

УДК 616.211:547.963.1:616-008.6:616.248

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-52-61

ПРОФИЛЬ ЭКСПРЕССИИ МУЦИНОВ MUC5AC И MUC5B У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ НА ФОНЕ ХОЛОДОВОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Д.Е.Наумов

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП) – распространенное состояние у больных бронхиальной астмой (БА), ухудшающее течение заболевания и качество жизни пациентов. MUC5AC и MUC5B – основные секретируемые муцины в респираторном тракте, принимающие участие в обеспечении нормального мукоцилиарного клиренса, но также способные провоцировать развитие патологических изменений в случае дисрегуляции оптимального баланса их продукции. **Цель.** Установить особенности экспрессии муцинов MUC5AC и MUC5B в динамике на фоне экспериментального охлаждения у больных БА в зависимости от статуса ХГДП. **Материалы и методы.** В исследование было включено 98 человек, в том числе 26 больных хроническим необструктивным бронхитом вне обострения (контрольная группа) и 72 больных БА. Экспрессию MUC5AC, MUC5B и TRPM8 определяли в верхних дыхательных путях методом количественной ПЦР с обратной транскрипцией. Продукцию MUC5AC и MUC5B также определяли в мокроте методом ИФА. Всем больным проводили бронхопровокационную пробу с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом для выявления ХГДП, а также аналогичную назальную пробу для оценки эффекта охлаждения на экспрессию изучаемых генов. **Результаты.** Больные БА отличались увеличенной в 4,22 раза экспрессией MUC5AC ($p=0,02$) в назальном эпителии по сравнению с лицами контрольной группы. ХГДП была ассоциирована с исходной апрегуляцией MUC5AC в 7,33 раза ($p=0,008$), а также с дальнейшим нарастанием экспрессии MUC5AC, но снижением MUC5B в ответ на охлаждение, чего не отмечалось у больных БА без ХГДП. Базальная экспрессия TRPM8 была взаимосвязана с исходным уровнем MUC5AC ($p=0,41$, $p=0,04$), MUC5B ($p=0,55$, $p<0,001$) и количеством отделяемой мокроты после холодовой бронхопровокационной пробы. **Заключение.** Больные БА с ХГДП демонстрируют более выраженный дисбаланс в продукции муцинов, усугубляющийся на фоне холодового воздействия. Это, в свою очередь, может приводить к ряду патологических нарушений, ассоциированных с более тяжелым течением заболевания.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, охлаждение, экспрессия, секреция, муцины, MUC5AC, MUC5B, TRPM8.

PROFILE OF MUC5AC AND MUC5B MUCINS EXPRESSION IN ASTHMA PATIENTS UNDER COLD EXPOSURE

D.E.Naumov

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

SUMMARY. Introduction. Cold airway hyperresponsiveness (CAH) is a common condition in patients with asthma, which worsens the clinical course of the disease and the patients' quality of life. MUC5AC and MUC5B are the main secreted mucins in the respiratory tract, which are involved in normal mucociliary clearance, but also capable of provoking the development of pathological changes in case of dysregulation of their balanced production. **Aim.** The aim of this study was to determine the dynamics of MUC5AC and MUC5B expression during experimental cooling in patients with asthma depending on the status of CAH. **Materials and methods.** The study enrolled 98 subjects including 26 patients with

Контактная информация

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», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: denn1985@bk.ru

Correspondence should be addressed to

Denis E. Naumov, PhD (Med.), Head of Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: denn1985@bk.ru

Для цитирования:

Наумов Д.Е. Профиль экспрессии муцинов MUC5AC и MUC5B у больных бронхиальной астмой на фоне холодового воздействия // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.87. С.52–61. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-52-61

For citation:

Naumov D.E. Profile of MUC5AC and MUC5B mucins expression in asthma patients under cold exposure. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (87):52–61 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-87-52-61

chronic non-obstructive bronchitis without exacerbation (control group) and 72 patients with asthma. The expression of *MUC5AC*, *MUC5B* and *TRPM8* was determined in the upper respiratory tract by quantitative reverse transcription PCR. The production of *MUC5AC* and *MUC5B* was also measured in sputum by ELISA. All patients underwent a bronchoprovocation test with isocapnic cold air hyperventilation to detect CAH, and a similar nasal challenge was performed to assess the effect of cooling on the expression of the studied genes. **Results.** Patients with asthma had 4.22-fold increase in the expression of *MUC5AC* ($p=0.02$) in the nasal epithelium as compared with the control group. CAH was associated with an initial 7.33-fold upregulation of *MUC5AC* ($p=0.008$) as well as with further increase in *MUC5AC* expression but a decrease in *MUC5B* in response to cooling, which was not observed in asthma patients without CAH. Basal *TRPM8* expression was associated with baseline level of *MUC5AC* ($p=0.41$, $p=0.04$), *MUC5B* ($p=0.55$, $p<0.001$) and amount of sputum produced after the cold bronchoprovocation. **Conclusion.** Asthma patients with CAH demonstrate a more pronounced imbalance in the production of mucins, which is aggravated by cold exposure. This, in turn, can lead to a number of pathological disorders associated with a more severe course of the disease.

Key words: asthma, cold-induced airway hyperresponsiveness, cooling, expression secretion, mucins, *MUC5AC*, *MUC5B*, *TRPM8*.

Мукоцилиарный клиренс – один из важнейших механизмов, обеспечивающих неспецифическую защиту дыхательных путей. Слизь, продуцируемая подслизистыми железами и бокаловидными клетками в нормальных условиях, служит ловушкой для попавших в дыхательные пути инородных частиц и микроорганизмов и защищает эпителиальную выстилку бронхов от патогенных воздействий. В то же время, согласованная двигательная активность ресничек на цилиарных клетках способствует элиминации секрета и очищению дыхательных путей, таким образом, предотвращая их обструкцию. Муцины – высокомолекулярные гликозилированные белки, представляющие основной компонент слизи. В настоящее время насчитывается около 20 различных представителей муцинов, которые подразделяются на секретируемые и связанные с клеточной мембраной. Среди секретируемых муцинов, в свою очередь, выделяют полимерные и не полимерные. В дыхательных путях секретируются *MUC5AC* и две гликоформы *MUC5B* – с низким и высоким зарядом. Наряду с *MUC5AC* и *MUC5B*, также определяется *MUC2*, но в гораздо меньших количествах. *MUC5B* секретируется в основном подслизистыми железами, а *MUC5AC* – бокаловидными клетками. Среди мембраносвязанных муцинов определяются *MUC1*, *MUC4* и *MUC16* [1, 2].

Поверхность эпителия дыхательных путей покрыта текучей перилимфарной жидкостью, обеспечивающей подвижность ресничек эпителия, и более вязким слизистым слоем муцинов, выполняющим барьерную функцию. В норме осмотическое давление перилимфарной жидкости превышает давление вышележащего слизистого слоя, что позволяет ей сохранять гидратированное состояние. При патологии, увеличение концентрации секретируемых муцинов приводит к нарушению данного осмотического баланса, жидкость перемещается из перилимфарного пространства в слизистый слой из-за чего высота перилимфарного слоя уменьшается и нарушается нормальная работа цилиарного аппарата [3].

Известно, что развитие нарушений мукоцилиарного клиренса характерно для больных бронхиальной аст-

мой (БА) даже с легким течением заболевания. Наблюдения указывают, что гиперсекреция сопровождается обострениями, снижением контроля БА и качества жизни, а также полипозным риносинуситом [4]. Неблагоприятный эффект высокой секреции слизи также был выявлен при хронической обструктивной болезни легких. Высокая концентрация *MUC5AC* в мокроте являлась предиктором частых обострений заболевания, а также была ассоциирована со снижением показателей объема форсированного выдоха за 1-ю сек. ($ОФВ_1$), соотношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), средней объемной скорости в диапазоне 25-75% ФЖЕЛ ($СОС_{25-75}$) и оценочного теста САТ (COPD assessment test) [5].

Вдыхание охлажденного воздуха является известным триггером, провоцирующим появление симптомов, снижение контроля и обострения заболевания у больных БА [6–8]. Ранее была установлена важная роль рецепторов *TRPM8* в качестве сигнальных посредников индукции экспрессии *MUC5AC* при охлаждении [9]. Несмотря на это, работы, посвященные изучению эффектов охлаждения на продукцию муцинов, в особенности при БА, немногочисленны. Целью настоящего исследования было установить особенности экспрессии муцинов *MUC5AC* и *MUC5B* в динамике на фоне охлаждения у больных БА в зависимости от статуса холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП).

Материалы и методы исследования

Исследования проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200н от 01.04.2016 МЗ РФ. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

В исследование были включены 98 человек, в том числе 26 больных хроническим необструктивным бронхитом (ХНБ) вне обострения (контрольная группа) и 72 больных БА, среди которых преобладали лица со смешанной формой и средней тяжестью течения заболевания (43%). Сравнительная клиничко-функциональная характеристика обследованного контингента представлена в таблице 1. Всем обследованным была выполнена спирометрия форсированного выдоха с определением величин ФЖЕЛ, ОФВ₁, индекса Тиффно (ИТ), пиковой объемной скорости

(ПОС), максимальной объемной скорости выдоха на уровне 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС₅₀ и МОС₇₅, соответственно), а также СОС₂₅₋₇₅. С целью определения наличия ХГДП выполняли бронхопровокационную пробу с 3-минутной изокапнической (5% СО₂) гипервентиляцией холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) через рот. При этом рассчитывали отношение изменения ОФВ₁ в ответ на пробу к исходному значению (ΔОФВ_{1х}) и в случае снижения ОФВ₁ на 10% и более диагностировали ХГДП. Кроме этого, проводили экспериментальное охлаждение слизистой оболочки носа, выполняя ИГХВ через назальную маску.

Таблица 1

Клиничко-функциональная характеристика обследованного контингента

Показатель	Больные БА	Больные ХНБ	Значимость различий (p)
Возраст, лет	39,9±1,48	36,3±2,52	0,20
Мужской пол, %	34,7	50,0	0,17
Индекс курения, пачка-лет	0,0 (0,0; 4,5)	0,0 (0,0; 0,0)	0,20
Индекс курения ≥10 пачка-лет, %	15,3	7,7	0,33
ФЖЕЛ, % долж.	102,0 (92,0; 117,0)	112,0 (100,0; 118,0)	0,10
ОФВ ₁ , % долж.	95,5 (83,4; 105,5)	101,5 (94,0; 115,0)	0,006
ИТ, %	93,0 (85,5; 99,0)	97,5 (93,0; 103,0)	0,01
ПОС, % долж.	98,8 (80,2; 109,5)	102,0 (91,0; 111,0)	0,24
МОС ₅₀ , % долж.	69,1 (55,0; 84,5)	86,0 (77,0; 100,0)	0,002
МОС ₇₅ , % долж.	58,5 (39,0; 74,0)	80,0 (59,0; 92,0)	0,001
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	69,3 (51,4; 85,5)	88,0 (74,0; 94,0)	0,003
ХГДП, %	44,4	0,0	0,001
ΔОФВ _{1х} , %	-7,3 (-12,9; -2,8)	-3,0 (-4,4; 2,0)	<0,001

С целью получения образцов эпителия верхних дыхательных путей обследуемым дважды проводили браш-биопсию слизистой оболочки нижней носовой раковины: исходно и через 15 мин. после 3-минутной ИГХВ через назальную маску. Образцы помещали в RL-буфер и замораживали при -80°C.

Сбор мокроты выполняли дважды: за день до проведения пробы с ИГХВ и непосредственно после проведения данной пробы. Исходно отделение мокроты индуцировали путем последовательной ингаляции 3% и 4% раствора хлорида натрия через небулайзер с сеансами по 7 мин. После пробы с ИГХВ мокроту собирали без дополнительной стимуляции гипертоническим раствором. Полученные образцы взвешивали, добавляли 4-х кратное количество 0,1% дитиотреитола (ДТТ) и выдерживали в течение 15 мин. при 4°C. После окончания инкубации образец фильтровали через нейлоновый фильтр с диаметром пор 45

мкм и центрифугировали для выделения клеточного осадка, который в дальнейшем ресуспендировали в RL-буфере и замораживали при -80°C. Супернатант мокроты отбирали в отдельные пробирки и также хранили при -80°C до момента проведения анализа.

Экспрессию *MUC5AC*, *MUC5B*, *TRPM8* и *B2M* определяли методом двухшаговой количественной ПЦР с обратной транскрипцией, используя наборы реагентов производства ООО «Синтол» (Россия). Амплификацию выполняли на аппарате ДТ-96 (ООО «ДНК-технология», Россия). Последовательности праймеров и зондов для оценки экспрессии каждого гена, указаны в таблице 2.

Смесь для ПЦР *MUC5AC* и *MUC5B* включала в себя: кДНК-матрица – 100 нг, 1х ПЦР-буфер, MgCl₂ – 2,5 мМ, dNTP 0,25 мМ, праймеры – по 0,15 мкМ, Taq-Man зонды – по 0,1 мкМ каждого, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до

25 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 95°C/1,5 мин., 40 циклов – денатурация 92°C/5 сек., отжиг при 65°C/10 сек., элонгация 72°C/10 сек. Смесь для ПЦР *TRPM8* включала в себя: кДНК-матрица – 100 нг, 1х ПЦР-буфер, содержащий EvaGreen, MgCl₂ – 2,5 mM, dNTP 0,25 mM, праймеры – по 0,2 мкМ каждого, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 25 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 95°C/1,5 мин., 40 циклов – денатурация 92°C/5 сек., отжиг при 65°C/10 сек., элонгация 72°C/10 сек. Смесь для ПЦР *B2M* включала в себя: кДНК-мат-

рица – 100 нг, 1х ПЦР-буфер с EvaGreen, MgCl₂ – 2,0 mM, dNTP 0,25 mM, праймеры – по 0,2 мкМ каждого, Hot Start Taq-полимераза, ингибированная антителами – 1 ЕД, вода – до 25 мкл. Амплификацию проводили в режиме: предварительная денатурация – 95°C/1,5 мин., 40 циклов – денатурация 92°C/5 сек., отжиг при 62°C/10 сек., элонгация 72°C/10 сек. Амплификацию образцов для каждого гена выполняли в трехкратных повторях, из трех полученных значений пороговых циклов вычисляли среднее арифметическое для каждого случая.

Таблица 2

Последовательности праймеров и зондов

Ген	Тип олигонуклеотида	Нуклеотидная последовательность
<i>MUC5AC</i>	праймер прямой	5'-ACAGCTCTTCCATGTACTCGCTC-3'
	праймер обратный	5'-TCGGTGCAGTGCAGGGTCA-3'
	зонд	5'-VIC-CCGCAGCTCCTGGCAGCACTGGC-BHQ2-3'
<i>MUC5B</i>	праймер прямой	5'-GCCACCTGCAACTCTAGGAAC-3'
	праймер обратный	5'-CACGCAGATGCCCCATGTGT-3'
	зонд	5'-FAM-CAGAAGCAGCCCTCCGCCATCCCCTCC-BHQ1-3'
<i>TRPM8</i>	праймер прямой	5'-CATGGAGTCTTCTGTCTGCTGTTTC-3'
	праймер обратный	5'-GTGTCGTTGGCTTTTGTGTTGAT-3'
<i>B2M</i>	праймер прямой	5'-GGAGGCTATCCAGCGTACTC-3'
	праймер обратный	5'-CTCTCTCCATTCTTCAGTAAGTCAAC-3'

Анализ муцинов на уровне белка в супернатанте мокроты выполняли наборами для иммуноферментного анализа SEA756Hu (*MUC5AC*), SEA684Hu (*MUC5B*) производства Cloud-Clone Corp. (КНР) согласно протоколу производителя. При анализе результатов учитывали фактор разведения.

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Для анализа экспрессии мРНК использовали программное обеспечение REST 2009 V2.0.13 (Qiagen GmbH, 2009). Все данные представлены в формате $M \pm m$ – среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего, либо $Me (Q_1; Q_3)$ – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью *t* критерия или критерия У Манна-Уитни, в зависимости от нормальности распределения переменных. Поиск взаимосвязи между количественными переменными проводили с использованием рангового корреляционного анализа Спирмена. Ассоциации для качественных переменных оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. В качестве критического уровня значимости принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Исходная экспрессия *MUC5AC* и *MUC5B* была взаимосвязана как в назальном эпителии ($p=0,47$, $p<0,001$), так и в мокроте ($p=0,83$, $p<0,001$). Тем не менее, корреляций между уровнями экспрессии муцинов в верхних и нижних дыхательных путях найдено не было. Больные БА отличались увеличенной в 4,22 раза экспрессией *MUC5AC* ($p=0,02$) в назальном эпителии по сравнению с лицами контрольной группы. В клеточном осадке мокроты экспрессия *MUC5AC* также была несколько увеличена при БА (в 1,48 раза), однако различия были незначимы. На этом фоне транскрипция *MUC5B* практически не отличалась между больными БА и лицами с ХНБ как в верхних, так и в нижних дыхательных путях. Среди больных БА повышенная экспрессия *MUC5AC* в образцах браш-биопсии была более характерна для лиц со средней тяжестью (увеличение в 4,58 раза, $p=0,04$) по сравнению с теми, кто имел легкую форму заболевания. При этом уровень мРНК *MUC5B* значимо не отличался (увеличение в 1,25 раза у больных БА средней тяжести). В целом у больных БА экспериментальное охлаждение приводило к увеличению экспрессии *MUC5AC* в 1,23 раза,

MUC5B в 1,1 раза, тогда как у лиц контрольной группы происходило более заметное, но также незначимое увеличение экспрессии данных муцинов (*MUC5AC* – в 1,94 раза, *MUC5B* – в 2,59 раза). В результате после назальной пробы с ИГХВ у больных БА экспрессия *MUC5AC* оставалась увеличенной в 2,0 раза, а экспрессия *MUC5B*, напротив, оказывалась сниженной в 1,8 раза по сравнению с лицами контрольной группы. Согласованная динамика *MUC5AC* и *MUC5B* на охлаждение прослеживалась лишь в общей группе ($p=0,39$, $p=0,02$), но отсутствовала при отдельном анализе среди больных БА или ХНБ. Отмечено, что чем выше была исходная экспрессия *MUC5AC*, тем сильнее снижался уровень *MUC5B* в ответ на холодовое воздействие. Данная особенность проявлялась у больных БА ($p=0,51$, $p=0,008$), однако была нехарактерна для лиц с ХНБ ($p=0,31$, $p=0,33$). При этом аналогичной взаимосвязи между исходной экспрессией *MUC5B* и динамикой *MUC5AC* на охлаждение не прослеживалось.

В ходе анализа была выявлена существенно более высокая экспрессия *MUC5AC* у больных БА с ХГДП (увеличение в 7,33 раза, $p=0,008$) по сравнению с теми пациентами, у которых явлений ХГДП не отмечалось. Уровень *MUC5B* также был увеличен при ХГДП (в 2,43 раза), однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,2$). Исходная экспрессия *MUC5AC* была обратно взаимосвязана только с $\Delta\text{ОФВ}_{1X}$ ($p=-0,34$, $p=0,04$), тогда как после холодовой стимуляции степень экспрессии гена данного муцина отрицательно коррелировала со всеми производными спирометрическими параметрами, отражающими изменение бронхиальной проходимости в ответ на пробу с ИГХВ (ОФВ_{1X} – $p=-0,43$, $p=0,02$; ИТ_X – $p=-0,46$, $p=0,01$; ПОС_X – $p=-0,36$, $p=0,04$; МОС_{50X} – $p=-0,40$, $p=0,03$; МОС_{75X} – $p=-0,50$, $p=0,005$; СОС_{25-75X} – $p=-0,50$, $p=0,005$).

Статус ХГДП заметно влиял на динамику экспрессии муцинов в назальном эпителии: тогда как у больных БА без ХГДП охлаждение сопровождалось увеличением *MUC5B* в 2,0 раза ($p=0,28$) и не влияло на *MUC5AC*, у пациентов с ХГДП *MUC5B*, напротив, снижался в 3,18 раза ($p=0,12$), а *MUC5AC* увеличивался в 1,57 раза. При анализе направленности изменений экспрессии как качественного признака было установлено, что прирост экспрессии *MUC5AC* отмечался у 63,6% больных с ХГДП и у 40% пациентов без ХГДП ($p=0,23$), а муцин *MUC5B* увеличивался у 65% больных без ХГДП и лишь у 30% лиц с ХГДП ($p=0,07$). Таким образом, у больных с ХГДП после охлаждения уровень транскриптов *MUC5AC* был в 9,86 раз выше ($p=0,008$), а экспрессия *MUC5B* была снижена в 3,19 раз ($p=0,06$) по сравнению с пациентами без ХГДП.

Концентрации *MUC5AC* и *MUC5B* в мокроте, определенные методом ИФА, коррелировали между собой ($p=0,48$, $p<0,001$), но не были взаимосвязаны с уровнями экспрессии соответствующих генов на уровне мРНК. У больных БА по сравнению с контрольной группой отмечались более высокие значения ис-

следованных муцинов, хотя статистически значимые различия были обнаружены только для *MUC5B* (*MUC5AC* 166,9 [146,8; 389,1] пг/мл против 150,9 [146,9; 195,7] пг/мл, $p=0,72$; *MUC5B* 3,6 [2,0; 5,8] пг/мл против 2,5 [1,6; 3,4] пг/мл, $p=0,02$). *MUC5AC* обратно коррелировал с некоторыми показателями функции внешнего дыхания при БА (с ОФВ_1 $p=-0,30$, $p=0,02$; с ПОС $p=-0,25$, $p=0,05$). В ответ на пробу с ИГХВ у больных БА и лиц контрольной группы не было обнаружено существенных различий в изменении концентрации *MUC5AC* (0,0 [-27,7; 50,0]% против 7,9 [-2,7; 47,5]%, $p=0,60$), однако отмечались особенности в динамике *MUC5B*. Так, при БА в большей степени было характерно снижение данного муцина, а для лиц контрольной группы – его прирост на фоне охлаждения (-13,6 [-41,6; 32,4]% против 24,1 [-0,5; 68,8]%, $p=0,04$).

Наличие ХГДП исходно сопровождалось некоторым увеличением уровней *MUC5AC* (198,1 [146,8; 727,3] пг/мл против 163,1 [146,8; 318,2] пг/мл, $p=0,55$) и *MUC5B* (4,1 [2,2; 7,7] пг/мл против 3,0 [1,9; 4,8] пг/мл, $p=0,07$). При этом достоверной динамики в ответ на охлаждение зафиксировано не было как среди больных с ХГДП (*MUC5AC* 166,5 [148,7; 256,7] пг/мл, динамика 0,0 [-55,7; 27,2]%; *MUC5B* 3,7 [4,8; 5,9] пг/мл, динамика -11,3 [-42,5; 136,0]%), так и среди пациентов без ХГДП (*MUC5AC* 183,1 [146,9; 225,5] пг/мл, динамика 0,0 [-0,6; 52,8]%; *MUC5B* 3,0 [2,0; 4,5] пг/мл, динамика -15,1 [-40,6; 10,9]%).

Экспрессия *TRPM8* в назальном эпителии была в 1,54 раза выше у больных БА по сравнению с лицами контрольной группы, хотя различие не было статистически значимым. Транскрипция *TRPM8* прямо коррелировала с индексом курения ($p=0,33$, $p=0,05$), а также была взаимосвязана с экспрессией *MUC5AC* ($p=0,41$, $p=0,04$) и *MUC5B* ($p=0,55$, $p<0,001$) на уровне мРНК в эпителиальных клетках, но не мРНК или белка в мокроте. Несмотря на это, была выявлена значимая корреляция между исходным уровнем *TRPM8* и количеством мокроты, полученным после пробы с ИГХВ ($p=0,47$, $p=0,02$). Экспериментальное охлаждение не оказывало достоверного влияния на экспрессию *TRPM8*, хотя в группе больных БА отмечалось некоторое ее снижение (в 1,66 раза, $p=0,19$). Среди больных БА наличие ХГДП было ассоциировано со значимой апрегуляцией *TRPM8* (в 3,54 раза, $p=0,02$). Кроме этого, его исходная экспрессия коррелировала с изменением бронхиальной проходимости в ответ на пробу с ИГХВ (ФЖЕЛ_X $p=-0,36$, $p=0,04$; ОФВ_{1X} $p=-0,37$, $p=0,03$; ПОС_X $p=-0,43$, $p=0,01$; МОС_{50X} $p=-0,35$, $p=0,04$; СОС_{25-75X} $p=-0,38$, $p=0,03$).

Таким образом, в проведенном исследовании было установлено преобладание экспрессии *MUC5AC* при БА, в особенности, при увеличении степени тяжести заболевания. На сегодняшний день известно, что секреция *MUC5B* действительно преобладает в дыхательных путях здоровых лиц, тогда как при БА в большей

степени продуцируется MUC5AC. Относительно высокие уровни MUC5B у больных БА, по-видимому, все же могут отмечаться при неаллергической форме заболевания, которая сопровождается сниженным числом эозинофилов в мокроте. Было также продемонстрировано, что Th2 (эозинофильный) тип воспаления характеризуется более высоким соотношением MUC5AC/MUC5B [10]. Данное обстоятельство обусловлено ингибирующим эффектом MUC5B на эозинофилы. Показано, что белок Siglec F, экспрессированный на эозинофилах, способен связываться с MUC5B и индуцировать апоптоз клеток. Мыши, нокаутные по *Muc5b*, демонстрировали выраженное эозинофильное воспаление в ответ на введение IL-13 [11]. Необходимо отметить, что среди обследованных пациентов эозинофилия мокроты отмечалась в 60% случаев, что согласуется с полученными данными об экспрессии муцинов. Аналогичные результаты были получены и другими исследователями. Так, K.G. Welsh et al. [12] было установлено преобладание MUC5AC в мокроте больных БА по сравнению со здоровыми лицами, при этом обострение сопровождалось еще большим увеличением секреции данного муцина. Продукция MUC5B, напротив, была снижена при БА, в особенности у больных с обострениями. Дополнительно, были обнаружены особенности в распределении гликоформ MUC5B: тогда как у большинства здоровых лиц были равномерно представлены гликоформы с высоким и низким зарядом, у большинства больных со стабильной БА обнаруживалась только гликоформа с высоким зарядом. Гликоформа с низким зарядом изолированно присутствовала только у лиц с обострением заболевания в 1/3 случаев [12]. T. Tajiri et al. [13] также выявили увеличение секреции MUC5AC и увеличенное соотношение MUC5AC/MUC5B у больных БА по сравнению со здоровыми людьми. MUC5AC имел прямую корреляцию с NO в выдыхаемом воздухе, эозинофилами мокроты и чувствительностью дыхательных путей, а MUC5B демонстрировал положительную взаимосвязь с чувствительностью, но отрицательную – с реактивностью дыхательных путей на метахолин [13].

Важнейшим результатом стала обнаруженная ассоциация повышенной экспрессии MUC5AC с ХГДП, а также ее взаимосвязь со степенью снижения бронхиальной проходимости в ответ на охлаждение. Этот факт согласуется с данными, указывающими, что MUC5AC может быть вовлечен в формирование бронхиальной гиперреактивности, характерной для БА. В частности, нокаут *Muc5ac*, несмотря на присутствие аллергического воспаления, предотвращал развитие гиперреактивности дыхательных путей на метахолин у мышей, сенсibilизированных овальбумином или экстрактом грибов рода *Aspergillus*. Кроме того, отсутствие экспрессии *Muc5ac* сопровождалось существенным снижением степени бронхиальной обструкции [14]. Тем не менее, в ранее проведенном исследовании

Э.В. Некрасов и соавт. [15] не выявили корреляции уровня MUC5AC в назальной лаважной жидкости с реакцией на ИГХВ, но обнаружили аналогичную взаимосвязь с содержанием MUC5B.

Наличие ХГДП было не только связано с исходно повышенной экспрессией MUC5AC, но и оказывало эффект на транскрипцию муцинов на фоне охлаждения, при этом экспрессия MUC5AC возрастала, а MUC5B – снижалась. Различная роль муцинов в мукоцилиарном транспорте была раскрыта в исследовании D. Song et al. *In vitro* на клеточных культурах авторы установили, что отсутствие MUC5B приводит к выраженному снижению скорости мукоцилиарного транспорта. При этом в клетках с нокаутом MUC5AC скорость транспорта хотя и сохранялась, отмечалась его пространственная дискоординация. Экзогенное добавление отсутствующего муцина в культуру восстанавливало нормальный мукоцилиарный клиренс тестовых частиц [16]. Полученные данные подтверждаются и экспериментальными данными на лабораторных животных. Нокаут *Muc5b* у мышей приводил к снижению роста и выживаемости особей. При этом у животных отмечалось заметное нарушение мукоцилиарного клиренса, несмотря на нормальную работу цилиарных клеток, гипоксемия за счет обструкции верхних дыхательных путей. В нижних дыхательных путях отмечалось накопление инородных частиц, воспалительная инфильтрация, возрастала бактериальная обсемененность, в основном за счет стрепто- и стафилококков, в том числе *S. aureus*. На этом фоне происходило нарушение функции макрофагов со снижением способности клеток к фагоцитозу. При этом нокаут *Muc5ac* не сопровождался столь выраженными нарушениями [17]. В то же время, для MUC5AC была выявлена важная роль в защите от вирусов и различных повреждений. Нокаут соответствующего гена у мышей сопровождался повышенной восприимчивостью к повреждающему действию блеомицина, прежде всего в аспекте развития воспаления и фиброза. Кроме этого, отсутствие MUC5AC приводило к более существенным патологическим изменениям при заражении респираторно-синцитиальным вирусом и ингаляции озона [18]. В другом эксперименте, мыши, гиперэкспрессирующие *Muc5ac*, отличались сниженной восприимчивостью к вирусам гриппа, поскольку данный муцин содержит α2,3-сиаловые кислоты, которые способны селективно связывать вирус. Повышенная экспрессия MUC5AC также сопровождалась снижением числа нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже на фоне инфицирования [19]. Таким образом, основываясь на наблюдаемых изменениях в экспрессии муцинов, действие холодного воздуха может приводить к нарушению мукоцилиарного клиренса при одновременном нарастании бронхиального воспаления и явлений гиперреактивности дыхательных путей.

Анализ концентраций муцинов в мокроте не подтвердил найденных особенностей экспрессии мРНК у

больных с ХГДП. Вместо этого было обнаружено, что у больных БА исходная продукция MUC5B значимо увеличена. Достоверность данных результатов необходимо рассматривать с определенной долей настороженности, что вызвано сомнительной точностью ИФА при анализе муцинов мокроты. Так, известными проблемами метода является наличие большого количества побочных белков, препятствующих связыванию молекул муцинов с антителами. Кроме того, сами антитела не всегда способны эффективно распознавать соответствующие эпитопы, вследствие чего некоторые исследователи практикуют предварительную очистку муцинов перед анализом и рекомендуют использовать для анализа метод Вестерн блоттинга [20].

Настоящее исследование подтвердило полученные прежде результаты, указывающие на апрегуляцию гена холодовых рецепторов *TRPM8* в назальном эпителии больных БА с ХГДП [21]. Уровень *TRPM8* также был прямо связан с экспрессией *MUC5AC* и *MUC5B*, что может указывать на определенную роль рецепторов *TRPM8* в гиперсекреции при БА. Указанные корреляции не удалось обнаружить после ИГХВ, что, вероятно, свидетельствует о наличии дополнительных факторов, оказывающих влияние на продукцию *MUC5AC* и *MUC5B* при охлаждении дыхательных путей у обследованных пациентов. Тем не менее, была найдена прямая взаимосвязь экспрессии *TRPM8* с объемом мокроты, спонтанно отделяемой после пробы с ИГХВ.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о высокой экспрессии *MUC5AC* у больных БА, в особенности среди тех, кто страдает ХГДП. Было впервые показано, что ХГДП также ассоциирована с особенностями в динамике экспрессии секретируемых муцинов в ответ на

охлаждение, при этом отмечается дальнейшая апрегуляция *MUC5AC* и снижение уровня *MUC5B*, который у больных БА исходно не демонстрировал различий с контрольной группой. Учитывая критическую значимость секреции *MUC5B* для нормального мукоцилиарного клиренса, можно предполагать важную роль холодового фактора в формировании мукоцилиарной недостаточности у предрасположенных лиц. Вместе с тем, повышенная продукция *MUC5AC* будет способствовать персистенции аллергического воспаления и нарастанию гиперреактивности дыхательных путей. Известно, что холод-индуцированный секреторный ответ может быть опосредован рецепторами *TRPM8*, что нашло косвенные подтверждения в настоящем исследовании. Была верифицирована ассоциация ХГДП с повышенной экспрессией *TRPM8*, а также установлена взаимосвязь экспрессии *TRPM8* с *MUC5AC*, *MUC5B* и количеством мокроты, спонтанно отделяемой в ответ на экспериментальное охлаждение дыхательных путей. Таким образом, *TRPM8* может рассматриваться как перспективная мишень для коррекции не только ХГДП, но и гиперсекреции при БА, в том числе, возникающей на фоне охлаждения.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The author declares no conflict of interest.

Источники финансирования

Исследование выполнено при поддержке РФФИ (проект №17-54-53162)

Funding Sources

This study was supported by RFBR (project №17-54-53162)

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonser L.R., Erle D.J. Airway Mucus and Asthma: The Role of MUC5AC and MUC5B // J. Clin. Med. 2017. Vol.6, Iss.12. Article number: 112. <https://doi.org/10.3390/jcm6120112>
2. Lillehoj E.P., Kato K., Lu W., Kim K.C. Cellular and molecular biology of airway mucins // Int. Rev. Cell Mol. Biol. 2013. Vol.303. P.139–202. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407697-6.00004-0>
3. Song D., Cahn D., Duncan G.A. Mucin Biopolymers and Their Barrier Function at Airway Surfaces // Langmuir. 2020. Vol.36, Iss.43. P.12773–12783. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c02410>
4. Martínez-Rivera C., Crespo A., Pinedo-Sierra C., García-Rivero J.L., Pallarés-Sanmartín A., Marina-Malanda N., Pascual-Erquicia S., Padilla A., Mayoralas-Alises S., Plaza V., López-Viña A., Picado C. Mucus hypersecretion in asthma is associated with rhinosinusitis, polyps and exacerbations // Respir. Med. 2018. Vol.135. P.22–28. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.12.013>
5. Radicioni G., Ceppe A., Ford A.A., Alexis N.E., Barr R.G., Bleecker E.R., Christenson S.A., Cooper C.B., Han M.K., Hansel N.N., Hastie A.T., Hoffman E.A., Kanner R.E., Martinez F.J., Ozkan E., Paine R. 3rd, Woodruff P.G., O'Neal W.K., Boucher R.C., Kesimer M. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort // Lancet Respir. Med. 2021. Vol.9, Iss.11. P.1241–1254. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00079-5)
6. Hyrkäs-Palmu H., Ikäheimo T.M., Laatikainen T., Jousilahti P., Jaakkola M.S., Jaakkola J.J.K. Cold weather increases respiratory symptoms and functional disability especially among patients with asthma and allergic rhinitis // Sci. Rep. 2018. Vol.8, Iss.1. Article number: 10131. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28466-y>
7. Han A., Deng S., Yu J., Zhang Y., Jalaludin B., Huang C. Asthma triggered by extreme temperatures: From epi-

demiological evidence to biological plausibility // *Environ. Res.* 2023. Vol.216, Pt2. Article number: 114489. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114489>

8. Zhu Y., Yang T., Huang S., Li H., Lei J., Xue X., Gao Y., Jiang Y., Liu C., Kan H., Chen R. Cold temperature and sudden temperature drop as novel risk factors of asthma exacerbation: a longitudinal study in 18 Chinese cities // *Sci. Total Environ.* 2022. Vol.814. Article number: 151959. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151959>

9. Liu S.C., Lu H.H., Fan H.C., Wang H.W., Chen H.K., Lee F.P., Yu C.J., Chu Y.H. The identification of the TRPM8 channel on primary culture of human nasal epithelial cells and its response to cooling // *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol.96, Iss.31. Article number: e7640. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007640>

10. Lachowicz-Scroggins M.E., Yuan S., Kerr S.C., Dunican E.M., Yu M., Carrington S.D., Fahy J.V. Abnormalities in MUC5AC and MUC5B Protein in Airway Mucus in Asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016. Vol.194, Iss.10. P.1296–1299. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0526LE>

11. Kiwamoto T., Katoh T., Evans C.M., Janssen W.J., Brummet M.E., Hudson S.A., Zhu Z., Tiemeyer M., Bochner B.S. Endogenous airway mucins carry glycans that bind Siglec-F and induce eosinophil apoptosis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015. Vol.135, Iss.5. P.1329–1340.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.027>

12. Welsh K.G., Rousseau K., Fisher G., Bonser L.R., Bradding P., Brightling C.E., Thornton D.J., Gaillard E.A. MUC5AC and a Glycosylated Variant of MUC5B Alter Mucin Composition in Children With Acute Asthma // *Chest*. 2017. Vol.152, Iss.4. P.771–779. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.001>

13. Tajiri T., Matsumoto H., Jinnai M., Kanemitsu Y., Nagasaki T., Iwata T., Inoue H., Nakaji H., Oguma T., Ito I., Niimi A. Pathophysiological relevance of sputum MUC5AC and MUC5B levels in patients with mild asthma // *Allergol. Int.* 2022. Vol.71, Iss.2. P.193–199. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.09.003>

14. Evans C.M., Raclawska D.S., Ttofali F., Liptzin D.R., Fletcher A.A., Harper D.N., McGing M.A., McElwee M.M., Williams O.W., Sanchez E., Roy M.G., Kindrachuk K.N., Wynn T.A., Eltzschig H.K., Blackburn M.R., Tuvim M.J., Janssen W.J., Schwartz D.A., Dickey B.F. The polymeric mucin Muc5ac is required for allergic airway hyperreactivity // *Nat. Commun.* 2015. Vol.6. Article number: 6281. <https://doi.org/10.1038/ncomms7281>

15. Некрасов Э.В., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Захарова Э.В., Макарова Г.А. Секреция муцинов слизистой носа в ответ на гипервентиляцию холодным воздухом у больных бронхиальной астмой с разной степенью тяжести и контролируемости заболевания // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014. Вып.53. С.42–49. EDN: SNECKH.

16. Song D., Iverson E., Kaler L., Boboltz A., Scull M.A., Duncan G.A. MUC5B mobilizes and MUC5AC spatially aligns mucociliary transport on human airway epithelium // *Sci. Adv.* 2022. Vol.8, Iss.47. Article number: eabq5049. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abq5049>

17. Roy M.G., Livraghi-Buttrico A., Fletcher A.A., McElwee M.M., Evans S.E., Boerner R.M., Alexander S.N., Bellinghausen L.K., Song A.S., Petrova Y.M., Tuvim M.J., Adachi R., Romo I., Bordt A.S., Bowden M.G., Sisson J.H., Woodruff P.G., Thornton D.J., Rousseau K., De la Garza M.M., Moghaddam S.J., Karmouty-Quintana H., Blackburn M.R., Drouin S.M., Davis C.W., Terrell K.A., Grubb B.R., O'Neal W.K., Flores S.C., Cota-Gomez A., Lozupone C.A., Donnelly J.M., Watson A.M., Hennessy C.E., Keith R.C., Yang I.V., Barthel L., Henson P.M., Janssen W.J., Schwartz D.A., Boucher R.C., Dickey B.F., Evans C.M. Muc5b is required for airway defence // *Nature*. 2014. Vol.505, Iss.7483. P.412–416. <https://doi.org/10.1038/nature12807>

18. Cho H.Y., Park S., Miller L., Lee H.C., Langenbach R., Kleeberger S.R. Role for Mucin-5AC in Upper and Lower Airway Pathogenesis in Mice // *Toxicol. Pathol.* 2021. Vol.49, Iss.5. P.1077–1099. <https://doi.org/10.1177/01926233211004433>

19. Ehre C., Worthington E.N., Liesman R.M., Grubb B.R., Barbier D., O'Neal W.K., Sallenave J.M., Pickles R.J., Boucher R.C. Overexpressing mouse model demonstrates the protective role of Muc5ac in the lungs // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2012. Vol.109, Iss.41. P.16528–16533. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206552109>

20. Kirkham S., Sheehan J.K., Knight D., Richardson P.S., Thornton D.J. Heterogeneity of airways mucus: variations in the amounts and glycoforms of the major oligomeric mucins MUC5AC and MUC5B // *Biochem. J.* 2002. Vol.36, Pt3. P.537–546. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3610537>

21. Наумов Д.Е., Котова О.О., Гассан Д.А., Афанасьева Е.Ю., Шелудько Е.Г. Взаимосвязь экспрессии гена катионных каналов TRPM8 с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей у больных бронхиальной астмой // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019. Вып.72. С.33–38. EDN: GAVIVO. https://doi.org/10.12737/article_5d09d6a0d75552.76525437

REFERENCES

1. Bonser L.R., Erle D.J. Airway Mucus and Asthma: The Role of MUC5AC and MUC5B. *J. Clin. Med.* 2017; 6(12):112. <https://doi.org/10.3390/jcm6120112>

2. Lillehoj E.P., Kato K., Lu W., Kim K.C. Cellular and molecular biology of airway mucins. *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* 2013; 303:139–202. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-407697-6.00004-0>

3. Song D., Cahn D., Duncan G.A. Mucin Biopolymers and Their Barrier Function at Airway Surfaces. *Langmuir* 2020; 36(43):12773–12783. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.0c02410>
4. Martínez-Rivera C., Crespo A., Pinedo-Sierra C., García-Rivero J.L., Pallarés-Sanmartín A., Marina-Malanda N., Pascual-Erquicia S., Padilla A., Mayoralas-Alises S., Plaza V., López-Viña A., Picado C. Mucus hypersecretion in asthma is associated with rhinosinusitis, polyps and exacerbations. *Respir. Med.* 2018; 135:22–28. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2017.12.013>
5. Radicioni G., Ceppe A., Ford A.A., Alexis N.E., Barr R.G., Bleecker E.R., Christenson S.A., Cooper C.B., Han M.K., Hansel N.N., Hastie A.T., Hoffman E.A., Kanner R.E., Martinez F.J., Ozkan E., Paine R. 3rd, Woodruff P.G., O'Neal W.K., Boucher R.C., Kesimer M. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9(11):1241–1254. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00079-5)
6. Hyrkäs-Palmu H., Ikäheimo T.M., Laatikainen T., Jousilahti P., Jaakkola M.S., Jaakkola J.J.K. Cold weather increases respiratory symptoms and functional disability especially among patients with asthma and allergic rhinitis. *Sci. Rep.* 2018; 8(1):10131 <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28466-y>
7. Han A., Deng S., Yu J., Zhang Y., Jalaludin B., Huang C. Asthma triggered by extreme temperatures: From epidemiological evidence to biological plausibility. *Environ. Res.* 2023; 216(Pt2):114489. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114489>
8. Zhu Y., Yang T., Huang S., Li H., Lei J., Xue X., Gao Y., Jiang Y., Liu C., Kan H., Chen R. Cold temperature and sudden temperature drop as novel risk factors of asthma exacerbation: a longitudinal study in 18 Chinese cities. *Sci. Total Environ.* 2022; 814:151959. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.151959>
9. Liu S.C., Lu H.H., Fan H.C., Wang H.W., Chen H.K., Lee F.P., Yu C.J., Chu Y.H. The identification of the TRPM8 channel on primary culture of human nasal epithelial cells and its response to cooling. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(31):e7640. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000007640>
10. Lachowicz-Scroggins M.E., Yuan S., Kerr S.C., Dunican E.M., Yu M., Carrington S.D., Fahy J.V. Abnormalities in MUC5AC and MUC5B Protein in Airway Mucus in Asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2016; 194(10):1296–1299. <https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0526LE>
11. Kiwamoto T., Katoh T., Evans C.M., Janssen W.J., Brummet M.E., Hudson S.A., Zhu Z., Tiemeyer M., Bochner B.S. Endogenous airway mucins carry glycans that bind Siglec-F and induce eosinophil apoptosis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135(5):1329–1340.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.027>
12. Welsh K.G., Rousseau K., Fisher G., Bonser L.R., Bradding P., Brightling C.E., Thornton D.J., Gaillard E.A. MUC5AC and a Glycosylated Variant of MUC5B Alter Mucin Composition in Children With Acute Asthma. *Chest* 2017; 152(4):771–779. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.001>
13. Tajiri T., Matsumoto H., Jinnai M., Kanemitsu Y., Nagasaki T., Iwata T., Inoue H., Nakaji H., Oguma T., Ito I., Niimi A. Pathophysiological relevance of sputum MUC5AC and MUC5B levels in patients with mild asthma. *Allergol. Int.* 2022; 71(2):193–199. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2021.09.003>
14. Evans C.M., Raclawska D.S., Ttofali F., Liptzin D.R., Fletcher A.A., Harper D.N., McGing M.A., McElwee M.M., Williams O.W., Sanchez E., Roy M.G., Kindrachuk K.N., Wynn T.A., Eltzschig H.K., Blackburn M.R., Tuvim M.J., Janssen W.J., Schwartz D.A., Dickey B.F. The polymeric mucin Muc5ac is required for allergic airway hyperreactivity. *Nat. Commun.* 2015; 6:6281. <https://doi.org/10.1038/ncomms7281>
15. Nekrasov E.V., Perelman J.M., Prikhodko A.G., Zakharova E.V., Makarova G.A. [Mucin secretion in the nasal mucosa in response to cold air hyperventilation in asthmatics with different degrees of asthma control and disease severity]. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2014; (53):42–49 (in Russian).
16. Song D., Iverson E., Kaler L., Boboltz A., Scull M.A., Duncan G.A. MUC5B mobilizes and MUC5AC spatially aligns mucociliary transport on human airway epithelium. *Sci. Adv.* 2022; 8(47):eabq5049. doi: 10.1126/sciadv.abq5049
17. Roy M.G., Livraghi-Butrico A., Fletcher A.A., McElwee M.M., Evans S.E., Boerner R.M., Alexander S.N., Bellinghausen L.K., Song A.S., Petrova Y.M., Tuvim M.J., Adachi R., Romo I., Bordt A.S., Bowden M.G., Sisson J.H., Woodruff P.G., Thornton D.J., Rousseau K., De la Garza M.M., Moghaddam S.J., Karmouty-Quintana H., Blackburn M.R., Drouin S.M., Davis C.W., Terrell K.A., Grubb B.R., O'Neal W.K., Flores S.C., Cota-Gomez A., Lozupone C.A., Donnelly J.M., Watson A.M., Hennessy C.E., Keith R.C., Yang I.V., Barthel L., Henson P.M., Janssen W.J., Schwartz D.A., Boucher R.C., Dickey B.F., Evans C.M. Muc5b is required for airway defence. *Nature* 2014; 505(7483):412–416. <https://doi.org/10.1038/nature12807>
18. Cho H.Y., Park S., Miller L., Lee H.C., Langenbach R., Kleeberger S.R. Role for Mucin-5AC in Upper and Lower Airway Pathogenesis in Mice. *Toxicol Pathol.* 2021; 49(5):1077–1099. <https://doi.org/10.1177/01926233211004433>
19. Ehre C., Worthington E.N., Liesman R.M., Grubb B.R., Barbier D., O'Neal W.K., Sallenave J.M., Pickles R.J., Boucher R.C. Overexpressing mouse model demonstrates the protective role of Muc5ac in the lungs. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2012; 109(41):16528–16533. <https://doi.org/10.1073/pnas.1206552109>
20. Kirkham S., Sheehan J.K., Knight D., Richardson P.S., Thornton D.J. Heterogeneity of airways mucus: variations

in the amounts and glycoforms of the major oligomeric mucins MUC5AC and MUC5B. *Biochem J.* 2002; 361(Pt3):537–546. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3610537>

21. Naumov D.E., Kotova O.O., Gassan D.A., Afanas'eva E.Yu., Sheludko E.G. [Correlation of cation channel TRPM8 gene expression with cold-induced airway hyperresponsiveness in asthma patients]. *Bûlleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (72):33–38 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5d09d6a0d75552.76525437

Информация об авторах:

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

Author information:

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

Поступила 30.01.2023

Принята к печати 14.02.2023

Received January 30, 2023

Accepted February 14, 2023
