

УДК 611.018.53(578.245+57.083.3):616.233-002]616.248:612.225

DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-8-17

## ПОПУЛЯЦИЯ ФАГОЦИТОВ В РЕГУЛИРУЕМОМ ИНТЕРЛЕЙКИНОМ-17А И ИНТЕРФЕРОНОМ-ГАММА ВОСПАЛИТЕЛЬНОМ ПАТТЕРНЕ БРОНХОВ БОЛЬНЫХ АСТМОЙ ПРИ РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ХОЛОДОВОЙ СТИМУЛ

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

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

**РЕЗЮМЕ. Введение.** Исходя из общности эффекторных функций полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов как фагоцитирующих клеток, интерес представляет их роль в формировании острой реакции дыхательных путей на холодовой стимул у больных бронхиальной астмой (БА). **Цель.** Исследование содержания фагоцитов, IL-17A и IFN- $\gamma$  в воспалительном паттерне бронхов больных БА в зависимости от реакции дыхательных путей на холодовой стимул. **Материалы и методы.** Обследовано 129 больных БА. Дизайн исследования включал опрос пациентов с помощью валидизированного вопросника Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002), сбор индуцируемой и спонтанно продуцируемой мокроты, конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), проведение бронхопровокационной пробы с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) воздухом (ИГХВ) с оценкой реакции дыхательных путей по данным спирометрии форсированного выдоха ( $\Delta\text{ОФВ}_1$ ). **Результаты.** В 1 группу ( $n=55$ ) вошли лица с  $\Delta\text{ОФВ}_1$   $-10\%$  и ниже, во 2 группу ( $n=74$ ) – с  $\Delta\text{ОФВ}_1$  выше  $-10\%$ :  $-15$  ( $-21$ ;  $-11$ ) и  $-3,7$  ( $-6,1$ ;  $-0,38$ )%, соответственно ( $p=0,0002$ ). По уровню ACT (17 [13; 21,5] и 19 [14; 22] баллов) и показателям вентилиционной функции легких ( $\text{ОФВ}_1$  [93,0 $\pm$ 2,4 и 97,1 $\pm$ 2,4%] и  $\text{СОС}_{25-75}$  [63,5 $\pm$ 3,5 и 72,0 $\pm$ 3,7%]) больные не имели значимых межгрупповых различий. Паттерн бронхиального воспаления в 1 группе был смешанным (нейтрофилов  $\geq 40\%$ ), во 2 группе – эозинофильным. В ответ на пробу ИГХВ в мокроте больных 1 группы значимо увеличивалось количество нейтрофилов, снижалось число макрофагов и количество структурно целостных эпителиальных клеток, пропорционально этому в КВВ увеличивался уровень IFN- $\gamma$  и IFN- $\gamma$ -индуцируемого протеина IP-10 (CXCL10) по отношению к больным 2 группы. Была найдена прямая связь между исходными концентрациями в КВВ IP-10 и IFN- $\gamma$  ( $R_s=0,7$ ;  $p<0,01$ ). **Заключение.** Реакция дыхательных путей больных БА на холодовой стимул сопровождается функциональной активацией фагоцитирующих клеток с эскалацией нейтрофильного воспаления и уменьшением числа инфильтрирующих бронхи макрофагов, ассоциированных с повышением концентрации IFN- $\gamma$ , стимулирующего процессы респираторного взрыва и запускающего деструкцию и цитоллиз клеток.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, смешанный паттерн воспаления, фагоциты бронхов, провоспалительные цитокины IL-17A и IFN- $\gamma$ , Th1/Th17 иммунный ответ.

## PHAGOCYTE POPULATION IN THE INFLAMMATORY PATTERN OF THE BRONCHI OF ASTHMA PATIENTS REGULATED BY INTERLEUKIN-17A AND INTERFERON-GAMMA DURING THE AIRWAY RESPONSE TO A COLD STIMULUS

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

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

### 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., Наумов Д.Е., Перельман Ю.М. Популяция фагоцитов в регулируемом интерлейкином-17А и интерфероном-гамма воспалительном паттерне бронхов больных астмой при реакции дыхательных путей на холодовой стимул // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып.89. С.8–17. DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-8-17

### For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Naumov D.E., Perelman J.M. Phagocyte population in the inflammatory pattern of the bronchi of asthma patients regulated by interleukin-17A and interferon-gamma during the airway response to a cold stimulus. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2023; (89):8–17 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2023-89-8-17

**SUMMARY. Introduction.** Based on the common effector functions of polymorphonuclear neutrophils and macrophages as phagocytic cells, their role in the formation of an acute reaction of the respiratory tract to a cold stimulus in patients with asthma is of concern. **Aim.** The study of the concentration of phagocytes, IL-17A and IFN- $\gamma$  in the inflammatory pattern of the bronchi of asthma patients depending on the airway reaction to a cold stimulus. **Materials and methods.** 129 patients with asthma were examined. The design of the study included questioning patients using a validated questionnaire Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002), collection of induced and spontaneously produced sputum, exhaled breath condensate (EBC), bronchoprovocation test with a 3-minute isocapnic hyperventilation with cold ( $-20^{\circ}\text{C}$ ) air (IHCA) with an assessment of the airway response ( $\Delta\text{FEV}_1$ ) by spirometry. **Results.** Group 1 ( $n=55$ ) included individuals with  $\Delta\text{FEV}_1$   $-10\%$  and below, group 2 ( $n=74$ ) – with  $\Delta\text{FEV}_1$  above  $-10\%$ :  $-15$  ( $-21$ ;  $-11$ ) and  $-3.7$  ( $-6.1$ ;  $-0.38\%$ ), respectively ( $p=0.0002$ ). According to the level of ACT (17 [13; 21.5] and 19 [14; 22] points) and indicators of lung function ( $\text{FEV}_1$  [ $93.0\pm 2.4$  and  $97.1\pm 2.4\%$ ] and  $\text{FEF}_{25-75}$  [ $63.5\pm 3.5$  and  $72.0\pm 3.7\%$ ]), the patients had no significant intergroup differences. The pattern of bronchial inflammation in group 1 was mixed (neutrophils  $\geq 40\%$ ), in group 2 – eosinophilic. In response to the IHCA test, the number of neutrophils significantly increased in the sputum of patients in group 1, the number of macrophages and the number of structurally intact epithelial cells decreased, in proportion to this, the level of IFN- $\gamma$  and IFN- $\gamma$ -inducible protein IP-10 (CXCL10) increased in the EBC in relation to patients of the 2nd group. A direct relationship was found between baseline concentrations of IP-10 and IFN- $\gamma$  ( $R_s=0.7$ ;  $p<0.01$ ) in EBC. **Conclusion.** The airway response to a cold stimulus of patients with asthma is accompanied by functional activation of phagocytic cells with an escalation of neutrophilic inflammation and a decrease in the number of macrophages infiltrating the bronchi associated with an increase in the concentration of IFN- $\gamma$ , which stimulates the processes of respiratory burst and triggers cell destruction and cytolysis.

**Keywords:** bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, mixed pattern of inflammation, bronchial phagocytes, pro-inflammatory cytokines IL-17A and IFN- $\gamma$ , Th1/Th17 immune response.

Синдром холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) клинически проявляется при воздействии на респираторный тракт холодового триггера. Наиболее часто он ассоциируется с неаллергической формой бронхиальной астмы (БА), сопровождается утяжелением клинических симптомов, сложной проблемой контроля над заболеванием и формированием смешанного паттерна воспаления бронхов [1, 2].

Основной движущей силой для рекрутирования и активации нейтрофилов при астме считается гиперпродукция связанных с Th17 цитокинов, включающих генерацию IL-17A и IL-17F [3]. Th17 клетки являются основным источником белков семейства IL-17, но предполагается, что миелоидные клетки, включая нейтрофилы, макрофаги и тучные клетки, также способны экспрессировать IL-17 [4]. У больных тяжелой БА экспрессию IL-17 связывают с явлениями нетоза нейтрофилов, развивающегося по нелинейному или «витальному» пути с образованием «жизненных» NETs (энуклеированных нейтрофильных цитопластов). Это сопровождается высвобождением во внеклеточное пространство сетеподобных структур, ещё сохраняющих свою жизнеспособность и функциональную активность. Они способны индуцировать дифференцировку наивных  $\text{CD4}^+\text{Th0}$  в субпопуляцию  $\text{CD4}^+\text{T-хелперов 17 (Th17)}$  – продуцентов IL-17 [5, 6].

Согласно исследованиям, наиболее высокое содержание белка IL-17A в дыхательных путях найдено у лиц с тяжелым и среднетяжелым течением БА без признаков атопии, которое сочетается с нейтрофилией легочного экссудата и нейтрофильной инфильтрацией ткани бронхов [6, 7]. С Th1/Th17 иммунным ответом при неаллергической форме астмы связывают увеличение в дыхательных путях уровня провоспалительных

цитокинов, модифицирующих структуру респираторного тракта, включая обструкцию и ремоделирование бронхов, что переводит заболевание в тяжелое неконтролируемое течение [6, 8]. Доминирующая в иммунном ответе активность IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 способствует манифестации кортикостероустойчивой нейтрофильной БА [9].

Ключевым цитокином, поляризующим иммунный ответ по Th1 типу, является IFN- $\gamma$ , повышенную экспрессию которого, наряду с экспрессией IL-17, отмечают у больных тяжелой нейтрофильной БА. Провоспалительная роль IFN- $\gamma$  заключается в дифференцировке  $\text{CD4}^+\text{Th0}$  в Т-клетки воспаления  $\text{CD4}^+\text{Th1}$ , супрессии популяции Th2 в совокупности со стимуляцией процессинга антигенов и экспрессией поверхностных костимулирующих молекул на антигенпрезентирующих клетках, в том числе на макрофагах [10, 11]. Интерстициальные макрофаги легких, взаимодействующие с нейтрофилами в каскаде экспрессируемых Th1 и Th17 цитокинами воспалительных реакций, под влиянием IFN- $\gamma$  активируются в классический фенотип M1 [12–15]. Интегрируясь в смешанный паттерн бронхиального воспаления и Th1/Th17 иммунный ответ, M1-фенотип макрофагов интенсивно продуцирует IL-1 $\beta$ , IL-8, RANTES (CCL5), IL-12, IL-15, IL-18, IL-23p40/p19, TNF $\alpha$ , большое количество IFN- $\gamma$  индуцируемого протеина IP10 (CXCL10), воспалительного белка макрофагов MIP1 $\alpha$ , а также NO и активные формы кислорода [12–18]. Стимулируя продукцию активных форм кислорода за счет транскрипционной индукции мембранной  $\alpha$ -субъединицы gp91phox и цитозольного компонента p67phox фагоцитарной NADPH-оксидазы, IFN- $\gamma$  участвует в прайминге респираторного взрыва, оказывает влияние на

функциональное состояние фагоцитов [10, 19] и инициирует оксидативный стресс.

Исходя из общности эффекторных функций полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов как фагоцитирующих клеток и участников внутриклеточной и внеклеточной секреции активных форм кислорода, воспалительных медиаторов и токсических метаболитов, базирующихся на механизмах респираторного взрыва под контролем провоспалительных цитокинов, интерес представляет их роль в формировании острой реакции дыхательных путей на холодовой стимул у астматиков. Цель работы заключалась в исследовании содержания фагоцитов, IL-17A и IFN- $\gamma$  в воспалительном паттерне бронхов больных БА в зависимости от реакции дыхательных путей на холодовой стимул.

### Материалы и методы исследования

Объектом наблюдательного исследования являлись 129 больных с диагнозом БА неаллергического фенотипа, легкой и среднетяжелой формы [20], обоего пола, в возрасте 18-65 лет, соответствующие критериям отбора для проведения функциональных тестов: ОФВ<sub>1</sub> при базовой спирометрии более 70% должной величины, отсутствие абсолютных и относительных противопоказаний для проведения бронхопровокационной пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) [21], подписанное респондентом информированное согласие. Условия функционального тестирования соблюдались в соответствии с существующими международными и российскими протоколами, этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (2013), одобрены локальным Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД.

Дизайн исследования включал опрос с помощью валидизированного вопросника Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002), сбор индуцируемой и спонтанно продуцируемой мокроты, конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ), проведение бронхопровокационной пробы ИГХВ (3 мин; -20°C). Процедура забора биологического материала была стандартизована по времени и последовательности выполнения.

Реакция дыхательных путей на холодовую провокацию оценивалась по результатам спирометрического тестирования, проведенного до и после пробы ИГХВ с анализом изменений ОФВ<sub>1</sub> ( $\Delta$ ОФВ<sub>1</sub>, %) [21]. Синдром ХГДП верифицировали при снижении ОФВ<sub>1</sub> на 10% и более от исходной величины. Для спирометрии использовали аппарат Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария).

Сбор индуцированной мокроты осуществлялся по стандартной методике в первую половину дня за день до проведения пробы ИГХВ под контролем ОФВ<sub>1</sub> после ингаляции сальбутамола (400 мкг) и после каждой 7-минутной индукции 3, 4 и 5% раствором хлорида натрия. Ингаляция солевого раствора могла быть прекращена после получения удовлетворительного об-

разца мокроты либо падения ОФВ<sub>1</sub> на 10% от исходного значения. Повторный сбор спонтанно продуцируемой мокроты осуществлялся на следующий день через 5 минут после гипервентиляции холодным воздухом. Анализ образцов мокроты проводился не позднее 2 часов от сбора. Оценивали цитоз, определяя количество клеток в 1 мкл мокроты. Мазки мокроты подготавливали стандартным образом, высушивали в термостате ТМ-2 (5-10 минут, 37°C), фиксировали в парах 40% раствора формалина (10 минут), окрашивали в 4-5% водном красителе Романовского-Гимза (рН 6,8). Для микроскопии использовали светооптический иммерсионный микроскоп, оценивали не менее 400 клеток в 100 полях зрения, в центральных и периферических областях препарата, выражая в процентах от общего числа клеточных элементов [22].

Сбор образцов выдыхаемой газовой смеси осуществляли на аппарате ECoScreen Turbo (VIASUS Healthcare GmbH, Германия) перед и через 5 минут после пробы ИГХВ в течение 20 минут при спокойном произвольном дыхании ртом, исключая носовое дыхание [23]. КВВ собирали в специальный мешок, конденсировали в охлаждающей камере (-20°C). Жидкий КВВ аликвотировали в полипропиленовые пробирки объемом 1,5 мл, замораживали и хранили при температуре -80°C до начала анализа. Перед анализом концентрировали образцы в 15 раз, используя вакуумный концентратор Savant SpeedVac SPD120P2 (Thermo Fisher Scientific, США). Содержание IFN- $\gamma$ , IP-10 и IL-17A в КВВ (фг/мл) оценивали методом мультиплексного анализа с использованием наборов LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto II (BD, США) согласно протоколу производителя.

Статистический анализ полученного материала производили на основе стандартных методов вариационной статистики. Количественные данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – ошибка среднего, а также медианы и квартилей –  $Me (Q_1; Q_3)$ . С целью определения степени связи между двумя случайными величинами использовали непараметрический корреляционный анализ по Спирмену, нелинейную регрессию. В качестве критического уровня значимости ( $p$ ) принималось значение менее 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

По результатам бронхопровокационной пробы ИГХВ все тестируемые выполнили предложенную холодовую нагрузку с заданным уровнем вентиляции (60% должной максимальной вентиляции легких в течение 3 мин.). При дальнейшем анализе распределение в группы базировалось на изменении ОФВ<sub>1</sub> после холодовой провокации. В 1 группу ( $n=55$ ) вошли лица с величиной  $\Delta$ ОФВ<sub>1</sub> -10% и ниже, у которых диагностировалась ХГДП, во 2 группу ( $n=74$ ) – больные с  $\Delta$ ОФВ<sub>1</sub> выше -10% (лица без ХГДП): -15 (-21; -11) и

-3,7 (-6,1; -0,38)%, соответственно ( $p=0,0002$ ).

Больные 1 и 2 групп не имели значимых межгрупповых различий по уровню контроля над астмой (17 (13; 21,5) и 19 (14; 22) баллов АСТ, соответственно,  $p>0,05$ ) и исходным показателям вентиляционной функции легких (ОФВ<sub>1</sub> 93,0±2,4 и 97,1±2,4%; СОС<sub>25-75</sub> 63,5±3,5 и 72,0±3,7%,  $p>0,05$ ).

Клеточный состав мокроты свидетельствовал о присутствии у больных 1 группы смешанного паттерна

воспаления дыхательных путей, характеризующегося высоким числом нейтрофилов в гранулоцитарном профиле, которое повышалось в ответ на пробу ИГХВ. Это сочеталось с увеличением цитоза, снижением количества содержащихся макрофагов, а также уменьшением числа структурно целостных эпителиальных клеток – следствием воспалительного повреждения, деструкции и цитолиза паренхимы бронхов (табл., рис. 1а).

Таблица

Цитоз и эпителиоциты мокроты у больных БА до и после пробы ИГХВ (М±m)

Показатель	1 группа		2 группа	
	исходно	после пробы	исходно	после пробы
Цитоз, кл/1 мкл	2,3±0,32	3,2±0,31; $p<0,05$	3,9±0,32	2,9±0,43
Эпителиоциты, %	4,8±0,57	3,41±0,3; $p<0,05$	1,2±0,6; $p_1<0,001$	2,8±0,6

Примечание:  $p$  – значимость различий показателя до и после пробы ИГХВ (парный метод);  $p_1$  – значимость различий показателя между 1 и 2 группами.

У больных 2 группы снижение количества макрофагов на фоне неизмененного цитоза мокроты после пробы ИГХВ наблюдалось и в эозинофильном паттерне воспаления дыхательных путей, при этом отмечалась тенденция к исходно более высокому содержанию макрофагов во 2 группе по сравнению с 1 группой (табл., рис. 1б).

Падение количества макрофагов у больных 1 группы в результате реакции бронхов на холодовой стимул могло быть связано с одновременным увеличением уровня IFN- $\gamma$ : более высокая, чем во 2 группе, концентрация IFN- $\gamma$  в КВВ пациентов 1 группы в ответ на пробу ИГХВ (рис. 2а) свидетельствовала о координирующей роли IFN- $\gamma$  в развитии и реализации холодового бронхоспазма и о причастности функции цитокина к динамике пула макрофагов. Уровень IP-10 в ответ на пробу у больных 2 группы не изменялся, у

больных 1 группы возрастал и превышал аналогичный показатель во 2 группе (рис. 2а, 2б). Была найдена прямая связь между исходными концентрациями в КВВ IP-10 и IFN- $\gamma$  ( $R_s=0,7$ ;  $p<0,01$ ). Увеличение содержания IFN- $\gamma$ -индуцируемого протеина IP-10 (CXCL10), секретируемого под воздействием IFN- $\gamma$  макрофагальными клетками и привлекающего в очаг воспаления NK-клетки и Т-лимфоциты, продуцирующие IFN- $\gamma$  [11], служило подтверждением роли IFN- $\gamma$  как регулятора функциональной активности макрофагов. Кроме того, применение нелинейного регрессионного анализа позволило выявить гиперболическую зависимость между степенью выраженности реакции бронхов на холодовой триггер и исходной концентрацией IL-17A в КВВ:  $\Delta\text{ОФВ}_1 = 0,39-27 / \text{IL-17A}$  со значимостью 95,4%.

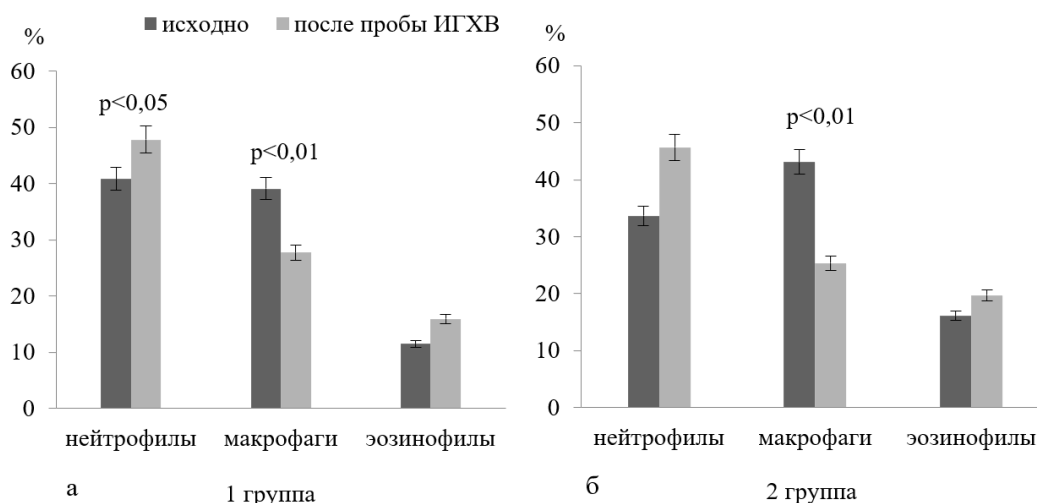


Рис. 1. Средние значения показателей клеточного состава мокроты исходно и после пробы ИГХВ.

Примечание:  $p$  – значимость различий показателя исходно и после пробы ИГХВ (парный метод).



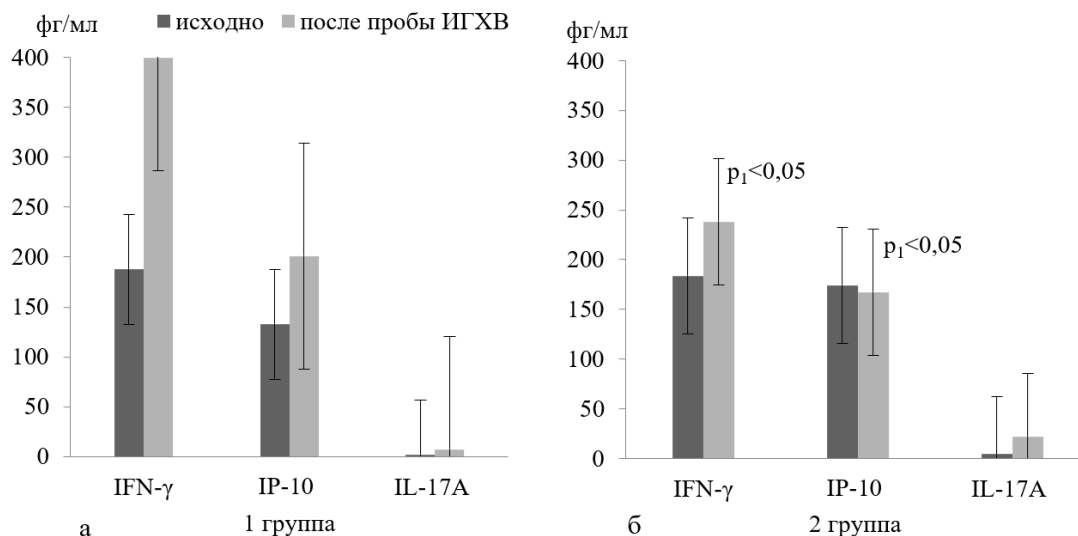


Рис. 2. Медианные значения цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха исходно и после пробы ИГХВ.  
Примечание:  $p_1$  – значимость различий показателя между 1 и 2 группами.

Как известно, внутриклеточная сигнализация IFN- $\gamma$  опосредована активацией транскрипционного фактора STAT1. При связывании IFN- $\gamma$  с рецептором IFN- $\gamma$ R и запуске сигналинга активированные Янус-киназы JAK1 и JAK2 (JAK1 взаимодействует с IFN- $\gamma$ R1 субъединицей рецептора, JAK2 – с субъединицей IFN- $\gamma$ R2) фосфорилируют латентный STAT1, который, димеризуясь, становится активным. Активные STAT1 гомодимеры транслоцируются в ядро, где связываются с промоторными элементами сайта активации IFN- $\gamma$  (GAS) и инициируют транскрипцию генов, регулируемых IFN- $\gamma$  [10, 11]. С сигнальным путем IFN- $\gamma$ /STAT1 (путь T-bet) в процессе генерации Th1 ассоциируется важнейшее противодействие экспрессии и/или функции GATA-3, супрессирующей дифференцировку клеток CD4<sup>+</sup>Th1 [24]. В макрофагах IL-12-индуцированный IFN- $\gamma$  участвует в положительной обратной связи, стимулируя синтез IL-12, инициируя и стабилизируя иммунный ответ Th1. При этом он препятствует секреции цитокинов Th2 [10], тем самым активируя M1 фенотип макрофагов.

Активирующее воздействие IFN- $\gamma$  на макрофаги направлено на стимуляцию путей процессинга и презентации антигена, микробицидных/противоопухолевых функций (вследствие синтеза индуцируемой NO-синтазы (iNOS) и индукции цитозольных компонентов NADPH-оксидазы фагоцитов), экспрессию провоспалительных цитокинов и секрецию оксидантов [10, 11]. Индуцируемое IFN- $\gamma$  NADPH-зависимое восстановление кислорода до супероксид-аниона  $O_2^{2-\cdot}$  в процессе респираторного взрыва сопровождается перемещением к мембране цитозольных компонентов NADPH-оксидазы. Последняя относится к многокомпонентной ферментной системе, способной окислять восстановленный NADPH и передислоцировать электроны с NADPH на молекулярный кислород, с образованием в фаголизосомах активного комплекса,

генерирующего супероксид за счет переноса транспортируемого электрона на молекулярный кислород [10]. Принимая первый электрон, молекула кислорода превращается в супероксид анион-радикал  $O_2^{1-\cdot}$ , при дальнейшем восстановлении происходит присоединение либо иона  $H^+$  с появлением гидропероксид-радикала  $HO_2^{\cdot}$ , либо электрона с образованием супероксид-аниона  $O_2^{2-\cdot}$ . Спонтанно или под действием супероксиддисмутазы происходит удаление агрессивного супероксид анион-радикала. К  $O_2^{1-\cdot}$  присоединяется либо электрон, либо ион  $H^+$  и образуется гидропероксид-анион  $HO_2^-$ , который далее восстанавливается до более устойчивого пероксида водорода  $H_2O_2$  [18]. На этом этапе в респираторный взрыв фагоцитов встраивается высвобождаемая из лизосом миелопероксидаза (МПО), участвующая при взаимодействии с  $H_2O_2$  в синтезе хлорноватистой кислоты  $HOCl$  и других высоко-реакционноспособных галогенсодержащих соединений, активных форм галогенов (АФГ) и конвертирующая оксидативный стресс в галогенирующий [25, 26].

В выполненных нами ранее исследованиях пероксидазной активности фагоцитов бронхов больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей к осмотическому стимулу была выявлена сопряженность гиперреактивности с усиленной генерацией фагоцитарной МПО, соответствующей возникающим при бронхоспазме потребностям в активации респираторного взрыва, синтезе токсичных оксидантов и функционировании чрезвычайно токсичной системы «пероксид водорода  $H_2O_2$  – МПО – галогены/АФГ» [23]. При световой микроскопии мазков мокроты, окрашенных по методу Грэхема-Кнолля, у больных БА с осмотической гиперреактивностью бронхов регистрировалось плотное диффузное заполнение цитоплазмы фагоцитов коричнево-черной зернистостью – продуктом реакции окисления пероксидазой бензидина. Это явление отражало высокую степень активности интенсивно проду-

цируемой МПО, приобретающей реакционную способность и аккумулируемой в лизосомах. Признаки дегрануляции и экзоцитоза пероксидазо-позитивных гранул, приводящих к выбросу МПО в межклеточную среду, сопровождались значительно более выраженным в макрофагах, чем в нейтрофилах, снижением содержания лизосомных гранул, в которых депонировался и активировался фермент. Во многих случаях высокая активность МПО в нейтрофилах по-прежнему маркировалась сливными глыбками окисленного бензидина черной окраски. В опустошенных макрофагах, напротив, реакция на пероксидазу не определялась. Таким образом, лабильность мембран лизосом в интенсивно дегранулирующих и экспортирующих МПО макрофагах запускала процессы деструкции, фрагментации и лизиса цитоплазмы, а затем и ядра клеток, находя завершение в цитолизе.

Если рост числа нейтрофилов при реакции дыхательных путей больных с ХГДП непосредственно указывал на мобилизацию нейтрофильного сегмента воспаления, то снижение количества макрофагов при холодовом бронхоспазме скорее всего было связано с усилением дегрануляции, деструктивно-цитолитических процессов и гибелью клеток на фоне эскалации пероксидазной функции, респираторного взрыва, активированного IFN- $\gamma$ . Динамика пула нейтрофилов в смешанном паттерне бронхиального воспаления таких пациентов, наиболее вероятно, стимулировалась воздействием IL-17.

Широкий спектр провоспалительной активности IL-17A в дыхательных путях больных БА со смешанным фенотипом воспаления не ограничен продукцией хемокинов, рекрутирующих в воспалительный инфильтрат нейтрофилы. IL-17A индуцирует транскрипцию цитокинов, мобилизующих, помимо нейтрофилов, макрофаги и эозинофилы, вызывает накопление в дыхательных путях бронхоконстрикторных лейкотриенов, протеолитических ферментов (нейтрофильной эластазы, металлопротеиназы MMP9), МПО. Кроме того, он способствует гиперсекреции бокаловидного эпителия за счет стимуляции экспрессии гена муцина MUC5B, а также ремоделированию бронхов вследствие активации пролиферации и гипертрофии лейомиоцитов [7, 27, 28].

Результатом взаимодействия IL-17A с трансмембранным рецептором IL-17RA (вторая молекула, определяющая лиганд, связанный с рецептором – IL-17RC) является, как в случае с другими провоспалительными цитокинами, индукция канонического транскрипционного ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ). Последний играет критическую роль в инициации хронического воспаления дыхательных путей, активирующегося в ответ на провоспалительные цитокины, митогены, инфекционные агенты, оксидативный стресс [27], который контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла, а также экспрессию многочисленных NF- $\kappa\text{B}$ -зависимых генов [4]. В основе ка-

нонического пути, активирующего транскрипцию IL-17A-целевых генов, играющих ключевые роли при воспалении, лежит E3-лигазная активность Act1, опосредующая убиквитинирование по Lys63 регулятора TRAF6 (фактора 6, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухолей TNF (TNF Receptor-Associated Factor 6) [4, 29]. Модификация TRAF6, который является ключевым компонентом сигнального пути IL-17, приводит к активации NF- $\kappa\text{B}$  и путей MAPK. Они включают внеклеточную сигнал-регулируемую киназу (ERK), p38, c-Jun аминоконцевую киназу (JNK), так же, как и путь CCAAT-энхансер-связывающих белков (C/EBPs). Все перечисленные белки являются транскрипционными факторами экспрессии генов провоспалительных цитокинов и хемокинов [4, 29], вызывающими в различных типах клеток образование большого количества провоспалительных молекул, в том числе IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, iNOS, индуцибельную циклооксигеназу-2 и молекулы межклеточной адгезии (ICAM)-1, 3, 4, 5, 6 [29].

Поскольку нейтрофилы относятся к клеткам, способным экспрессировать рецепторы из семейства IL-17R [4], скорее всего у больных БА, независимо от типа реакции дыхательных путей на холодовой стимул, нейтрофилы, стимулированные IL-17A к продукции провоспалительных цитокинов, участвуют в формировании Th1/Th17 иммунного ответа. Доказательством причастности IL-17A к развитию бронхиального воспаления являлось и то, что нам не удалось обнаружить значимых различий в содержании IL-17A до и после пробы ИГХВ в КВВ в обеих группах больных, а также выявить прямого повышения уровня цитокина в ответ на пробу у лиц с ХГДП. Не исключено, что активность IL-17A представляла собой движущую силу эскалации бронхиального воспаления, лежащую в основе общности клинических и функциональных проявлений БА с разными типами реакции бронхов на холодовой стимул. Несмотря на базисную противовоспалительную терапию, получаемую больными, в обеих группах не имелось различий в контроле заболевания и базовых параметрах функции внешнего дыхания. Давая сравнительную оценку фенотипу неатопической астмы у больных 1 и 2 групп, эндотип БА у пациентов с ХГДП можно было бы причислить к Th17-эндотипу, опираясь на смешанный паттерн воспаления и ассоциированной с IL-17A нейтрофильной инфильтрацией бронхов, интенсифицирующейся в ответ на ИГХВ.

### Заключение

Реакция дыхательных путей больных БА на холодовой стимул сопровождается функциональной активацией фагоцитирующих клеток с эскалацией нейтрофильного воспаления и уменьшением числа инфильтрирующих дыхательные пути макрофагов. Стимулом для увеличения содержания нейтрофилов является активация Th1/Th17 иммунного ответа, ассоциированного с IL-17A и возможным формированием

Th17-эндотипа неаллергического фенотипа астмы. Снижению количества макрофагов способствует повышение концентрации IFN- $\gamma$ , стимулирующего процессы респираторного взрыва и синтез оксидантов в лизосомах с лабильностью лизосомальных мембран, запуском деструкции и цитолиза клеток. Индукция эффекторных функций и деструкции пула мононуклеарных фагоцитов при синдроме холод-индуцированного бронхоспазма связана с поляризацией макрофагов по M1 фенотипу, усилением оксидативного/галогенирующего стресса на фоне доминирования активности IFN- $\gamma$  и генерации Th1 цитокинов.

#### 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. 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>
2. 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>
3. Wisam A.R., Pre'fontaine D., Chouiali F., Martin J.G., Olivenstein R., Lemie're C., Hamid Q. TH17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. Vol.123, Iss.5. P.1185–1187. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.024>
4. Kostareva O.S., Gabdulkhakov A.G., Kolyadenko I.A., Garber M.B., Tishchenko S.V. Interleukin-17: Functional and structural features, application as a therapeutic target // Biochemistry (Moscow). 2019. Vol.84, Suppl.1. P.193–205. <https://doi.org/10.1134/S0006297919140116>
5. Krishnamoorthy N., Douda D.N., Brüggemann T. R., Ricklefs I., Duvall M.G., Abdunnour 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>
6. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasts and maintained by defective resolution // Allergol. Int. 2019. Vol.68, Iss.2. P.143–149. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2018.11.006>
7. Lindén A., Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma // Eur. Respir. J. 2014. Vol.44, Iss.5. P.1319–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00002314>
8. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives // J. Asthma Allergy. 2018. Vol.11. P.267–281. <https://doi.org/10.2147/JAA.S153097>
9. Никольский А.А., Шиловский И.П., Юмашев К.В., Вишнякова Л.И., Барвинская Е.Д., Ковчина В.И., Корнеев А.В., Туренко В.Н., Каганова М.М., Брылина В.Е., Никонова А.А., Козлов И.Б., Кофиади И.А., Сергеев И.В., Маерле А.В., Петухова О.А., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Влияние локального подавления экспрессии гена Stat3 на нейтрофильное воспаление легких в экспериментальной модели на мышах // Иммунология. 2021. Т.42, №6. С.600–614. EDN: FGNUGE. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614>
10. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions // J. Leukoc. Biol. 2004. Vol.75, Iss.2. P.163–189. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603252>
11. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейер М., Лобзин Ю.В. Интерферон- $\gamma$ : биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // Журнал инфектологии. 2015. Т.7, №4. С.10–22. EDN: VTODCZ.
12. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. Макрофаги. Разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами // Гены и Клетки. 2016. Т.11, №1. С.9–17. EDN: WCLIZL.
13. Jiang Z., Zhu L. Update on the role of alternatively activated macrophages in asthma // J. Asthma Allergy. 2016. Vol.9. P.101–107. <https://doi.org/10.2147/JAA.S104508>
14. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Характеристика и роль различных популяций макрофагов в патогенезе острых и хронических заболеваний легких // Медицинская иммунология. 2017. Т.19, №6. С.657–672. EDN: ZTSXDL. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-6-657-672>
15. Arora S., Dev K., Agarwal B., Das P., Ali Syed M. Macrophages: their role, activation and polarization in pulmonary

diseases // Immunobiology. 2018. Vol.223, Iss.4-5. P.383–396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>

16. Малышев И.Ю., Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Вассерман Е.Н. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D и заболевания легких // Пульмонология. 2011. Т.21, №3. С.101–107. EDN: NYFOCV. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-3-101-107>

17. Лямина С.В., Шимшелашвили Ш.Л., Калиш С.В., Малышева Е.В., Ларионов Н.П., Малышев И.Ю. Изменение фенотипа и фенотипической пластичности альвеолярных макрофагов при заболеваниях легких, имеющих воспалительный компонент // Пульмонология. 2012. Т.22, №6. С.83–89. EDN: PYRHKB. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-6-83-89>

18. 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>

19. Савченко А.А., Кудрявцев И.В., Борисов А.Г. Методы оценки и роль респираторного взрыва в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний // Инфекция и иммунитет. 2017. Т.7, №4. С.327–340. EDN: YNSRGI. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-4-327-340>

20. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). URL: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

21. 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.

22. 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>

23. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с. ISBN: 978-5-8044-1627-1.

24. Usui T., Preiss J.C., Kanno Y., Yao Z.J., Bream J.H., O'Shea J.J., Strober W. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on IFNG gene acetylation and transcription // J. Exp. Med. 2006. Vol.203, Iss.3. P.755–766. <https://doi.org/10.1084/jem.20052165>

25. Панасенко О.М., Сергиенко В.И. Галогенирующий стресс и его биомаркеры // Вестник Российской академии медицинских наук. 2010. №1. С.27–39. EDN: MBCLFX.

26. Панасенко О.М., Горудко И.В., Соколов А.В. Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах // Успехи биологической химии. 2013. №53. С.195–244. EDN: VAQSIL.

27. Fujisawa T., Mann-Jong Chang M., Velichko S., Thai P., Hung Li-Y., Huang F., Phuong N., Chen Y., Wu R. NF- $\kappa$ B mediates IL-1 $\beta$ - and IL-17A-induced MUC5B expression in airway epithelial cells // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2011. Vol.45, Iss.2. P.246–252. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0313OC>

28. Chang Y., Al-Alwan L., Risse P.-A., Halayko A. J., Martin J.G., Bagloli C. J., Eidelman D.H., Hamid Q. Th17-associated cytokines promote human airway smooth muscle cell proliferation // FASEB J. 2012. Vol.26, Iss.12. P.5152–5160. <https://doi.org/10.1096/fj.12-208033>

29. Schwandner R., Yamaguchi K., Cao Z. Requirement of tumor necrosis factor receptor-associated factor (Traf)6 in interleukin 17 signal transduction // J. Exp. Med. 2000. Vol.191, Iss.7. P.1233–1240. <https://doi.org/10.1084/jem.191.7.1233>

## REFERENCES

1. Pirogov A.B., Kolosov V.P., Perel'man Y.M., Prikhodko 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]. *Pul'monologiya* 2016; 26(6):701–707 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/086901892016266701707>

2. 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>

3. Wisam A.R., Pre'fontaine D., Chouiali F., Martin J.G., Olivenstein R., Lemie're C., Hamid Q. TH17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 123(5):1185–1187. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.024>

4. Kostareva O.S., Gabdulkhakov A.G., Kolyadenko I.A., Garber M.B., Tishchenko S.V. Interleukin-17: Functional and structural features, application as a therapeutic target. *Biochemistry (Moscow)* 2019; 84(Suppl.1):193–205. <https://doi.org/10.1134/S0006297919140116>

5. Krishnamoorthy N., Doua 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; 3(26):eaao4747.



<https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aao4747>

6. 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>

7. Lindén A., Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44(5):1319–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00002314>

8. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J. Asthma Allergy* 2018; 11:267–281. <https://doi.org/10.2147/JAA.S153097>

9. Nikolskii A.A., Shilovskiy I.P., Yumashev K.V., Vishniakova L.I., Barvinskaia E.D., Kovchina V.I., Korneev A.V., Turenko V.N., Kaganova M.M., Brylina V.E., Nikonova A.A., Kozlov I.B., Kofi adi I.A., Sergeev I.V., Maerle A.V., Petukhova O.A., Kudlay D.A., Khaitov M.R. [Effect of local suppression of Stat3 gene expression in a mouse model of pulmonary neutrophilic inflammation]. *Immunologiya* 2021; 42 (6):600–614 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614>

10. Schroder K., Hertzog P.J., Ravasi T., Hume D.A. Interferon-gamma: an overview of signals, mechanisms and functions. *J. Leukoc. Biol.* 2004; 75(2):163–189. <https://doi.org/10.1189/jlb.0603252>

11. Lutskii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maeurer M., Lobzin Yu.V. [Interferon- $\gamma$ : biological function and application for study of cellular immune response]. *Journal Infectology* 2015; 7(4):10–22 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/vtodecz>

12. Sarbaeva N.N., Ponomareva J.V., Milyakova M.N. [Macrophages: diversity of phenotypes and functions, interaction with foreign materials]. *Genes & Cells* 2016; 11(1):9–17 (in Russian). <https://www.elibrary.ru/wclizl>

13. Jiang Z., Zhu L. Update on the role of alternatively activated macrophages in asthma. *J. Asthma Allergy* 2016; 9:101–107. <https://doi.org/10.2147/JAA.S104508>

14. Nikonova A.A., Khaitov M.R., Khaitov R.M. [Characteristics and role of macrophages in pathogenesis of acute and chronic lung diseases]. *Medical Immunology (Russia)* 2017; 19(6):657–672 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-6-657-672>

15. Arora S., Dev K., Agarwal B., Das P., Ali Syed M. Macrophages: their role, activation and polarization in pulmonary diseases. *Immunobiology* 2018; 223(4-5):383–396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>

16. Malyshev I.Yu., Lyamina S.V., Shimshelashvili S.L., Vasserman E.N. [Functions of alveolar macrophages and surfactant protein D in lung disease]. *Pulmonologiya* 2011; (3):101–107 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2011-0-3-101-107>

17. Lyamina S.V., Shimshelashvili S.L., Kalish S.V., Malysheva E.V., Larionov N.P., Malyshev I.Yu. [Changes in phenotype and phenotypic flexibility of alveolar macrophages in inflammatory pulmonary diseases]. *Pulmonologiya* 2012; (6):83–89 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-6-83-89>

18. 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>

19. Savchenko A.A., Kudryavtsev I.V., Borisov A.G. [Methods of estimation and the role of respiratory burst in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases]. *Russian Journal of Infection and Immunity* 2017; 7(4):327–340 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2017-4-327-340>

20. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). Available at: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

21. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1220-4.

22. 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/10.1183/09031936.02.00000102>

23. 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.

24. Usui T., Preiss J.C., Kanno Y., Yao Z.J., Bream J.H., O'Shea J.J., Strober W. T-bet regulates Th1 responses through essential effects on GATA-3 function rather than on IFNG gene acetylation and transcription. *J. Exp. Med.* 2006; 203(3):755–766. <https://doi.org/10.1084/jem.20052165>

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

26. Panasenko O.M., Gorudko I.V., Sokolov A.V. Hypochlorous acid as a precursor of free radicals in living systems. *Biochemistry (Moscow)* 2013; 78:1466–1489. <https://doi.org/10.1134/S0006297913130075>

27. Fujisawa T., Mann-Jong Chang M., Velichko S., Thai P., Hung Li-Y., Huang F., Phuong N., Chen Y., Wu R. NF- $\kappa$ B mediates IL-1 $\beta$ - and IL-17A-induced MUC5B expression in airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45(2):246–252. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0313OC>

28. Chang Y., Al-Alwan L., Risse P.-A., Halayko A. J., Martin J.G., Bagloli C. J., Eidelman D.H., Hamid Q. Th17-associated cytokines promote human airway smooth muscle cell proliferation. *FASEB J.* 2012; 26(12): 5152–5160. <https://doi.org/10.1096/fj.12-208033>

29. Schwandner R., Yamaguchi K., Cao Z. Requirement of tumor necrosis factor receptor-associated factor (Traf)6 in interleukin 17 signal transduction. *J. Exp. Med.* 2000; 191(7):1233–1240. <https://doi.org/10.1084/jem.191.7.1233>

---

**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](mailto: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](mailto:prih-anya@ya.ru)

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

**Anna G. Prihodko**, 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](mailto:prih-anya@ya.ru)

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

---

Поступила 12.07.2023  
Принята к печати 28.07.2023

Received July 12, 2023  
Accepted July 28, 2023

---