролируемом течении БА. Разработан и запатентован «Способ комплексной оценки энергетической обеспеченности иммунокомпетентных клеток крови». Согласно этой методике установлены степени энергетического дефицита, релевантные контролю течения БА: в 1 группе энергетический дефицит отсутствует в 12,9% случаев, первая степень дефицита в 40%; вторая – в 20%, третья – в 27,1%; во второй группе – 11,3, 15,5, 42,2 и 31,0% случаев, соответственно. **Заключение.** Использование разработанного способа комплексной оценки энергетической обеспеченности ИКК крови, как дополнительного к утвержденным медицинским стандартам метода, выполненного технически в быстрые сроки и с высокой точностью, позволяет провести раннюю доклиническую диагностику энергетически дефицитных состояний ИКК при БА; по степени выявленных нарушений обоснованно определить выбор, объем необходимой терапии и оценить эффективность лечения.

Ключевые слова: иммунокомпетентные клетки крови, мембранный потенциал митохондрий, дети, бронхиальная астма, контроль течения астмы.

ASSESSMENT OF THE MEMBRANE POTENTIAL OF MITOCHONDRIA IN IMMUNOCOMPETENT BLOOD CELLS OF CHILDREN WITH ASTHMA, DEPENDING ON CONTROLLABILITY OF THE COURSE OF THE DISEASE

E.N.Suprun

Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation

SUMMARY. Aim. To study the functional state of immunocompetent blood cells by assessing the membrane potential of mitochondria (MPM) in bronchial asthma in children, depending on the controllability of the course of the disease. **Materials and methods.** 167 children suffering from asthma aged from 1 to 17 years were examined, two groups were

Контактная информация

Евгений Николаевич Супрун, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, группа медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, Россия, г. Хабаровск, ул. Воронежская 49, корп. 1. E-mail: iomid@yandex.ru

Correspondence should be addressed to

Evgeniy N. Suprun, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 49/1 Voronezhskaya Str., Khabarovsk, 680022, Russian Federation. E-mail: iomid@yandex.ru

Для цитирования:

Супрун Е.Н. Оценка мембранного потенциала митохондрий иммунокомпетентных клеток крови при бронхиальной астме у детей в зависимости от контролируемости течения заболевания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.86. С.50–55. DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-50-55

For citation:

Suprun E.N. Assessment of the membrane potential of mitochondria in immunocompetent blood cells of children with asthma, depending on controllability of the course of the disease. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (86):50–55 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-86-50-55

formed: 1 – controlled course of asthma ($n=70$), 2 – partially controlled and uncontrolled course of asthma ($n=97$). The functional and energetic status of immunocompetent blood cells was assessed by flow cytometry with determination of MPM using JC-1 dye. **Results.** The proportion of cells with reduced MPM in children with asthma in comparison with conditionally healthy children is higher in all pools – lymphocytes (46.1% vs. 34.0%), monocytes (12.0% vs. 9.0%), granulocytes (11.3% vs. 7.0%). A higher percentage of cells with reduced MPM was found in the pools of monocytes (15.4% vs. 8.8%) and granulocytes (13.8% vs. 6.7%) with uncontrolled asthma. “Method for a comprehensive assessment of the energy security of immunocompetent blood cells” has been developed and patented. According to this method, the degrees of energy deficiency are relevant to the control of the course of asthma: in group 1, there is no energy deficit in 12.9% of cases, the first degree of deficiency in 40%, the second in 20%, the third in 27.1%; in the second group – 11.3%, 15.5%, 42.2%, 31.0% accordingly. **Conclusion.** The use of the developed method for a comprehensive assessment of the energy security of immunocompetent blood cells as an additional method to the approved medical standards, technically performed in a short time and with high accuracy, makes it possible to conduct early preclinical diagnostics of energy-deficient conditions of immunocompetent blood cells in asthma; according to the degree of disturbances detected, it is reasonable to determine the choice, the amount of necessary therapy and evaluate the effectiveness of treatment.

Key words: immunocompetent blood cells, mitochondrial membrane potential, children, bronchial asthma, asthma control.

Бронхиальная астма (БА) – мультифакториальное заболевание, поэтому причины неконтролируемого течения весьма разнообразны, в ее основе всегда лежит воспаление. Непосредственными факторами воспаления являются иммунокомпетентные клетки, изменения их популяций и субпопуляций в крови при БА изучены достаточно подробно [1–7]. Однако большой интерес представляет не только количественное содержание и соотношение иммунокомпетентных клеток крови при БА, но и их функциональное состояние, одним из методов определения такого состояния является оценка мембранного потенциала митохондрий (МПМ) [8, 9]. Изучению данного показателя применительно к БА посвящены лишь единичные работы, в частности в одной из зарубежных работ выявлено снижение МПМ у больных с БА в сравнении со здоровыми лицами [10]. Подобные данные подтверждаются и в отечественных исследованиях [11, 12]. Но в этих работах нет разделения иммунокомпетентных клеток по популяциям и не рассматривались вопросы изменения МПМ в зависимости от тяжести и контролируемости БА.

Целью настоящего исследования явилось изучение функционального состояния иммунокомпетентных клеток крови посредством оценки МПМ при БА у детей в зависимости от контролируемости течения заболевания.

Материалы и методы исследования

Работа проведена на базе клиники (педиатрическое и консультативно-диагностическое отделение) и лаборатории комплексных методов исследований бронхолегочной и перинатальной патологии Хабаровского филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательского института охраны материнства и детства в период с 2017 по 2021 гг. Обследовано 167 страдающих БА детей в возрасте от 1 до 17 лет, проживающих в Дальневосточном федеральном округе (Хабаровский край, Еврейская автономная область,

Амурская область); из них 54% – горожане, 46% проживают в сельской местности; средний возраст детей составил $7,3 \pm 1,6$ года; 55% – мальчики, 45% – девочки; у 40% из них была легкая степень БА, у 48% средней тяжести и у 12% тяжелая астма; средний астматический стаж на момент поступления по данным анамнеза составил $42 \pm 7,1$ месяцев. Критерии включения: установленный диагноз БА, наличие доказательства ее атопического генеза (сенсibilизация к респираторным аллергенам). Критерии исключения: наличие иных бронхолегочных патологий и острых инфекционных заболеваний на момент обследования. В результате сформированы две группы детей: 1 – контролируемое течение астмы (70 пациентов), 2 – частично контролируемое и неконтролируемое течение БА (97 пациентов) согласно критериям Клинических рекомендаций [13]. Группу сравнения составили 40 условно здоровых детей, релевантных основной группе по полу и возрасту.

Оценка функционально-энергетического статуса иммунокомпетентных клеток периферической крови проводилась методом иммунофенотипирования с определением МПМ на основе регистрации локальных изменений трансмембранного электрохимического потенциала и визуализации митохондрий с низким и высоким потенциалами мембраны. Количество клеток со сниженным МПМ в общей популяции лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов периферической крови определяли на цитометре BD FACSCalibur (США) в программе CellQuest Pro в гепаринизированной крови с использованием красителя JC-1 (5,5',6,6'-тетрахлор-1,1',3,3'-тетраэтилбензимида-золкарбоцианин иодид/хлорид) (Becton Dickinson, США), который является катионным красителем, его поглощение митохондриями напрямую связано с величиной МПМ. Единица измерения энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови – это процент клеток со сниженным МПМ каждого пула (лимфоцитов, гранулоцитов и моноцитов).

При статистическом анализе результатов исследо-

вания использовались стандартные методы вариантной статистики с применением пакета статистических программ STATISTICA для Windows (версия 10.0). Проверка на нормальность распределения показателей проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Проверку статистической гипотезы равенства групповых средних проводили по t-критерию Стьюдента (двухвыборочный t-критерий). Кроме того, оценивалась достоверная разница долей в исследуемых группах. При описании достоверности результатов статистического анализа было использовано выражение « $p < 0,05$ ».

Исследования проводились в соответствии с принципами текущего пересмотра Хельсинкской декларации (64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October, 2013). Все манипуляции проводились с персонального добровольного информированного согласия исследуемых и/или их законных представителей, во всех таблицах статистической обработки, кроме первичной, обследуемые представлены под порядковыми

номерами. Электронная таблица Excel с первичными данными хранилась под защитой пароля и была доступна только участникам исследования. Дизайн исследования утвержден этическим комитетом Научно-исследовательского института охраны материнства и детства, протокол №5 от 14.05.2017 г.

Результаты исследования и их обсуждение

При исследовании МПМ иммунокомпетентных клеток крови у детей с БА и в группе сравнения обнаружено, что для детей с БА вообще характерна большая доля иммунокомпетентных клеток со сниженным МПМ во всех популяциях (табл. 1). При сравнении МПМ иммунокомпетентных клеток крови у пациентов с контролируемой и неконтролируемой астмой установлено, что для детей с неконтролируемым течением заболевания характерна большая доля всех типов иммунокомпетентных клеток с пониженным МПМ (табл. 2).

Таблица 1

Частота встречаемости (%) иммунокомпетентных клеток крови со сниженным МПМ у детей с БА и в группе сравнения

Иммунокомпетентные клетки крови	Группа сравнения (n=40)	Дети с БА (n=167)	p
Лимфоциты	34,0	46,1	0,049
Моноциты	9,0	12,0	0,22
Гранулоциты	7,0	11,3	0,11

Таблица 2

Частота встречаемости (%) иммунокомпетентных клеток крови со сниженным МПМ у детей с контролируемой и неконтролируемой БА

Иммунокомпетентные клетки крови	Контролируемая БА (n=70)	Неконтролируемая БА (n=97)	p
Лимфоциты	40,6	49,2	0,049
Моноциты	8,8	15,4	0,22
Гранулоциты	6,7	13,8	0,11

При этом доля лимфоцитов со сниженным МПМ выше при БА в любом случае, а доля моноцитов и гранулоцитов практически равна таковой в группе сравнения и при контролируемой БА (9,0% против 8,8% и 7,0% против 6,7%, соответственно), но резко увеличивается при неконтролируемой БА – моноциты 15,4%, гранулоциты 13,8%. Это еще раз подтверждает важность местного воспаления именно для неконтролируемого течения БА.

Полученные данные показали значимость энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови для понимания патогенеза воспалительного процесса при БА и возможность их использования в ранней диагностике и прогнозе вероятных путей его развития, но, поскольку данный метод является относительно новым и пока не нашел широкого применения в кли-

нической практике, определенную сложность представляет правильная оценка и интерпретация полученных при измерении МПМ иммунокомпетентных клеток крови результатов. Ранее было установлено, что увеличение количества лейкоцитов со сниженным МПМ указывает на уменьшение их энергообеспечения, кислородное голодание и предрасположенность к развитию клеточной гипоксии [11, 12, 14]. Известен и способ диагностики нарушения энергетического метаболизма лимфоцитов у детей, который заключался в определении степени нарушений энергообеспеченности по проценту лимфоцитов со сниженным МПМ (Патент RU2579317C1; <https://patents.google.com/patent/RU2579317C1/ru>), однако эти методики распространялись лишь на одну из популяций иммунокомпетентных клеток крови, либо на весь их

пул в целом, и не касались больных БА. Поэтому нами были проанализированы изменения МПМ в конкретных популяциях иммунокомпетентных клеток крови (лимфоциты, моноциты, гранулоциты) у детей с БА, полученные результаты легли в основу разработанного и защищенного патентом способа комплексной оценки энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови.

На основании полученных результатов были рассчитаны групповые диапазоны значений, сниженных МПМ для детей (лимфоциты – более 35%, гранулоциты – более 3%, моноциты – более 5%). В зависимости от сочетания иммунокомпетентных клеток крови

со сниженным МПМ выделяются 3 степени энергодифицита: первая степень – моновариантные композиции иммунокомпетентных клеток крови (лимфоциты, или гранулоциты, или моноциты); вторая степень энергодифицита – одновременные бивариационные композиции (лимфоциты и гранулоциты, или лимфоциты и моноциты, или гранулоциты и моноциты); третья степень дефицита энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови – одномоментное увеличение количества клеток со сниженным МПМ всех типов (лимфоциты, гранулоциты и моноциты). Была проведена оценка этих показателей в группах с контролируемым и неконтролируемым течением БА (табл. 3).

Таблица 3

Частота встречаемости (%) различных степеней энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови у детей с БА

Степень энергодифицита	Типы иммунокомпетентных клеток крови	Контролируемая БА (n=70)	Неконтролируемая БА (n=97)	p
0 степень		12,9	11,3	0,421
1 степень		40	15,5	0,0002
	лимфоциты	26,7	3,8	0,0001
	гранулоциты	13,3	7,9	0,121
	моноциты	0	3,8	0,049
2 степень		20	42,2	0,001
	лимфоциты/гранулоциты	13,3	11,6	0,371
	лимфоциты/моноциты	0	30,6	0,0001
	гранулоциты/моноциты	7,7	0	0,003
3 степень		27,1	31,0	0,297

Наибольшие и достоверные различия определяются для первой и второй степени энергодифицита иммунокомпетентных клеток крови: при контролируемом течении БА первая степень выявляется в 40% случаев, а при неконтролируемом лишь в 15,5%, вторая степень – в 20 и 42,2%, соответственно (табл. 3). Для отсутствия энергодифицита и его третьей степени достоверных различий в этих группах не обнаружено, хотя при контролируемой астме энергодифицит чаще отсутствует (12,9 против 11,3%), а его третья степень встречается реже (27,9 против 31,0%), то есть сохраняется направленность к более тяжелому энергодифициту при неконтролируемой БА. При этом первая и вторая степень энергодифицита при контролируемой БА чаще связана с поражением лимфоцитов, а при неконтролируемой – с поражением гранулоцитов и моноцитов, что подтверждает ранее полученные данные о роли местного воспаления в патогенезе БА.

Заключение

Таким образом, в результате исследований опреде-

лено, что МПМ во всех пулах иммунокомпетентных клеток крови – лимфоцитах, моноцитах и гранулоцитах снижен в группе детей с БА в сравнении с условно здоровыми лицами. При сравнении этого показателя в группах контролируемой и неконтролируемой БА достоверных различий для лимфоцитов не выявлено, но обнаружено достоверное снижение МПМ в пулах моно- и гранулоцитов, что говорит об особой роли местного воспаления при неконтролируемом течении астмы. Оценка изменения МПМ иммунокомпетентных клеток крови позволяет на более ранней стадии выявлять нарушения их функционирования, но сам метод в настоящее время не является рутинным, и оценка его результатов в применении к конкретному больному часто вызывает определенные затруднения, в связи с чем был разработан и запатентован «Способ комплексной оценки энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови» (Патент RU2766747; <https://findpatent.ru/patent/276/2766747.html>). Степени энергодифицита, установленные согласно этой методике, релевантны степени контроля БА. Использование

разработанного способа комплексной оценки энергообеспеченности иммунокомпетентных клеток крови как дополнительного к утвержденным медицинским стандартам метода, выполненного технически в быстрые сроки и с высокой точностью, позволяет провести раннюю доклиническую диагностику энергодефицитных состояний иммунокомпетентных клеток крови при БА; по степени выявленных нарушений возможно обоснованно определить выбор, объем необходимой терапии и оценить эффективность лечения.

Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Nguyen-Thi-Dieu T., Le-Thi-Thu H., Duong-Quy S. The profile of leucocytes, CD3+, CD4+, and CD8+ T cells, and cytokine concentrations in peripheral blood of children with acute asthma exacerbation // *J. Int. Med. Res.* 2017. Vol.45, Iss.6. P.1658–1669. <https://doi.org/10.1177/0300060516680439>
2. Huber M., Lohoff M. Change of paradigm: CD8+ T cells as important helper for CD4+ T cells during asthma and autoimmune encephalomyelitis // *Allergo J. Int.* 2015. Vol.24, Iss.1. P.8–15. <https://doi.org/10.1007/s40629-015-0038-4>
3. Lourenço O., Fonseca A.M., Taborda-Barata L. Human CD8+ T Cells in Asthma: Possible Pathways and Roles for NK-Like Subtypes // *Front. Immunol.* 2016. Vol.7. Article number: 638. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00638>
4. Kim J.H., Jang Y.J. Role of Natural Killer Cells in Airway Inflammation // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018. Vol.10, Iss.5. P.448–456. <https://doi.org/10.4168/aair.2018.10.5.448>
5. Hilvering B., Hinks T.S.C., Stöger L., Marchi E., Salimi M., Shrimanker R., Liu W., Chen W., Luo J., Go S., Powell T., Cane J., Thulborn S., Kurioka A., Leng T., Matthews J., Connolly C., Borg C., Bafadhel M., Willberg C.B., Ramasamy A., Djukanović R., Ogg G., Pavord I.D., Klenerman P., Xue L. Synergistic activation of pro-inflammatory type-2 CD8+ T lymphocytes by lipid mediators in severe eosinophilic asthma // *Mucosal Immunol.* 2018. Vol.11, Iss.5. P.1408–1419. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0049-9>
6. Pascual M., Suzuki M., Isidoro-Garcia M., Padrón J., Turner T., Lorente F., Dávila I., Greally J.M. Epigenetic changes in B lymphocytes associated with house dust mite allergic asthma // *Epigenetics.* 2011. Vol.6, Iss.9. P.1131–1137. <https://doi.org/10.4161/epi.6.9.16061>
7. Luo J., Guo H., Liu Z., Peng T., Hu X., Han M., Yang X., Zhou X., Li H. Analysis of Peripheral B Cell Subsets in Patients With Allergic Rhinitis // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018. Vol.10, Iss.3. P.236–243. <https://doi.org/10.4168/aair.2018.10.3.236>
8. Фрелих Г.А., Полмоева Н.Ю., Васильев А.С., Удут В.В. Современные методы оценки функционального состояния митохондрий // *Сибирский медицинский журнал (Томск).* 2013. Т.28, №3. С.7–13. EDN: TUJHJZ.
9. Angajala A., Lim S., Phillips J.B., Kim J.H., Yates C., You Z., Tan M. Diverse roles of mitochondria in immune responses: novel insights into immuno-metabolism // *Front. Immunol.* 2018. Vol.9. Article number: 1605. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01605>
10. Vodounon C.A., Chabi C.B., Skibo Y.V., Ezin V., Aikou N., Kotchoni S.O., Akpona S.A., Baba-Moussa L., Abramova Z.I. Influence of the programmed cell death of lymphocytes on the immunity of patients with atopic bronchial asthma // *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2014. Vol.10, Iss.1. Article number: 14. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-14>
11. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Кондратьева Е.В., Жукова Н.В., Антонюк М.В., Кнышова В.В., Минеева Е.Е.. Морфофункциональное состояние митохондрий клеток крови при бронхиальной астме // *Клиническая медицина.* 2015. Т.93, №10. С.47–51. EDN: UYABQN.
12. Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Жукова Н.В., Виткина Т.И., Гельцер Б.И. Патогенетические особенности мембранных нарушений иммунокомпетентных клеток при сочетании течения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких // *Пульмонология.* 2018. Т.28, №6. С.647–654. EDN: RAJVWP. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-6-647-654>
13. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы. М.: Российское респираторное общество, 2021. URL: https://www.spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf
14. Ляпина С.А., Федотова Г.Г. Реактивные изменения нейтрофилов при бронхолегочных заболеваниях // *Современные проблемы науки и образования.* 2018. №6. С.66. EDN: YVMKOT.

REFERENCES

1. Nguyen-Thi-Dieu T., Le-Thi-Thu H., Duong-Quy S. The profile of leucocytes, CD3+, CD4+, and CD8+ T cells, and cytokine concentrations in peripheral blood of children with acute asthma exacerbation. *J. Int. Med. Res.* 2017; 45(6):1658–1669. <https://doi.org/10.1177/0300060516680439>
2. Huber M., Lohoff M. Change of paradigm: CD8+ T cells as important helper for CD4+ T cells during asthma and

- autoimmune encephalomyelitis. *Allergo J. Int.* 2015; 24(1):8–15. <https://doi.org/10.1007/s40629-015-0038-4>
3. Lourenço O., Fonseca A.M., Taborda-Barata L. Human CD8+ T Cells in Asthma: Possible Pathways and Roles for NK-Like Subtypes. *Front. Immunol.* 2016; 7:638. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00638>
4. Kim J.H., Jang Y.J. Role of Natural Killer Cells in Airway Inflammation. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018; 10(5):448–456. <https://doi.org/10.4168/aair.2018.10.5.448>
5. Hilvering B., Hinks T.S.C., Stöger L., Marchi E., Salimi M., Shrimanker R., Liu W., Chen W., Luo J., Go S., Powell T., Cane J., Thulborn S., Kurioka A., Leng T., Matthews J., Connolly C., Borg C., Bafadhel M., Willberg C.B., Ramasamy A., Djukanović R., Ogg G., Pavord I.D., Klenerman P., Xue L. Synergistic activation of pro-inflammatory type-2 CD8+ T lymphocytes by lipid mediators in severe eosinophilic asthma. *Mucosal Immunol.* 2018; 11(5):1408–1419. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0049-9>
6. Pascual M., Suzuki M., Isidoro-Garcia M., Padrón J., Turner T., Lorente F., Dávila I., Greally J.M. Epigenetic changes in B lymphocytes associated with house dust mite allergic asthma. *Epigenetics* 2011; 6(9):1131–1137. <https://doi.org/10.4161/epi.6.9.16061>
7. Luo J., Guo H., Liu Z., Peng T., Hu X., Han M., Yang X., Zhou X., Li H. Analysis of Peripheral B Cell Subsets in Patients With Allergic Rhinitis. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2018; 10(3):236–243. <https://doi.org/10.4168/aair.2018.10.3.236>
8. Frelikh G.A., Polomeeva N.U., Vasil'ev A.S., Udut V.V. [State-of-the art methods of evaluation of mitochondrial function]. *Siberian Medical Journal (Tomsk)* 2013; 28(3):7–13 (in Russian).
9. Angajala A., Lim S., Phillips J.B., Kim J.H., Yates C., You Z., Tan M. Diverse roles of mitochondria in immune responses: novel insights into immuno-metabolism. *Front. Immunol.* 2018; 9:1605. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01605>
10. Vodounon C.A., Chabi C.B., Skibo Y.V., Ezin V., Aikou N., Kotchoni S.O., Akpona S.A., Baba-Moussa L., Abramova Z.I. Influence of the programmed cell death of lymphocytes on the immunity of patients with atopic bronchial asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2014; 10(1):14. <https://doi.org/10.1186/1710-1492-10-14>
11. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Kondrat'eva E.V., Zhukova N.V., Antonyuk M.V., Knyshova V.V., Mineeva E.E. [Morpho-functional characteristics of blood cell mitochondria in bronchial asthma]. *Klin. Med (Mosk)* 2015; 93(10):47–51 (in Russian). PMID: 26964466.
12. Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Zhukova N.V., Vitkina T.I., Gel'tser B.I. [Pathogenesis of immune cell membrane abnormalities in comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease and asthma]. *Pulmonologiya* 2018; 28(6):647–654 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2018-28-6-647-654>
13. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of bronchial asthma]. Moscow: Russian Respiratory Society; 2021 (in Russian). Available at: https://www.spulmo.ru/upload/kr/BA_2021.pdf
14. Lyapina S.A., Fedotova G.G. [Reactive changes of neutrophils in bronchopulmonary diseases]. *Modern problems of science and education* 2018; 6:66 (in Russian).

Информация об авторе:

Евгений Николаевич Супрун, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, группа медико-экологических проблем здоровья матери и ребенка, Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства; e-mail: iomid@yandex.ru

Author information:

Evgeniy N. Suprun, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist of the Group of Health and Environmental Problems of Mother and Child Health, Khabarovsk Branch of Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection; e-mail: iomid@yandex.ru

Поступила 14.11.2022
Принята к печати 30.11.2022

Received November 14, 2022
Accepted November 30, 2022