

УДК 616.248(616.21/.-233:616-008.61)616-001.19]576.385

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-18-28

**МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА
ХОЛОДОВОЙ СТИМУЛ ПРИ НЕАЛЛЕРГИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ**

А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Н.А.Пирогова, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Макрофаги, матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9) и фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) вносят значимый вклад в патофизиологические механизмы развития и течения бронхиальной астмы (БА). **Цель.** Оценить роль макрофагов и ММП-9, регулируемых сигналами TNF- α , в формировании реакции дыхательных путей больных неаллергической бронхиальной астмой на гипервентиляцию холодным воздухом. **Материалы и методы.** У 66 больных БА проводили измерение спирометрических показателей форсированного выдоха, оценивали клеточный состав мокроты, содержание ММП-9, тканевого ингибитора металлопротеиназы-1, TNF- α в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) до и после проведения бронхопровокационной пробы с изокапнической гипервентиляцией холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). **Результаты.** Сформированы 2 группы пациентов с наличием (1 группа) или отсутствием (2 группа) холодовой гиперреактивности дыхательных путей. После пробы ИГХВ регистрировалось высокое содержание макрофагов, нейтрофилов и значимое снижение числа эпителиоцитов в мокроте. Концентрации TNF- α и ММП-9 в КВВ после ИГХВ снижались в большей степени у больных 2 группы. Содержание эпителиоцитов в мокроте коррелировало с МОС₅₀ ($r=-0,49$, $p=0,03$), МОС₇₅ ($r=-0,45$, $p=0,047$) и СОС₂₅₋₇₅ ($r=-0,47$, $p=0,038$), а их содержание после пробы ИГХВ – с Δ СОС₂₅₋₇₅ ($R_s=0,31$; $p=0,018$). Найдена связь между исходным содержанием ММП-9 в КВВ и СОС₂₅₋₇₅ ($R_s=-0,59$; $p=0,042$), а также между уровнем ММП-9 после ИГХВ и выраженностью бронхоспазма (Δ СОС₂₅₋₇₅) в ответ на пробу ИГХВ ($R_s=-0,67$; $p=0,023$). **Заключение.** У больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей неконтролируемое течение БА и более значимые нарушения проходимости бронхов ассоциированы с продуктивно-пролиферативным воспалением, связанным с участием макрофагов, ММП-9 и TNF- α , что способствует ремоделированию бронхов.

Ключевые слова: бронхиальная астма неаллергического фенотипа, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, макрофаги, матриксная металлопротеиназа-9, фактор некроза опухоли-альфа, холод-индуцированный бронхоспазм, ремоделирование бронхов.

**MOLECULAR CELLULAR REACTIONS OF THE RESPIRATORY TRACT TO COLD
STIMULUS IN NON-ALLERGIC BRONCHIAL ASTHMA**

А.В.Пирогов, А.Г.Приходько, Н.А.Пирогова, Ю.М.Перельман

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

SUMMARY. Introduction. Macrophages, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) make a significant contribution to the pathophysiological mechanisms of development and course of bronchial asthma. **Aim.** To evaluate the role of macrophages and MMP-9 regulated by TNF- α signaling in the formation of airway response of non-allergic bronchial asthma patients to cold air hyperventilation. **Materials and methods.** Spirometric indices of forced expiratory flow, cellular composition of sputum, MMP-9 and TNF- α content in exhaled breath condensate

Контактная информация

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, 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 Functional Research of Respiratory System, 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., Пирогова Н.А., Перельман Ю.М. Молекулярно-клеточные реакции дыхательных путей на холодovou стимул при неаллергической бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.92. С.18–28. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-18-28

For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Pirogova N.A., Perelman J.M. Molecular cellular reactions of the respiratory tract to cold stimulus in non-allergic bronchial asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (92):18–28 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-92-18-28

(EBC) were measured in 66 patients with asthma before and after bronchoprovocation test with isocapnic hyperventilation with cold (-20°C) air (IHCA) were evaluated. **Results.** Two groups of patients with presence (group 1) or absence (group 2) of cold airway hyperresponsiveness were formed. High macrophage and neutrophil counts and a significant decrease in the number of epithelial cells in sputum were recorded after the IHCA. Concentrations of TNF- α and MMP-9 in EBC after IHCA decreased to a greater extent in patients of group 2. The content of epitheliocytes in sputum was correlated with FEF₅₀ ($r=-0.49$, $p=0.03$), FEF₇₅ ($r=-0.45$, $p=0.047$) and MEF₂₅₋₇₅ ($r=-0.47$, $p=0.038$), and their content after IHCA test - with ΔMEF_{25-75} ($R_s=0.31$; $p=0.018$). We found a correlation between baseline MMP-9 content in EBC and ΔMEF_{25-75} ($R_s=-0.59$; $p=0.042$), as well as between MMP-9 level after IHCA and severity of bronchospasm (ΔMEF_{25-75}) in response to IHCA test ($R_s=-0.67$; $p=0.023$). **Conclusion.** In patients with cold airway hyperresponsiveness, uncontrolled course of asthma and more significant bronchial patency disorders are associated with productive-proliferative inflammation involving macrophages, MMP-9 and TNF- α , which contributes to bronchial remodeling.

Key words: non-allergic bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, macrophages, matrix metalloproteinase-9, tumor necrosis factor-alpha, cold-induced bronchospasm, bronchial remodeling.

Высокая чувствительность бронхов к воздействию низких температур атмосферного воздуха с манифестацией синдрома холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) у больных бронхиальной астмой (БА) ассоциируется со смешанным паттерном бронхиального воспаления, утяжелением клинических симптомов, отсутствием контроля болезни и неаллергическим фенотипом астмы, что обуславливает резистентность к терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [1]. На клеточно-молекулярном уровне это проявляется увеличением провоспалительных цитокинов и поляризацией участвующих в воспалении макрофагов (M) по классическому M1 фенотипу [2, 3].

Одним из индукторов дифференцировки макрофагов в M1 служит фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), активирующий при воздействии на рецепторы TNFR1 и TNFR2 фактор транскрипции NF- κB , что вызывает экспрессию генов провоспалительных цитокинов и хемокинов, в том числе самого TNF- α . Кроме того, он активирует сигнальные пути, индуцируемые MAPK (mitogen-activated protein kinase – митоген-активируемая протеинкиназа) и AP-1 (активирующий белок – activating protein-1), благодаря чему регулируются пролиферация, воспалительная активность и апоптоз макрофагов [2, 4, 5]. Реактивные формы кислорода и токсические метаболиты, секретируемые макрофагами при респираторном взрыве в начале воспаления, окисляют тиоловые группы ферментов, разрывают связи в белках, липидах и нуклеиновых кислотах поврежденной интерстиция [6]. Лизосомные гидролазы разрушают коллаген и базальные мембраны, коллагеназы из семейства матриксных металлопротеиназ (MMP) расщепляют гликопротеиды и коллагеновые волокна соединительнотканной стромы, продуцируемые гладкомышечными клетками, эндотелием и фибробластами [6]. MMP-9, найденная в макрофагах, нейтрофилах, Т-клетках после стимуляции их цитокинами и способная гидролизовать получаемые из коллагенов желатинины, коллагены IV, V, VII, X, XI и XIV типов, энтактин, витронектин, протеогликаны, эластин, фибронектин, ламинин [7, 8], играет ведущую роль в воспалительной альтерации и ремоделировании брон-

хов при обструктивных заболеваниях легких и астме [9]. Экспрессия протеазы увеличивается в монокультуре альвеолярных макрофагов астматиков. Повышение экспрессии MMP-9 и снижение экспрессии ее тканевого ингибитора (TIMP)-1 сопровождается тяжелое течение БА [2, 7, 8]. Синтез провоспалительного цитокина TNF- α , индуцируемый MMP-9, обеспечивается наличием энхансеров с сайтами связывания транскрипционных факторов NF- κB и AP-1 в промоторной области фермента [7].

Выступающие в деструктивной фазе воспаления как сигнальные и защитные клетки, макрофаги, которые могут приводить к необратимой дегенерации соединительной ткани, меняют на последующих этапах свой «воспалительный» фенотип на «репаративный» [6, 10]. При их активном участии происходит резорбция поврежденной ткани, модулируется фиброгенез [6]. Ключевую роль данных клеток в регуляции фиброгенеза связывают со стадией фибротического процесса и функциональным фенотипом макрофагов [6, 10].

Считается, что продукция факторов фибро- и коллагеногенеза, приводящая к ремоделированию бронхов у больных БА, в значительной степени обусловлена Th2 иммунным ответом, индукцией экспрессии активатора секреции Th2 цитокинов транскрипционного фактора GATA-3 [11], «противовоспалительным», альтернативным классическому M2 путем активации и M2 поляризацией макрофагов, контролируемых интерлейкинами (IL)-4, IL-5, IL-9 и IL-13 [3, 5, 12]. Между тем, репаративными свойствами обладают и макрофаги M1 фенотипа, способные секретировать VEGF (vascular endothelium growth factor), стимулирующий ангиогенез и образование грануляционной ткани, плейотропные цитокины (IL-6, IL-2, TNF- α), про- и антифиброгенные факторы, включающие MMPs и TIMPs [2, 10]. MMP-9 расценивается как наиболее значимая профиброгенная металлопротеиназа, способствующая высвобождению связанных с внеклеточным матриксом ангиогенных факторов, таких как VEGF [7, 10].

Исходя из данных о разнонаправленных эффектах макрофагов и MMPs в процессах воспаления и ремоделирования дыхательных путей, цель настоящей ра-

боты состояла в изучении участия макрофагов и MMP-9, регулируемых сигналами TNF- α , в формировании реакции дыхательных путей больных неаллергической бронхиальной астмой на гипервентиляцию холодным воздухом.

Материалы и методы исследования

Выполненное исследование носило наблюдательный характер и включало 66 пациентов обоего пола с диагнозом персистирующей БА неаллергического фенотипа, легкой и среднетяжелой формы (критерии GINA, 2023) [13]. Набор клинического материала осуществлялся с соблюдением Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», международных этических принципов проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013), после согласования с комитетом по биомедицинской этике учреждения. Функциональное тестирование проводилось по единым стандартам в соответствии с существующими федеральными и международными протоколами.

Отбор в группу осуществлялся на условиях стро-

го соблюдения требований к проведению бронхопровокационных тестов у больных. В исследование включались лица обоего пола в возрасте 18-60 лет с верифицированным диагнозом БА, объемом форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) >75% должной величины по данным спирометрии, получавшие базисную терапию в соответствии со степенью тяжести заболевания, отсутствием в анамнезе аллергической реакции на холод (метод Дугласа), наличием подписанного добровольного информированного согласия и мотивации больного на проведение планируемых инструментальных исследований. Критерии исключения: тяжелое течение БА, $ОФВ_1 < 75\%$ должной величины, наличие холодовой аллергии при накожной пробе с кубиком льда (методика Дугласа), прием системных глюкокортикостероидов, сопутствующие заболевания органов дыхания (пневмония, фиброзные заболевания легких, обострение хронического бронхита, хроническая обструктивная болезнь легких, острые заболевания верхних дыхательных путей и т.д.), клинически значимые сопутствующие заболевания других органов и систем, беременность. Дизайн исследования, представленный на рисунке 1, предусматривал двухдневный режим обследования пациента.

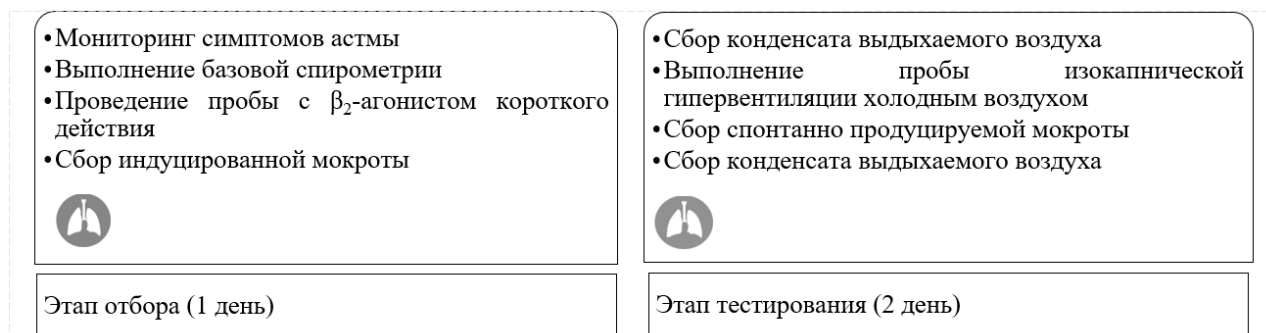


Рис. 1. Протокол обследования пациентов.

Объективизация клинических симптомов БА проводилась посредством заполнения валидизированного вопросника Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002) с подсчетом в баллах уровня контроля над заболеванием.

Спирометрию с оценкой вентиляционной функции легких выполняли на аппарате Easy on-PC (nnd Medizintechnik AG, Швейцария). Анализировали жизненную емкость легких (ЖЕЛ) и скоростные параметры поток-объем форсированного выдоха: объем форсированного выдоха за 1 сек. ($ОФВ_1$), $ОФВ_1/ЖЕЛ$, максимальную объемную скорость выдоха на уровне 50% ($МОС_{50}$) и 75% форсированной ЖЕЛ ($МОС_{75}$), среднюю объемную скорость выдоха на уровне 25-75% форсированной ЖЕЛ ($СОС_{25-75}$) в процентах от должной величины (% долж.), используя должные значения ECSC для лиц европеоидной расы старше 18 лет. При выполнении бронходилатационной пробы с β_2 -агони-

стом короткого действия применяли сальбутамол в дозе 400 мкг. Для проведения бронхопровокационной пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) использовали устройство для охлаждения вентилируемого воздуха ($-20^{\circ}C$). Бронхопровокация выполнялась 3 минуты в режиме гипервентиляции на уровне 60% должной максимальной вентиляции легких воздушной смесью, содержащей 5% CO_2 . Регистрировали изменение $ОФВ_1$ после пробы ИГХВ на 1 и 5 минутах восстановительного периода ($\Delta ОФВ_{1ИГХВ}$, %). Холодовую гиперреактивность дыхательных путей диагностировали при снижении $ОФВ_1$ на 10% и более от исходного фактического значения показателя [14].

Процедура забора биологического материала была стандартизована по времени и последовательности выполнения. Сбор индуцированной мокроты осуществляли под спирометрическим контролем, анализируя

ОФВ₁ по завершении каждой ингаляции 3, 4 и 5% растворами хлорида натрия [15]. Спонтанно продуцируемую мокроту получали путем откашливания в стерильный контейнер (25 мл). Перед забором мокроты во всех случаях рот ополаскивали дистиллированной водой. Изучение образцов полученной мокроты проводили не позднее 1,5-2 часов после ее сбора. Мазки мокроты подготавливали стандартным образом: высушивали (5–10 мин., 37°C) в термостате ТМ-2 (Россия), фиксировали в парах 40% раствора формалина (10 мин), окрашивали в водном красителе Романовского-Гимзы (4–5%, рН 6,8) по стандартной методике. Используя светооптический иммерсионный микроскоп, оценивали клеточный состав с подсчетом не менее 400 клеток в полях зрения (центр и периферические области), число клеточных элементов выражали в процентах от общего их содержания.

Конденсат выдыхаемого воздуха (КВВ) собирали с помощью аппарата ECoScreen II (VIASUS Healthcare GmbH, Германия) до и после пробы ИГХВ (по 20 мин.) при спокойном дыхании ртом [16], предварительно ополоснув ротовую полость дистиллированной водой. Полученный биологический материал аликвотировали в полипропиленовые пробирки (объем 1,5 мл), замораживали (-80°C). Перед анализом образцы КВВ размораживали, концентрировали (в 15 раз), применяя вакуумный концентратор (Savant SpeedVac SPD120P2, Thermo Fisher Scientific, США). Определяли содержание TNF-α, MMP-9 и TIMP-1 (в фг/мл) путем мультиплексного анализа на проточном цитофлуориметре (BD FACSCanto II, BD, США) с наборами LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) по протоколу производителя.

Полученный количественный материал обрабатывали, используя программу «Автоматизированная система диспансеризации» [17]. Выполняли проверку на нормальность распределения количественных параметров по критериям Колмогорова–Смирнова, Пирсона–Мизеса. Сравнение рядов при нормальном (гауссовом) распределении осуществляли при помощи непарного и парного критерия t (Стьюдента) (при условии гомогенности дисперсий групп сравнения по критерию Фишера). При распределении параметров, отличном от нормального (негауссовом), использовали критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Количественные параметры представлены как $M \pm m$ (M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка) или как $Me [Q_1; Q_3]$ (медиана и межквартильный размах). Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частот альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К.Пирсона) для четырехпольной таблицы. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили классический корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции по Пирсону (r), при непараметрическом корреляционном анализе – по Спирмену (R_s). Критический уровень значимости (p)

менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализируемая выборка, включавшая 66 пациентов БА (57% женщин, 43% мужчин), по основным количественным клинико-физиологическим параметрам и показателям базовой спирометрии имела нормальный тип распределения. Средний возраст обследуемых составил $39,1 \pm 1,8$ лет, рост – $170,8 \pm 1,4$ см, вес – $79,3 \pm 2,2$ кг, ОФВ₁ – $98,2 \pm 2,2\%$ долж., ОФВ₁/ЖЕЛ – $74,2 \pm 1,1\%$. Изменение ОФВ₁ после пробы ИГХВ (Δ ОФВ_{1ИГХВ}, %) варьировало от -34% до 12%, с медианным значением -8[-12; -4,4]%. По результатам теста ИГХВ в зависимости от наличия или отсутствия синдрома ХГДП больные были распределены, соответственно, в 1 (32 человека) и 2 (34 человека) группы.

По данным спирометрии, выявлены значимые межгрупповые различия в проходимости мелких бронхов (табл. 1). Так, пациенты 1 группы с ХГДП имели более низкие значения МОС₅₀ и СОС₂₅₋₇₅, чем лица 2 группы, не реагировавшие на холод, что свидетельствовало о более выраженных патологических изменениях в дистальных бронхах, связанных с персистенцией хронического воспаления, формированием «воздушных ловушек» и зональной неравномерности вентиляционных нарушений, способствующих дисфункции дыхательных путей малого калибра на ранней стадии заболевания. Это приводило к неполному достижению контроля над астмой при применении базовых средств ингаляционной фармакотерапии, о чем свидетельствовали результаты АСТ-теста (табл. 1).

Нарушения проходимости дистальных дыхательных путей у больных 1 группы сопровождались более выраженным по отношению к больным 2 группы бронходилатационным ответом на ингаляцию сальбутамола (Δ СОС₅₀ $40,0 \pm 4,65$ и $21,4 \pm 4,36\%$ $p=0,008$; Δ МОС₇₅ $45,7 \pm 6,67$ и $22,4 \pm 3,67\%$ $p=0,004$) и бронхоконстрикторным ответом на пробу ИГХВ (Δ МОС₅₀ $-23,4 \pm 2,7$ и $-7,3 \pm 2,8\%$, соответственно, $p=0,0003$). По существующим данным, воспаление мелких дыхательных путей отличается более высокой плотностью и глубиной распространения клеточного инфильтрата по сравнению с бронхами крупного калибра [18]. В обеих группах нами был зарегистрирован смешанный паттерн клеточного воспаления как исходно, так и после пробы ИГХВ (рис. 2), характеризующийся наличием более 2% эозинофилов и 40% нейтрофилов [19]. Данный воспалительный паттерн часто встречается у лиц с неаллергической БА, он характеризуется увеличением выживаемости нейтрофилов в бронхах, увеличением их активности при безусловном снижении атопического компонента, что определяет развитие резистентности к терапии глюкокортикостероидами у ряда больных [20]. Как следует из цитогрaмм мокроты, в обеих группах после пробы ИГХВ количество нейтрофилов оставалось достаточно высоким, не отличаясь от исходно найденного в бронхах. При этом

процентное содержание макрофагов во 2 группе увеличивалось (рис. 2). Обращает на себя внимание уменьшение количества эпителиоцитов в мокроте больных (рис. 2), что, на наш взгляд, являлось резуль-

татом деструкции паренхиматозных клеток бронхов – одного из основных звеньев патогенеза мукоцилиарной дисфункции, облигатного признака всех хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей [21].

Таблица 1

Клинико-функциональные параметры больных БА с разными типами реакции на ИГХВ

Параметр	1 группа	2 группа	Значимость
Возраст, лет	38,6±2,7	38,9±2,6	p>0,05
Рост, см	172,8±1,7	170,2±2,3	p>0,05
Вес, кг	85,2±3,9	75,7±3,4	p>0,05
ИМТ, кг/м ²	28,8±0,9	26,3±1,1	p>0,05
Пол (ж/м), %	45/55	60/40	$\chi^2=0,40$; p>0,05
Курящих лиц, %	47	26	$\chi^2=2,15$; p>0,05
АСТ, баллы	16,8±0,6	15,7±0,8	p>0,05
ОФВ ₁ , %	94,1±2,6	101,7±2,7	p=0,044
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	73,7±1,7	74,8±1,5	p>0,05
МОС ₅₀ , %	60,6±4,4	76,7±3,8	p=0,011
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	60,3±3,6	71,4±3,4	p=0,027
Δ ОФВ ₁ игхв, %	-13[-19; -11]	-6[-7,8; -3,0]	p<0,0001
Δ ОФВ ₁ β_2 , %	11,8[3,2; 19,0]	8[4; 14]	p>0,05

Примечание: p – значимость различий показателей между 1 и 2 группами у больных БА; Δ ОФВ₁ β_2 – изменение показателя в ответ на ингаляцию салбутамола.

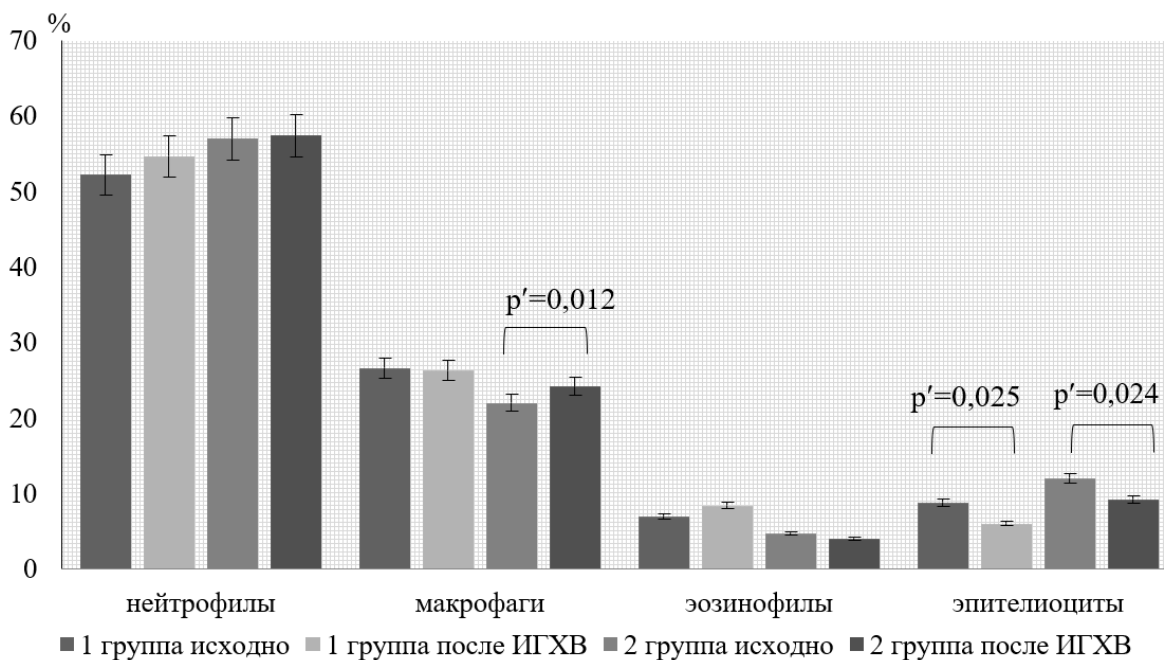


Рис. 2. Среднее содержание клеток (в %) в мокроте больных БА с различной реакцией на ИГХВ.

Примечание: p' – значимость различий показателей до и после пробы ИГХВ (парный метод).

Концентрация TNF- α , MMP-9 в конденсате выдыхаемого воздуха у больных БА после пробы ИГХВ более активно снижалась у лиц 2 группы (табл. 2). Содержание TIMP-1 значимо не менялось. Зарегистрирована связь между исходным содержанием MMP-9 в КВВ и проходимость периферических бронхов (COC_{25-75}) ($R_s=-0,59$; $p=0,042$), а также концентрацией MMP-9 после ингаляции холодного воздуха и выраженностью бронхоспазма (ΔCOC_{25-75}) в ответ на пробу

ИГХВ ($R_s=-0,67$; $p=0,023$). Попутно отметим, что у лиц с ХГДП найденное в мокроте содержание эпителиоцитов тесно коррелировало с исходными значениями MOC_{50} ($r=-0,49$; $p=0,03$), MOC_{75} ($r=-0,45$; $p=0,047$) и COC_{25-75} ($r=-0,47$; $p=0,038$). Более высокому содержанию эпителия после пробы соответствовала менее выраженная бронхоконстрикторная реакция периферических дыхательных путей (ΔCOC_{25-75}) в ответ на ИГХВ ($R_s=0,31$; $p=0,018$).

Таблица 2

Содержание TNF- α , MMP-9 и TIMP-1 в конденсате выдыхаемого воздуха у больных БА после пробы ИГХВ (Me [Q₁; Q₃])

Показатель	TNF- α , фг/мл	p'	MMP-9, фг/мл	p'	TIMP-1, фг/мл	p'
Исходный 1 группа	51[30; 59]	>0,05	2084[1938; 2229]	>0,05	970[463; 1132]	0,07
После ИГХВ 1 группа	32[25; 42]		1115[606; 2431]		3961[991; 8544]	
Исходный 2 группа	52[25; 73] p>0,05	0,012	2308[1017; 4432] p>0,05	0,033	1734[808; 4254] p>0,05	>0,05
После ИГХВ 2 группа	12[11; 27] p>0,05		495[92; 73] p=0,041		1840[709; 4762] p>0,05	

Примечание: p – значимость различий показателей в сравнении с 1 группой; p' – значимость различий показателей в группах до и после ИГХВ (парный метод).

В ранее выполненных исследованиях, касающихся морфофункционального статуса, барьерной функции и мукоцилиарного клиренса бронхиального эпителия у больных БА с ХГДП, нам удалось показать связь между дезорганизацией десмоэпителиальной выстилки, деструкцией ее реснитчатого и бокаловидно-клеточного компонентов и активацией пероксидазной функции, а также деструкцией инфильтрирующих эпителий гранулоцитов [1, 22, 23]. Из полученных результатов следовало, что более выраженная эпителиальная деструкция у лиц с ХГДП и смешанным паттерном воспаления коррелировала с более интенсивными деструктивными изменениями нейтрофилов, инфильтрирующих бронхи. Совокупность вышеуказанных явлений, по нашему мнению, лежит в основе возникновения и поддержания гиперреактивности бронхов и потери контроля над астмой.

Реакция дыхательных путей на острую холодную бронхопровокацию сопровождается эскалацией секреторной активности эпителиоцитов, повышением генерации муцинов и накоплением гликопротеинов в бокаловидных клетках, увеличением концентрации гликопротеинов в мокроте [1, 22]. В процессе обусловленного холодным воздействием повреждения многоядного мерцательного эпителия и его метаплазии с переходом в многослойный плоский наблюдается гиалиноз базальной мембраны слизистой оболочки бронхов. В эпителии, в рыхлой соединительной ткани, в

стенке кровеносных сосудов, в утолщенной базальной мембране накапливаются гликозаминогликаны (ГАГ), вызывающие метакромазию, набухание, фрагментацию и гомогенизацию коллагеновых волокон. Происходит нарушение взаимоотношений между коллагеном и белково-углеводными комплексами, цементирующими вещество волокнистого матрикса [24]. Хроническое воспаление, фибриллогенез, фиброз и склероз стромы бронхов, индуцированные гиперпродукцией ГАГ и мукопротеидов эпителиальной паренхимой, пронизанной гранулоцитами с активированным нейтрофильным пулом, рассматриваются в качестве структурно-функционального базиса для развития ремоделирования дыхательных путей. Последнее ассоциируется с мукоцилиарной недостаточностью и обусловлено реакцией на многократное и продолжительное холодное воздействие [22–24].

Ранее были опубликованы работы, касающиеся стимулирующего влияния TNF- α на функцию макрофагов, их участие в процессах воспаления, резорбции и репаративной регенерации соединительной ткани, поврежденной в зоне воспаления [4–6]. Также имеются сведения об индукции TNF- α провоспалительной и профиброгенной активности секреторируемой фагоцитами MMP-9. Последняя, в свою очередь, индуцирует TNF- α , способствуя процессингу и активации воспалительных цитокинов/хемокинов [7–9]. Кроме того, благодаря гидролизу входящего в состав базальной

мембраны коллагена IV типа, MMP-9 способствует инвазии в базальную мембрану воспалительных клеток, мобилизации матрикс-связанных факторов роста, избыточному фиброзу и ремоделированию дыхательных путей при астме. Попутно следует отметить, что увеличение продукции MMP-9 влечет активацию TGF- β , усиление синтеза коллагена фибробластами и ангиогенеза [7–9]. Это находит свое подтверждение в очевидном участии данного цитокина, макрофагов и MMP-9 в развитии и поддержании ХГДП.

Полученные нами значения провоспалительных TNF- α и MMP-9 у лиц с ХГДП после холодовой бронхопровокации в КВВ были выше, чем у больных, не реагировавших на пробу (табл. 2). Содержание TNF- α и MMP-9 в дыхательных путях пациентов 1 группы ассоциировались со стабильно высоким (до и после холодового воздействия) содержанием макрофагов. Увеличение, по сравнению с исходным содержанием, количества макрофагов, наблюдаемое после пробы ИГХВ в мокроте пациентов 2 группы, не сопровождалось продукцией таких концентраций TNF- α и MMP-9, которые были бы равнозначны концентрациям таковых у пациентов 1 группы либо превышали их уровень. При этом, межгрупповые значения TIMP1 в КВВ больных после ИГХВ значимо не различались (табл. 2).

От взаимодействия макрофагов, TNF- α и MMP-9 при холодовом бронхоспазме в значительной мере зависела активация деструкции эпителия бронхов у лиц с ХГДП, что подтверждалось найденными нами корреляционными связями. Зависимость между уровнем MMP-9, количеством нейтрофилов, макрофагов и эпителиоцитов в бронхоальвеолярной лаважной жидкости была найдена ранее при острой астме [9], при этом авторы подчеркивали, что десквамация эпителиальных клеток, индуцированная MMP-9, способствовала формированию бронхиальной обструкции [9].

Обусловленная холодовым воздействием стимуляция TNF- α клеток M1 макрофагов при остром оксидативном стрессе направлена, прежде всего, на интенсификацию респираторного взрыва. Последний сопровождается лабилизацией мембран лизосом, высвобождением в бронхиальный интерстиций лизосомных ферментов, медиаторов воспаления, высоко-реакционноспособных форм кислорода, галогенов (НОС1), оксида азота, активным гидролизом и деградацией внеклеточного матрикса. Одной из причин, способствующих усилению респираторного взрыва, могла быть продукция макрофагами, стимулированными TNF- α , низких доз интерферона (IFN). Он взаимодействует со специфическим рецептором на поверхности клеток и активирует сигнальный путь – Janus Kinases/Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK/STAT) [4, 5]. Латентный STAT1 при фосфорилировании активированными JAK1 и JAK2, димеризуясь, становится активным; активные STAT1 гомодимеры транслоцируются в ядро, где связываются

с промоторными элементами сайта активации IFN- γ и инициируют транскрипцию генов провоспалительных цитокинов через IFN- γ [25, 26]. IFN- γ представляет собой центральный регуляторный цитокин, поляризующий иммунный воспалительный ответ дыхательных путей, реагирующих на холодовой стимул, по Th1 типу. Активирующее воздействие IFN- γ на макрофаги обусловлено стимуляцией эффекторных функций клеток, что связано с индукцией цитозольных компонентов фагоцитарной NADPH-оксидазы (NOX) [25–27]. Индуцируя NOX, IFN- γ участвует в прайминге респираторного взрыва и активации ферментов фагоцитарных лизосом [25].

По мнению ряда авторов, активация различных изоформ NOX в дыхательных путях больных БА происходит на нескольких клеточных уровнях и принимает непосредственное участие в развитии обструкции бронхов и бронхоконстрикции [27]. В цилиарном эпителии пациентов с нейтрофильным эндотипом воспаления усиленно экспрессируются стимулирующие эпителиальную дисфункцию NOX4 и NOX1. Повышенная активность NOX4 в гладкомышечных клетках, индуцирующая экспрессию сигнального белка RhoA, контролирующего динамику актинового цитоскелета, гипертрофическую и пролиферативную активность лейомиоцитов, рассматривается в качестве ключевого звена бронхоспазма. При обструктивном типе нарушений вентиляционной функции легких увеличивается показатель оптической плотности цитоплазмы гладких миоцитов бронхов, повышается доля миоцитов с высоким уровнем цитоплазматического белка, что обусловлено их трансформацией от контрактильного к синтетическому фенотипу и связано с запускаемыми регенераторно-гиперпластическими процессами, приводящими к резкой структурной перестройке ткани [27].

Следовательно, взаимосвязь между индуцируемым NOX респираторным взрывом, протекающим в паренхиме и строме бронхов в ходе острой ответной реакции на холодовой стимул, так же, как и структурную реорганизацию дыхательных путей при многократном холодовом воздействии, можно связать с морфофункциональным переходом альтеративно-экссудативной стадии воспаления на старте ХГДП, в стадию продуктивную, с исходом в фиброз, соответствующую завершению развития процесса.

Координация макрофагами поздней стадии воспаления базируется на продукции ростовых факторов (VEGF, TGF- β (Transforming Growth Factor), IGF-1 (Insulin-like Growth Factor), PDGF (Platelet-derived Growth Factor)), стимуляции ангиогенеза, пролиферации фибробластов, резидентных прогениторных клеток фибробластического ряда и миофибробластов, дифференцировке клеток-предшественников в миофибробласты, синтезе компонентов внеклеточного матрикса, преимущественно коллагена [8, 10]. TNF- α выступает потенциальным индуктором или маркером

как макрофагов «антифиброзных», так и макрофагов, инициирующих фибротический процесс, так же, как и экспрессия MMPs в одном типе клеток может быть сопряжена с профиброгенной, в другом – с антифиброгенной активностью [8, 10]. В фиброзно-рубцовой ткани присутствуют макрофаги, продуцирующие MMPs [8, 10]. Синтез MMPs и TIMPs, семейство которых не только супрессирует активность MMPs, но и стимулирует пролиферацию фибробластов, контролируется различными сигналами микроокружения, в том числе ростовыми факторами и плейотропными цитокинами [8, 10]. TNF- α , способствующий развитию фиброза путем усиления TGF- β 1-индуцированного образования соединительной ткани через активацию рецептора TGF- β типа I, может оказывать ингибирующее влияние на этот процесс, подавляя экспрессию α 1-цепи коллагена I, тем самым модулируя разрешение фиброза, и, кроме того, препятствуя фиброзу гладкой мускулатуры вследствие индукции апоптоза предшественников миофибробластов [8, 10].

Решающая роль регулируемых TNF- α и продуцирующих MMPs макрофагов в «многоходовых» межклеточных взаимодействиях с фибробластами, миофибробластами, адвентициальными, малодифференцированными фибробластическими и другими клетками интерстиция, осуществляемая в зоне воспалительной деструкции, расщепления соединительнотканного матрикса, резорбции и репарации поврежденной ткани, свидетельствует о функциональной пластичности клеток [6, 8, 10]. Все вышеперечисленное реализуется у больных неаллергической БА с бронхоконстрикцией на холодовой стимул как в результате однократного бронхопровокационного воздействия, при котором доминируют активация респираторного взрыва и гидролитическая, «антифибротическая» функция макрофагов, так и при хрониче-

ском холод-индуцированном оксидативном стрессе, вызывающем активацию фиброза и формирование стойкой ХГДП.

Ухудшение показателей функции внешнего дыхания и неконтролируемое течение болезни у пациентов со смешанным фенотипом воспаления и ХГДП связаны с ремоделированием, в первую очередь, дистальных бронхов, обусловленным хроническим воспалением, склерозом слизистой оболочки, разрастанием грануляционно-соединительной ткани, гипертрофией гладкомышечных клеток, склерозом и гиалинозом базальной мембраны, а также деформирующим интерстициальным фиброзом. В свою очередь, последний потенцирован повышенной активностью эффекторных воспалительных и фибропластических функций макрофагов, MMP-9 и TNF- α , участвующих в холод-индуцированном бронхоспазме, Th1 иммунном ответе, развитии и поддержании ХГДП.

Вывод

У больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей неконтролируемое течение БА и более значимые нарушения проходимости бронхов ассоциированы с продуктивно-пролиферативным воспалением, связанным с участием макрофагов, MMP-9 и TNF- α , что способствует ремоделированию бронхов.

Конфликт интересов

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

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Приходько А.Г., Пирогов А.Б., Перельман Ю.М. Роль нейтрофилов и эпителия бронхов в потере контроля над бронхиальной астмой и формировании холодовой гиперреактивности дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 78. С.47–55. doi: 10.36604.1998-5029-2020-78-47-55
2. 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>
3. Arora S., Deva K., Agarwal B., Dasc P., Ali Syed M. Macrophages: their role, activation and polarization in pulmonary diseases // Immunobiology. 2018. Vol. 223, №4-5. P.383–396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>
4. Ярилин Д.А. Роль фактора некроза опухолей в регуляции воспалительного ответа моноцитов и макрофагов // Иммунология. 2014. Т.35, №4. С.195–201. EDN: SJZPLV.
5. Li M., Wang M., Wen Y., Zhang H., Zhao G.-N., Gao Q. Signaling pathways in macrophages: molecular mechanisms and therapeutic targets // MedComm. (2020). 2023. Vol.4, №5. Article number:e349. <https://doi.org/10.1002/mco2.349>
6. Фрейдлин И.С. Система мононуклеарных фагоцитов. Москва: Медицина, 1984. 272 с.
7. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия // Журнал акушерства и женских болезней. 2012. Т.61, Вып. 1. С.113–125. EDN: PAIYTX.
8. Adhyatmika A., Putri K.S., Beljaars L., Melgert B.N. The elusive antifibrotic macrophage // Front. Med. (Lausanne). 2015. Vol. 2. Article number:81. <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00081>
9. Atkinson J.J., Senior R.M. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2003.

Vol.28, №1. P.12–24. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2002-0166TR>

10. Максимова А.А., Шевела Е.Я., Сахно Л.В., Останин А.А., Черных Е.Р. Продукция факторов, участвующих в регуляции фиброза, различными типами макрофагов человека // Медицинская иммунология. 2020. Т.22, № 4. С.625–632. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-POF-1>

11. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нема М.А., Трофимов В.И. Экспрессия транскрипционного фактора GATA-3 в лимфоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. 2010. Т.12, № 1-2. С.21–28. EDN:PVLAKR.

12. Abdelaziz M.H., Abdelwahab S.F., Wan J., Cai W., Huixuan W., Jianjun C., Kumar K.D., Vasudevan A., Sadek A., Su Z., Wang S., Xu H. Alternatively activated macrophages; a double-edged sword in allergic asthma // J. Transl. Med. 2020. Vol. 18, №1. Article number:58. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02251-w>

13. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). Accessed August 07, 2023. URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf

14. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.

15. Dragonieri S., Bikov A., Capuano A., Scarlata S., Carpagnano G.E. Methodological aspects of induced sputum // Adv. Respir. Med. 2023. Vol.91, №5. P.397–406. <https://doi.org/10.3390/arm91050031>

16. Konstantinidi E.M., Lappas A.S., Tzortzi A.S., Behrakis P.K. Exhaled breath condensate: technical and diagnostic aspects // ScientificWorldJournal. 2015. Vol. 2015. Article number:435160. <https://doi.org/10.1155/2015/435160>

17. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Саарбрюккен: LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014. 140 с.

18. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review // Respir. Med. 2016. Vol.116. P.19–27. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.006>

19. 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, №5. P.1028–1036. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.008>

20. Терехов Д.В. Тяжелая неаллергическая бронхиальная астма: характеристика фенотипа и особенности лечения // Астма и аллергия. 2019. №3. С.3–7. EDN:DJDDHE.

21. Mall M.A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models // J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv. 2008. Vol.21, №1. P.13–24. <https://doi.org/10.1089/jamp.2007.0659>

22. Пирогов А.Б., Зиновьев С.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Чжоу С.Д., Ли Ц. Особенности структурной организации бокаловидного эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. Вып.67. С.17–24. https://doi.org/10.12737.article_5a9f25a71c7b18.21464221

23. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Гранулоциты бронхов в развитии деструкции эпителия и окислительной модификации липидов у больных бронхиальной астмой с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // Сибирский научный медицинский журнал. 2021. Т.41, №2. С.40–48. <https://doi.org/10.18699.SSMJ20210206>

24. Целуйко С.С., Красавина Н.П., Семенов Д.А., Чжоу С.Д., Ли С. Гистохимическая характеристика углеводных соединений в воздухоносном отделе легких крыс под действием холодного воздуха // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып.46. С.69–76. EDN:NVHETE.

25. 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, №2. P.163–189. <https://doi.org/10.1016/j.jtrsl.2017.09.002>

26. Луцкий А.А., Жирков А.А., Лобзин Д.Ю., Рао М., Алексеева Л.А., Мейер М., Лобзин Ю.В. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа // Журнал инфектологии. 2015. Т.7, №4. С.10–22. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22>

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

REFERENCES

1. Prikhodko A.G., Pirogov A.B., Perelman J.M. [Role of neutrophils and bronchial epithelium in loss of control of bronchial asthma and formation of respiratory tract response to cold stimulus]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniá = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (78):47–55 (in Russian). <https://doi.org/10.36604.1998-5029-2020-78-47-55>

2. 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>

3. Arora S., Deva K., Agarwal B., Dasc P., Ali Syed M. Macrophages: Their role, activation and polarization in pul-

- monary diseases. *Immunobiology* 2018; 223(4-5):383–396. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.11.001>
4. Yarilin D.A. [The role of tumor necrosis factor in the regulation of the inflammatory response of monocytes and macrophages]. *Immunologija = Immunology* 2014; 35(4):195–201 (in Russian).
 5. Li M., Wang M., Wen Y., Zhang H., Zhao G.-N., Gao Q. Signaling pathways in macrophages: molecular mechanisms and therapeutic targets. *MedComm.*(2020) 2023; 4(5):e349. <https://doi.org/10.1002/mco2.349>
 6. Freidlin I.S. [Mononuclear phagocyte system]. Moscow: Medicine; 1984 (in Russian).
 7. Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. [Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej = Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2012; 61(1):113–125 (in Russian).
 8. Adhyatmika A., Putri K.S.S., Beljaars L., Melgert B.N. The elusive antifibrotic macrophage. *Front. Med. (Lausanne)* 2015; 2(81):11. <https://doi.org/10.3389/fmed.2015.00081>
 9. Atkinson J.J., Senior R.M. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 28(1):12–24. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2002-0166TR>
 10. Maksimova A.A., Shevela E.Ya., Sakhno L.V., Ostanin A.A., Chernykh E.R. [Production of factors involved into fibrosis regulation by various types of human macrophages]. *Medicinskaja immunologija = Medical Immunology* 2020; 22(4):625–632 (in Russian). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-POF-1954>
 11. Mineev V.N., Sorokina L.N., Nyoma M.A., Trofimov V.I. [Expression of the transcription factor GATA-3 in peripheral blood lymphocytes of patients with bronchial asthma]. *Medicinskaja immunologija = Medical Immunology* 2010; 12(1-2):21–28 (in Russian).
 12. Abdelaziz M.H., Abdelwahab S.F., Wan J., Cai W., Huixuan W., Jianjun C., Kumar K.D., Vasudevan A., Sadek A., Su Z., Wang S., Xu H. Alternatively activated macrophages; a double-edged sword in allergic asthma. *J. Transl. Med.* 2020; 18:58. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02251-w>
 13. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). Accessed August 07, 2023. Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
 14. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).
 15. Dragonieri S., Bikov A., Capuano A., Scarlata S., Carpagnano G.E. Methodological aspects of induced sputum. *Adv. Respir. Med.* 2023; 91(5):397–406. <https://doi.org/10.3390/arm91050031>
 16. Konstantinidi E.M., Lappas A.S., Tzortzi A.S., Behrakis P.K. Exhaled breath condensate: technical and diagnostic aspects. *ScientificWorldJournal* 2015; 2015:435160. <https://doi.org/10.1155/2015/435160>
 17. Ul'yanychev N.V. [Systematic research in medicine]. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2014 (in Russian).
 18. Usmani O.S., Singh D., Spinola M., Bizzi A., Barnes P.J. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systematic literature review. *Respir. Med.* 2016; 116:19–27. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.05.006>
 19. 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>
 20. Terekhov D.V. [Severe non-allergic bronchial asthma: characteristics of the phenotype and treatment features]. *Astma i allergija = Asthma and Allergy.* 2019; (3):3–7 (in Russian).
 21. Mall M.A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2008; 21(1):13–24. <https://doi.org/10.1089/jamp.2007.0659>
 22. Pirogov A.B., Zinoviev S.V., Prikhodko A.G., Perelman J.M., Zhou X., Li Q. [Features of structural organization of goblet epithelium of bronchi in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2018; (67):17–24 (in Russian). [https://doi.org/10.12737.article_5a9f25a71c7b18.21464221](https://doi.org/10.12737/article_5a9f25a71c7b18.21464221)
 23. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M. [Bronchial granulocytes in the development of epithelial destruction and oxidative lipid modification in patients with bronchial asthma with cold and osmotic airway hyperresponsiveness]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2021; 41(2):40–48 (in Russian). <https://doi.org/10.18699.SSMJ20210206>
 24. Tseluyiko S.S., Krasavina N.P., Semenov D.A., Zhou S.D., Li S. [Histochemical characteristics of carbohydrate compounds in the pneumatic part of the lungs of rats under the influence of cold air]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration.* 2012; (46):69–76 (in Russian).
 25. 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/10.1016/j.jtrsl.2017.09.002>
 26. Lutckii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maeurer M., Lobzin Yu.V. [Interferon- γ : biological function and application for study of cellular immune response]. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology.*

2015; 7(4):10-22 (in Russian). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22>

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

Информация об авторах:

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

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

Наталья Алексеевна Пирогова, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

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

Author information:

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; email: dncfpd@dncfpd.ru

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

Natal'ya A. Pirogova, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; email: dncfpd@dncfpd.ru

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

Поступила 23.04.2024
Принята к печати 20.05.2024

Received April 23, 2024
Accepted May 20, 2024