

УДК 616.248:616.21-008.61:616-001.19]612.017.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-51-62

ТИПЫ ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ К ХОЛОДОВОМУ И ГИПООСМОЛЯРНОМУ СТИМУЛАМ

А.Б.Пирогов, А.Г.Приходько, Н.А.Пирогова, Д.А.Гассан, Д.Е.Наумов, В.П.Колосов, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Введение. В основе бронхиальной астмы (БА) может лежать аллергическое воспаление «Th2 низкого» подтипа, отличающееся от воспаления «Th2 высокого» подтипа доминирующим профилем межклеточных сигнальных молекул. **Цель.** Изучить типы иммунного ответа у больных бронхиальной астмой с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей, анализируя содержание интерлейкина (IL) -17A, IL-17F, IL-22, IL-6, IL-4, IL-13, интерферона (IFN)- γ и паттерны воспаления бронхов. **Материалы и методы.** Обследованы 65 пациентов с легкой персистирующей БА. Проводился сбор индуцированной мокроты, забор крови для биохимических исследований, выполнялись спирометрия, бронхопровокационные пробы с изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ), с ультразвуковой ингаляцией дистиллированной водой (ИДВ). В мокроте исследовали клеточный состав (в %), в сыворотке периферической крови – цитокиновый профиль (IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-6, IL-4, IL-13, IFN- γ , в пг/мл). **Результаты.** В 1 группу (n=18) включены пациенты с гиперреактивностью бронхов на пробу ИГХВ; во 2 группу (n=18) – пациенты с гиперреактивностью дыхательных путей на пробу с ИДВ, в 3 группу (n=29) – не реагирующие на триггеры. Больные 1 и 2 группы имели более низкие исходные значения параметров бронхиальной проходимости. В мокроте больных 1 группы регистрировалось более высокое число нейтрофилов и доля клеток десквамированного эпителия, прослеживалась корреляционная связь между содержанием клеточных элементов и последующей реакцией дыхательных путей на пробу ИГХВ. В сыворотке крови у этих больных определялись более высокие концентрации IL-17A, IL-22, IL-6, IL-4, IFN- γ . Корреляционный анализ показал связь между содержанием IL-17A и ответом бронхов на пробу ИГХВ: $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{нгхв}}$ ($R_s = -0,33$; $p = 0,049$); $\Delta\text{МОС}_{50\text{нгхв}}$ ($R_s = -0,50$; $p = 0,030$); между количеством IL-17F и $\Delta\text{СОС}_{25-75\text{нгхв}}$ ($R_s = -0,38$; $p = 0,037$); $\Delta\text{МОС}_{50\text{нгхв}}$ ($R_s = -0,40$; $p = 0,029$); уровень IL-17A коррелировал с уровнем IL-17F ($R_s = 0,53$; $p = 0,022$), а концентрация IL-4 с показателями IFN- γ ($R_s = 0,53$; $p = 0,0004$). **Заключение.** Больные БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей характеризуются более выраженными нарушениями бронхиальной проходимости, повышенным содержанием нейтрофилов в мокроте и IL-17A, IL-22, IL-6, IFN- γ , IL-4 в сыворотке крови. Иммунный ответ у этих больных ассоциирован с Th2/Th17- и/или Th1/Th17-типами, у лиц с осмотической гиперреактивностью бронхов в большей степени – с Th2-типом воспаления.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей к холодовому и гипоосмолярному стимулам, Th17, Th1 и Th2 цитокины, паттерн воспаления бронхов.

TYPES OF IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH ASTHMA AND AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS TO COLD AND HYPOOSMOLAR STIMULI

A.B.Pirogov, A.G.Prikhodko, N.A.Pirogova, D.A.Gassan, D.E.Naumov, V.P.Kolosov, 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 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., Гассан Д.А., Наумов Д.Е., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Типы иммунного ответа у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей к холодовому и гипоосмолярному стимулам // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2024. Вып.94. С.51–62. DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-51-62

For citation:

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Pirogova N.A., Gassan D.A., Naumov D.E., Kolosov V.P., Perelman J.M. Types of immune response in patients with asthma and airway hyperresponsiveness to cold and hypoosmolar stimuli. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2024; (94):51–62 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2024-94-51-62

SUMMARY. Introduction. The pathogenesis of asthma may involve allergic inflammation of the "low Th2" subtype, which differs from the "high Th2" subtype by the dominant profile of intercellular signaling molecules. **Aim.** To study the types of immune response in patients with asthma and airway hyperresponsiveness to cold and osmotic stimuli by analyzing the levels of interleukins (IL)-17A, IL-17F, IL-22, IL-6, IL-4, IL-13, interferon (IFN)- γ , and patterns of bronchial inflammation. **Materials and methods.** Sixty-five patients with mild persistent asthma were examined. Induced sputum collection, blood sampling for biochemical studies, spirometry, bronchial provocation tests with isocapnic hyperventilation of cold (-20 °C) air (IHCA), and ultrasonic inhalation of distilled water (UIDW) were performed. The cellular composition of sputum (in percentages) was analyzed, and cytokine profiles in peripheral blood serum (IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-6, IL-4, IL-13, IFN- γ , in pg/mL) were determined. **Results.** Group 1 (n=18) included patients with bronchial hyperresponsiveness to the IHCA; Group 2 (n=18) comprised patients with airway hyperresponsiveness to the UIDW; Group 3 (n=29) consisted of non-responders to the triggers. Patients in Groups 1 and 2 had lower baseline bronchial patency indicators. In the sputum of patients in Group 1, higher numbers of neutrophils and proportions of desquamated epithelial cells were recorded, with a correlation observed between the cell content and the airway response to the IHCA. These patients exhibited higher serum concentrations of IL-17A, IL-22, IL-6, IL-4, and IFN- γ . Correlation analysis showed an association between IL-17A levels and airway response to the IHCA: ΔFEV_{1IHCA} (Rs=-0.33; p=0.049); ΔMEF_{50IHCA} (Rs=-0.50; p=0.030); between IL-17F levels and $\Delta FEV_{25-75IHCA}$ (Rs=-0.38; p=0.037); ΔMEF_{50IHCA} (Rs=-0.40; p=0.029). IL-17A levels correlated with IL-17F levels (Rs=0.53; p=0.022), and IL-4 concentrations correlated with IFN- γ levels (Rs=0.53; p=0.0004). **Conclusion.** Patients with asthma and cold airway hyperresponsiveness are characterized by more pronounced impairments in airway patency, increased neutrophil counts in sputum, and elevated serum levels of IL-17A, IL-22, IL-6, IFN- γ , and IL-4. The immune response in these patients is associated with Th2/Th17 and/or Th1/Th17 types, whereas in individuals with osmotic airway hyperresponsiveness, it is more associated with the Th2 type of inflammation.

Key words: asthma, airway hyperresponsiveness to cold and hypoosmolar stimuli, Th17, Th1 and Th2 cytokines, bronchial inflammation pattern.

Чрезвычайный ответ дыхательных путей больных бронхиальной астмой (БА) на повреждающее воздействие термических и осмотических факторов внешней среды опосредуется функцией семейства неселективных катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом (TRP), охватывающих широкий спектр воспринимаемых раздражителей. Под влиянием физических триггеров активация данных катионных каналов, экспрессированных в покровном и железистом эпителии, гладкой мускулатуре, сосудистом эндотелии, иммунных клетках, периферических нервных окончаниях респираторного тракта, приводит к развитию бронхоконстрикции, инициации оксидативного стресса и воспаления [1, 2].

Феномен холодовой и/или осмотической бронхиальной гиперреактивности наиболее часто встречается у больных БА, проживающих на северо-восточных территориях страны. В условиях Дальнего Востока холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП) регистрируется у большого числа пациентов (60-80%) и ассоциируется со смешанным клеточным паттерном бронхиального воспаления, мобилизацией, деструкцией и цитолизом инфильтрирующих бронхи нейтрофилов, эскалацией синтеза провоспалительных цитокинов и эпителиальной дисфункции, что в совокупности приводит к более тяжелому течению болезни [1, 3]. Для гиперреактивности дыхательных путей, обусловленной избыточной влажностью воздуха и наблюдаемой в 37% случаев заболеваний БА, также характерны трудности в достижении контроля, проявление необратимого компонента обструкции бронхов, протекающего на фоне активации эозинофильного

звена воспаления, дегрануляции и деструкции эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов [2].

При изучении БА с гиперреактивностью бронхов на действие низких температур и сезонных изменений влажности атмосферного воздуха следует принимать во внимание патофизиологическую гетерогенность фенотипов астмы. В ее основе может лежать аллергическое воспаление Т-хелпер (Th) 2 низкого подтипа, отличающееся от воспаления Th2 высокого подтипа доминирующим профилем межклеточных сигнальных молекул [4]. Как было показано при селективной трансгенной экспрессии на эпителии дыхательных путей рецептора интерферон (IFN)- γ , координирующего иммунный ответ Th1, его сигналы противодействуют аллергическому механизму развития БА, подавляя секрецию слизи и эозинофилию, независимо от активации клеток Th2. Ингибирование экспрессии фактора транскрипции Th2 GATA-3, регулирующего секрецию Th2 цитокинов, стимулирует экспрессию сигнального пути интерферон (IFN)- γ /STAT1(T-bet), что приводит к ослаблению аллергического фенотипа болезни [4]. С Th17- и Th1-эндотипами, характеризующимися рекрутингом нейтрофилов, активацией нейтрофильного компонента не Th2-опосредованного воспаления и снижением активности его атопического компонента, связано тяжелое течение БА, главной клинической чертой которой является резистентность к стандартной противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [5-7].

Цель работы заключалась в изучении особенностей Th17, Th1 и Th2 типов иммунного ответа на основании оценки содержания интерлейкина (IL)-17A, IL-17F, IL-

22, IL-6, IL-4, IL-13, IFN- γ и паттернов воспаления бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой и осмотической гиперреактивностью дыхательных путей.

Материалы и методы исследования

В наблюдательном исследовании приняли участие 65 человек с диагнозом БА легкой персистирующей формы [8], не получавшие базисной противовоспалительной терапии на регулярной основе, разного пола, в возрасте 18-65 лет.

Критерии отбора пациента в группу для анализа данных: объем форсированного выдоха за первую секунду ($ОФВ_1$) $>75\%$ должной величины при базовой спирометрии, отсутствие абсолютных и относительных противопоказаний для проведения бронхопровокационных проб изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) и ультразвуковой ингаляции дистиллированной водой (ИДВ), адекватное выполнение всех инструментально-диагностических исследований.

Критерии исключения: лица с нарушением вентиляционной функции легких по обструктивному типу ($ОФВ_1$ ниже 75% должной величины), с аллергической реакцией на холод (тест Дункана), с острой бактериальной или вирусной инфекцией респираторного тракта на момент тестирования, хронической обструктивной болезнью легких, клинически значимой патологией других органов и систем.

В исследовании соблюдалась основы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (в редакции 2013 г.), оно прошло согласование с локальным комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД). Согласие на участие в исследовании респонденты подписывали после знакомства с пунктами протокола.

По протоколу пациентам проводился клинический осмотр с регистрацией физиологических параметров, симптомов болезни и определения тяжести течения астмы. Далее выполнялось базовое спирометрическое исследование, осуществлялся забор образцов периферической крови, сбор образцов индуцированной мокроты, на протяжении двух последующих дней пациенты проходили бронхопровокационное тестирование с целью верификации холодовой или осмотической гиперреактивности дыхательных путей либо отсутствия таковой.

Тесты, предусматривающие проведения спирометрии, выполнялись на аппарате Easy on-PC (NDD Medizintechnik AG, Швейцария) с регистрацией потока по технологии ndd «True Flow™», в соответствии с современными международными и федеральными стандартами исследования функции внешнего дыхания [9]. Измерялись объемные (жизненная емкость легких

(ЖЕЛ)) и скоростные параметры ($ОФВ_1$, средняя объемная скорость ($СОС$) $_{25-75}$, мгновенная объемная скорость ($МОС$) $_{50}$, $МОС_{75}$, % долж.). Для анализа показателей спирометрии использованы должные значения, рассчитанные по формулам ECSC для лиц европеоидной расы старше 18 лет.

Бронхопровокационный тест ИГХВ проводился в режиме субмаксимальной гипервентиляции (60% должной максимальной вентиляции легких) воздушной смесью, содержащей $5\% \text{CO}_2$, в течение 3 минут [1, 9]. Бронхопровокационный тест ультразвуковой ИДВ проводился в режиме спокойного дыхания, поэтапно. Выполнялись две последовательные ингаляции длительностью 3 минуты каждая. Для первой ингаляции использовали 30 мл стерильного изотонического ($0,9\%$) раствора натрия хлорида, для второй – такое же количество дистиллированной воды [2, 9]. Анализировались максимальные изменения $ОФВ_1$ после проведения тестов ИГХВ и ИДВ, разность полученных фактических величин относительно исходных значений выражалась в процентах ($\Delta ОФВ_{1\text{ИГХВ}}$, $\Delta ОФВ_{1\text{ИДВ}}$, %). Снижение $ОФВ_1$ на 10% и более свидетельствовало о гиперреактивности дыхательных путей на стимул [1, 2, 9].

Для производства аэрозоля при проведении теста ИДВ, а также для индукции солевых растворов при сборе мокроты использовали ультразвуковой ингалятор «Вулкан-3» («Утес», Россия). Сбор индуцированной мокроты осуществляли под контролем $ОФВ_1$ после последовательной ингаляции 3, 4 и 5% растворами хлорида натрия. Перед каждой процедурой забора мокроты пациент ополаскивал рот дистиллированной водой. Изучение образцов мокроты проводили не позднее 2 часов после получения. Мазки высушивали в течении 5–10 мин. при 37°C в термостате ТМ-2 (Россия), 10 минут фиксировали в парах 40% раствора формалина, окрашивали в 4–5 % водном красителе Романовского–Гимзы (рН 6,8). Посредством светоптической иммерсионной микроскопии проводили анализ клеточного состава образцов мокроты с подсчетом не менее 400 клеток в полях зрения (центральная и периферические области), число зарегистрированных клеточных элементов выражали в процентах от общего их содержания [10].

Образцы периферической крови были получены из средней локтевой вены в вакутейнер (5 мл), хранились при температуре -80°C до момента анализа биологического материала. Измеряли концентрацию IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-6, IFN- γ , IL-4, IL-13 (пг/мл) на проточном цитофлуориметре (BD FACSCanto II, BD, США) методом мультиплексного анализа с использованием наборов LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) по протоколу производителя.

Все инструментальные тесты пациентам выполняли в условиях лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ДНЦ ФПД под контролем медицинского персонала.

Статистический анализ выполнен на основе стандартных методов с использованием критериев Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса, позволяющих провести анализ количественных параметров на соответствие закону нормального распределения. При нормальном (гауссовом) типе применяли непарный критерий *t* (Стьюдента), при отсутствии нормального распределения – критерий Манна-Уитни. Значения величин представлены как $M \pm m$ (M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего) или как медиана и интерквартильный размах ($Me [Q1; Q3]$). Связь между независимыми (случайными) величинами определяли посредством корреляционного анализа по Спирмену (R_s). Критический уровень значимости различий (p) – менее 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Включенные по вышеописанному протоколу в группу пациенты правильно выполнили все диагностические исследования. По основным количественным

физиологическим параметрам и показателям базовой спирометрии по совокупности критериев выборка соответствовала нормальному типу распределения. Возраст пациентов составил в среднем $41,3 \pm 2,1$ лет, рост – $171,2 \pm 1,3$ см, индекс массы тела – $27,0 \pm 0,9$ кг/м², ОФВ₁ – $90,4 \pm 2,0\%$ должной величины, ОФВ₁/ЖЕЛ – $76,3 \pm 1,3\%$. В общей группе тестируемых лиц максимальное изменение ОФВ₁ (Δ ОФВ₁, %) после пробы ИГХВ по медиане и межквартильному интервалу ограничивались значениями $-3,2[-7,3; -1,0]\%$ и варьировали с размахом максимальных/минимальных значений от $-28,0$ до $+7,0\%$; после пробы ИДВ достигали $-3,2[-9,6; -0,1]\%$ с разбросом от $-24,0$ до $+20,0\%$.

Распределение пациентов в группы проводили после анализа инструментальных бронхопровокационных тестов. 1 группа ($n=18$) включала пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей на ИГХВ; 2 группа ($n=18$) – на ИДВ, 3 группа ($n=29$) была представлена больными, не реагирующими на оба провокационных агента (табл. 1).

Таблица 1

Основные физиологические параметры и изменение ОФВ₁ после тестов ИГХВ и ИДВ

Параметр	1 группа	2 группа	3 группа
Половой состав (ж/м)	9/9	10/8	20/9
Возраст, лет	$39,6 \pm 4,9$ $p_{1-2}=0,348$	$42,1 \pm 3,9$ $p_{2-3}=0,817$	$43,0 \pm 2,8$ $p_{1-3}=0,473$
Индекс массы тела, кг/м ²	$26,2 \pm 1,5$ $p_{1-2}=0,515$	$27,3 \pm 1,3$ $p_{2-3}=0,890$	$27,6 \pm 1,1$ $p_{1-3}=0,413$
Δ ОФВ _{ИГХВ} , %	$-16,5[-20,0; -12,0]$ $p_{1-2}=0,020$	$-5,0(-6,0; -1,0)$ $p_{2-3}=0,024$	$-2,3(-3,5; -0,8)$ $p_{1-3}=0,0000$
Δ ОФВ _{ИДВ} , %	$-1,5[-7,2; -4,5]$ $p_{1-2}=0,001$	$-14,1[-17,5; -12,8]$ $p_{2-3}=0,0000$	$-1,0[-4,1; 0,5]$ $p_{1-3}=0,921$

Примечание: здесь и далее p – уровень статистической значимости различий: p_{1-2} между 1 и 2 группами; p_{1-3} – между 1 и 3 группами; p_{2-3} – между 2 и 3 группами.

Спирометрическое тестирование показало более низкие исходные значения скоростных показателей форсированного выдоха (МОС₅₀, МОС₇₅, СОС₂₅₋₇₅), отражающих проходимость дистальных бронхов, у лиц с холод- и осмоиндуцированной гиперреактивностью дыхательных путей относительно лиц, не реагирующих бронхоконстрикцией на предложенные триггеры (рис.). Присутствие обструкции периферических бронхов свидетельствовало о более активном воспалительном процессе, что могло служить причиной появления структурно-функциональных дефектов региональной вентиляции даже при легкой форме БА [11]. Как известно, плотность скопления воспалительных клеточных элементов в дистальных бронхах намного выше, чем в сегментарных, что не могло не сказаться на содержании продуцируемых цитокинов.

Гранулоцитарные эффекторы воспаления в дыхательных путях пациентов были представлены эозинофилами и нейтрофилами (табл. 2). Во всех группах в цитологических мазках мокроты регистрировалось высокое содержание эозинофилов. Обращает на себя внимание, что количество нейтрофилов у больных 1 группы статистически значимо отличалось от данного параметра в 3 группе. У пациентов с гиперреактивностью дыхательных путей (в 1 и 2 группах) доля клеток десквамированного эпителия в мокроте была выше, чем у лиц с отсутствием бронхоспазма на триггеры. Только в 1 группе прослеживалась связь между содержанием клеточных элементов в мокроте и реакцией дыхательных путей на пробу ИГХВ (табл. 3).

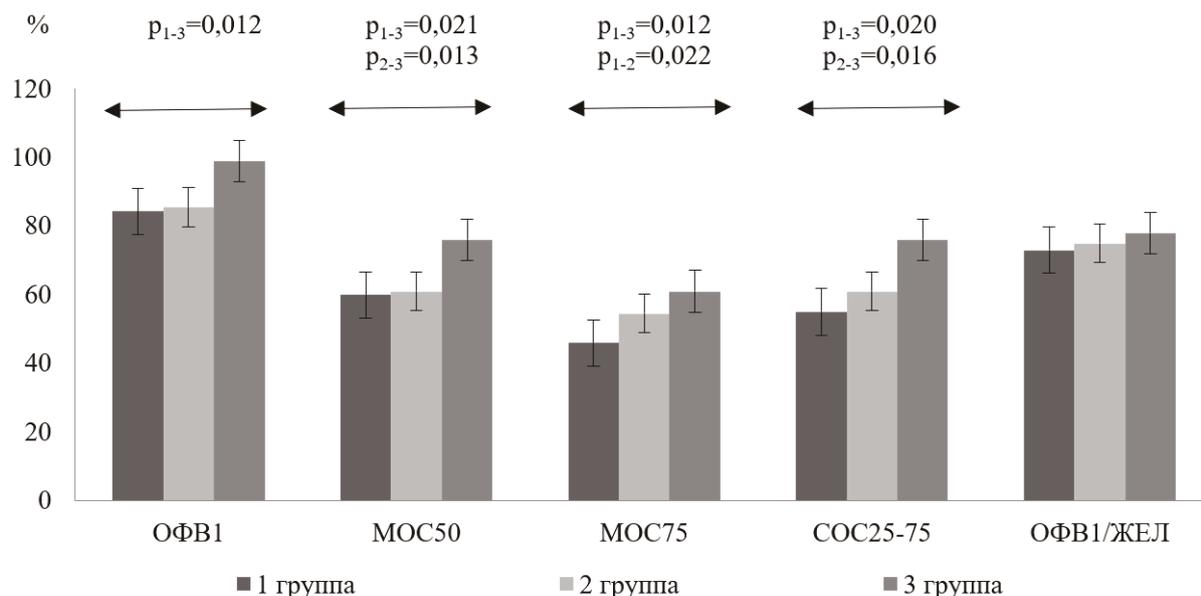


Рис. Исходные значения параметров кривой поток-объем форсированного выдоха по данным спирометрического исследования.

Примечание: МОС – мгновенная объемная скорость на уровне 50 и 75 ФЖЕЛ; СОС – средняя объемная скорость выдоха на уровне 25-75 ФЖЕЛ; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких.

Таблица 2

Процентное содержание клеточных элементов в индуцированной мокроте больных бронхиальной астмой

Параметр	1 группа	2 группа	3 группа
Нейтрофилы	23[20; 26] $p_{1-3}=0,369$	20[12; 29] $p_{2-3}=0,254$	17[15; 20] $p_{1-3}=0,047$
Макрофаги	55[46; 67] $p_{1-2}=0,853$	55[47; 69] $p_{2-3}=0,307$	60[57; 68] $p_{1-3}=0,119$
Эозинофилы	20[13; 21] $p_{1-2}=0,966$	19[11; 24] $p_{2-3}=0,326$	17[3; 22] $p_{1-3}=0,112$
Эпителиоциты	1,6[1,2; 2,7] $p_{1-2}=0,363$	1,3[1,1; 2,8] $p_{2-3}=0,018$	0,2[0,1; 1,0] $p_{1-3}=0,001$

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между клеточными элементами мокроты и реакцией бронхов на пробу ИГХВ у больных бронхиальной астмой с холодной гиперреактивностью дыхательных путей

Показатель	нейтрофилы	макрофаги	эозинофилы	эпителиоциты
ОФВ ₁ , % долж.	0,30; $p=0,210$	-0,49; $p=0,030$	0,50; $p=0,029$	-0,68; $p=0,001$
Δ ОФВ _{ИГХВ} , %	-0,50; $p=0,029$	0,50; $p=0,011$	-0,33; $p=0,163$	0,18; $p=0,473$
Δ МОС _{50 ИГХВ} , %	-0,48; $p=0,038$	0,58; $p=0,009$	-0,66; $p=0,002$	0,27; $p=0,271$

У больных 1 группы в сыворотке крови было зарегистрировано максимальное количество IL-17A (табл. 4), в 7 раз превышавшее медианные значения во 2 и 3 группах. Из двух других цитокинов семейства Th17 – IL-17F и IL-22, значения второго также были более высокими у лиц с ХГДП (табл. 3). Кроме того, у больных 1 группы фиксировали более высокие концентрации

IL-6, IL-4 и IFN- γ .

Корреляционный анализ показал связь между исходным содержанием IL-17A и ответом бронхов на пробу ИГХВ: Δ ОФВ_{ИГХВ} ($R_s=-0,33$; $p=0,049$); Δ МОС_{50 ИГХВ} ($R_s=-0,50$; $p=0,030$), что свидетельствовало о более выраженной реакции дыхательных путей на холодную бронхопровокацию при более высоком уровне

этого цитокина в крови. Помимо этого, прослеживалась зависимость между количеством IL-17F и параметрами $\Delta\text{СОС}_{25-75\text{нгхв}}$ ($R_s=-0,38$; $p=0,037$) и $\Delta\text{МОС}_{50\text{нгхв}}$

($R_s=-0,40$; $p=0,029$). Уровень IL-17A прямо коррелировал с уровнем IL-17F ($R_s=0,53$; $p=0,022$), а содержание IL-4 – с содержанием IFN- γ ($R_s=0,53$; $p=0,0004$).

Таблица 4

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных бронхиальной астмой

Интерлейкины	1 группа	2 группа	3 группа
IL-17A, пг/мл	0,76[0,22; 3,44] $p_{1-2}=0,027$	0,12[0,06; 0,18] $p_{2-3}=0,296$	0,10[0,06; 0,31] $p_{1-3}=0,013$
IL-17F, пг/мл	1,7[1,2; 23,6] $p_{1-2}=0,187$	1,8[0,7; 2,2] $p_{2-3}=0,688$	1,0[0,55; 12,08] $p_{1-3}=0,331$
IL-22, пг/мл	7,8[3,3; 31,1] $p_{1-2}=0,025$	5,9[3,3; 7,4] $p_{2-3}=0,462$	5,4[3,7; 8,6] $p_{1-3}=0,118$
IL-6, пг/мл	13,9[8,3; 17,3] $p_{1-2}=0,017$	7,0[4,8; 8,9] $p_{2-3}=0,852$	6,7[2,5; 11,1] $p_{1-3}=0,049$
IFN- γ , пг/мл	20,8[14,9; 65,3] $p_{1-2}=0,318$	13,8[8,3; 27,0] $p_{2-3}=0,325$	7,2[1,5; 33,4] $p_{1-3}=0,049$
IL-4, пг/мл	11,1[6,1; 22,5] $p_{1-2}=0,023$	4,4[0,6; 6,1] $p_{2-3}=0,818$	1,9[0,7; 6,0] $p_{1-3}=0,004$
IL-13, пг/мл	4,9[1,3; 8,3] $p_{1-2}=0,682$	3,9[1,1; 4,7] $p_{2-3}=0,316$	4,6[2,5; 8,0] $p_{1-3}=0,952$

Доказано, что высокий уровень в сыворотке крови IL-17A, играющего первичную эффекторную роль среди цитокинов линии Th17, мобилизующих нейтрофилы при астме, является фактором риска развития тяжелой формы заболевания [5, 12]. IL-17A и IL-17F, секретируемые клетками Th17 и лимфоидными клетками врожденного иммунитета ILC (innate lymphoid cells) 3, запускают, после взаимодействия с трансмембранными рецепторами IL-17RA и IL-1RC, критический для развития хронического воспаления дыхательных путей транскрипционный фактор NF- κ B. Они также служат главными индукторами выработки нейтрофильных хемокинов (например, IL-8 и GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor)) [5, 7]. IL-17A активирует продукцию цитокинов, побуждая помимо нейтрофилов, макрофаги и эозинофилы. Также под влиянием IL-17A происходит накопление в дыхательных путях бронхоконстрикторных лейкотриенов, протеолитических ферментов (нейтрофильной эластазы, матриксной металлопротеиназы 9), миелопероксидазы. Он способствует выработке в эпителии хемокина CCL28, увеличивающего хемотаксис IgE-содержащих В-клеток; стимулирует гиперсекрецию бокаловидных клеток за счет экспрессии гена муцина MUC5B и запускает ремоделирование бронхов вследствие пролиферации и гипертрофии лейомиоцитов [5, 7, 13, 14]. IL-17F продуцируется более широким спектром клеток, чем IL-17A, включая, наряду с Th 17 типа и врожденными лимфоидными клетками ILC3, эпителиоциты, тучные клетки, базофилы, моноциты [5]. С полиморфизмом гена IL-17F (*H161R*) связывают пред-

расположенность к развитию хронической обструктивной болезни легких и БА, с повышенной экспрессией в дыхательных путях IL-17F, так же, как и IL-17A – с нарастанием тяжести БА [5, 7, 15, 16]. Вместе с IL-17A в стимуляции гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток дыхательных путей участвует и IL-22 [14–16]. Мы обратили внимание, что данный цитокин преобладал у больных с ХГДП по отношению к остальным (табл. 4).

Более высокие значения IL-17A у пациентов 1 группы свидетельствовали об его активности и движущей силе Th17 иммунного ответа, сопряженного с ХГДП, что подтверждалось найденной корреляционной связью. Одновременно в крови у этих больных по сравнению с другими исследуемыми группами регистрировались максимальные концентрации IL-6, стимулирующего экспрессию генов IL-17A, а также IFN- γ , отвечающего за дифференцировку, рост и эффекторные функции Т-хелперов 1 типа (табл. 4).

IL-6 относится к числу IL-17A-целевых провоспалительных цитокинов и хемокинов, индукция транскрипции генов которых осуществляется каноническим путем активации транскрипционного фактора NF- κ B. Участвуя в дифференцировке Th17, IL-6 обуславливает экспрессию в Т-хелперах ключевого для Th17 фактора транскрипции ROR (retinoid orphan nuclear receptor) γ t и родственного ему ROR α , их содержание зависит от STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) [12, 17, 18]. В Th17 IL-6 действует через тирозиновые остатки сигнального преобразователя (субъединицы рецептора IL-6R) gp130, необходимого для запуска ре-

гулирующего дифференцировку Th17 STAT3, поскольку стимулированные Th17-клетки характеризуются повышенной экспрессией генов IL-17A и STAT3 [18–20]. Активация сигнального пути IL-6-gp130/STAT3 рассматривается в качестве IL-6/STAT3-зависимого механизма нейтрофильного воспаления в легких, превращающего компоненты сигналинга в перспективные мишени терапии кортикостероидной нейтрофильной БА с доминированием IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 [20]. IL-6 считается тем критическим фактором, в присутствии которого TGF- β (transforming growth factor β) поляризует обладающие регуляторной функцией CD4+CD25+FOXP3+ Treg в контролирующие воспаление клетки Th17 [18].

Повышение концентрации IFN- γ у больных 1 группы (табл. 4), скорее всего, было сопряжено с высоким содержанием IL-4 при существующем противодействии сигнального пути IFN- γ /STAT1(T-bet) экспрессии фактора транскрипции GATA-3, супрессирующего развитие Th1 и активирующего пролиферацию Th2 [21, 22]. У лиц с ХГДП были зарегистрированы максимальные значения обоих цитокинов (табл. 4) и выявлена прямая зависимость между количеством IFN- γ и IL-4 в крови.

Известно, что IL-4 и/или IL-13, продуцируемые клетками Th2 и ILC2, индуцируют STAT6-зависимую экспрессию GATA-3, вследствие чего подавляются специфичные факторы транскрипции Th1 типа и синтезируются Th2 цитокины, стимулирующие тканевую эозинофилию, выживаемость и дегрануляцию эозинофилов при астме [23].

Эозинофилы, процентное содержание которых в группах не различалось (табл. 2), служат источником большого количества Th2 и Th1 цитокинов – таких регуляторов иммунного ответа, как IL-12 и IFN- γ , хемокины семейств CC: CCL3/MIP-1 α , CCL5/RANTES, CCL11/эотаксин, CXCL8/IL-8, IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, TNF- α (tumor necrosis factor- α), GM-CSF и различные факторы роста. Преобладающая при БА продукция IL-4 и IL-13 связана со стимуляцией эозинофилами секреции IgE В-лимфоцитами и инициацией аллергического воспаления, нейтрофильного хемокина CXCL8/IL-8 – с их участием в рекрутинге нейтрофилов, плейотропного IL-6 – в регуляции Т- и В-клеток, праймировании гранулоцитов, IL-12 – в индукции экспрессии из Т-лимфоцитов IFN- γ [23]. Экспрессируемый эозинофилами IFN- γ , обычно подавляющий аллергическое воспаление, усиливает его во время вирусных инфекций, активируя эозинофилы, что предполагает аутокринную роль этого цитокина [23].

По-видимому, провоспалительная роль IFN- γ в дыхательных путях больных БА 1 группы связана с его функцией дифференцировки Т-клеток CD4+Th0 в Т-клетки воспаления CD4+Th1, генерацией Th1 цитокинов и активацией респираторного взрыва в М1 макрофагах посредством индукции цитозольных ком-

понентов NADPH-оксидазы [21]. При взаимодействии IFN- γ с соответствующим рецептором в макрофагах запускается передача сигналов T-bet, активирующая гены-мишени STAT1 [24] и поляризующая макрофаги легочного интерстиция, взаимодействующие с нейтрофилами в каскаде экспрессируемых Th1/Th17 цитокинами воспалительных реакций, в классический воспалительный фенотип M1 [25–27]. Мы наблюдали зависимость между количеством макрофагов в мокроте и выраженностью реакции бронхов на холодовой триггер, которая свидетельствовала об усилении бронхоспазма при снижении их числа в присутствии и увеличении числа других клеточных элементов (табл. 3). Скорее всего, в данной ситуации могла происходить активация макрофагального цитолиза в результате интенсификации респираторного взрыва, индуцированного IFN- γ , сопровождаемого лабильностью мембран и матрикса лизосом, тотальной дегрануляцией и деструкцией клеток при высвобождении во внеклеточную среду депонированных в гранулах лизосомных ферментов, токсических метаболитов и активных форм кислорода.

Развитие в дыхательных путях астматиков регулируемого IL-4 Th2 иммунного ответа, ассоциированного с аллергией, сочетается с гиперпродукцией мукопротеидов за счет стимуляции IL-4/IL-13 сигнального пути Notch, приводящего к усилению дифференцировки и гиперплазии бокаловидных клеток [28]. Это могло служить причиной гиперреактивности вследствие нарушений регуляции IL-13 экспрессируемого лейомиоцитами белка CD38, контролирующего кальций-зависимые процессы сокращения гладких мышц [29], а также из-за увеличения проницаемости эпителия в связи с ингибированием экспрессии белков межэпителиальных контактов Zonula occludens 1, окклюдина, α -катенина, β -катенина и E-кадгерина, снижение уровня которых в мокроте коррелирует с тяжестью астмы [4, 30, 31]. Дефицит основного мембранного белка AJs E-кадгерина индуцирует десквамацию мерцательных эпителиоцитов, оголение базальной мембраны, пролиферацию клубных клеток с одновременным подавлением их дифференцировки, вызывающим нарушение восстановления поврежденного эпителия, стимулирующим развитие провоспалительных и дисрегуляторных реакций в дыхательных путях [31, 32].

Следовательно, обнаруженная нами у лиц с гиперреактивностью бронхов интенсификация десквамации покровного эпителия, приводящая к эскалации цилиарной недостаточности и снижению барьерной функции бронхов, может рассматриваться как предиктор активации воспалительной инфильтрации дыхательных путей, о чем также свидетельствовала связь между исходной проходимость дыхательных путей и долей клеток десквамированного эпителия в мокроте (табл. 3).

По мнению ряда авторов, взаимодействующие в

иммунном ответе больных астмой Th2 и Th17 клеточные реакции находятся в состоянии реципрокной регуляции, что требует применения комбинированной блокады Th2 и не Th2-опосредованного воспаления, позволяющего добиться лучших терапевтических результатов в борьбе с тяжелой формой БА, нечувствительной к кортикостероидам [7, 33, 34]. Опубликованы данные о возможной дифференцировке Th2 клеток при БА в двойные позитивные клетки Th2/Th17, пропорционально связанные с содержанием IL-17. В отличие от Th2, клетки Th2/Th17 обладают устойчивостью к индуцированной дексаметазоном клеточной гибели ввиду способности к экспрессии высоких уровней фермента MAP3K1 (mitogen-activated protein kinase kinase 1), что обуславливает невосприимчивость к глюкокортикоидам, нарастание гиперреактивности и обструкции дыхательных путей, манифестируя, таким образом, Th2/Th17- эндотип тяжелой БА [32–34].

Не исключено, что присоединение гиперреактивности дыхательных путей на холодовой триггер в определенной мере связано с образованием клеток Th2/Th17, негативно влияющих на проходимость бронхов и активирующих как Th2-, так и Th17-опосредованное воспаление. О возможном присутствии Th2/Th17 варианта иммунного ответа у больных БА с ХГДП свидетельствовали повышенные концентрации в периферической крови IL-17A и IL-6, индуцирующих нейтрофильный паттерн воспаления, а также IL-4, снижающего резистентность бронхиального эпителия и стимулирующего IgE-зависимое накопление эозинофилов в бронхах. Помимо этого, повышенное содержание у пациентов с ХГДП IFN- γ позволяет прийти к выводу о сдвиге баланса регуляторных цитокинов в сторону провоспалительного спектра Th1/Th17 с потенциальной возможностью формирования не только Th2/Th17-, но и Th1/Th17-эндотипа неаллергического фенотипа БА.

Учитывая, что экзогенные природные индукторы

бронхоспазма способны нивелировать при астме явления атопии, предполагается, что противовоспалительная терапия у больных с ХГДП будет менее эффективна, чем у лиц с гиперреактивностью дыхательных путей на гипоосмолярный стимул. У последних, даже при наблюдаемой обструкции малых дыхательных путей, лечение более успешно, поскольку у них доминирует Th2 иммунный ответ, регулируемый IL-4, достаточно хорошо поддающийся коррекции ИГКС. Пациенты с бронхоконстрикцией на холодный воздух, по-видимому, имеют двойственный тип (Th2/Th17 и/или Th1/Th17) иммунного ответа. В данной группе больных помимо ИГКС необходимо дополнительное применение таргетных фармакотерапевтических средств, направленных на ингибирование сигналов IL-17A и IFN- γ , ключевых для БА «Th2 низкого» подтипа.

Заключение

Таким образом, больные БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей характеризуются более выраженными нарушениями бронхиальной проходимости, повышенным содержанием нейтрофилов в мокроте и IL-17A, IL-22, IL-6, IFN- γ , IL-4 в сыворотке крови. Иммунный ответ у этих больных ассоциирован с Th2/Th17- и/или Th1/Th17-типами, у лиц с осмотической гиперреактивностью бронхов – в большей степени с Th2 типом.

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., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. EDN: POBRZA. ISBN: 978-5-8044-1220-4.
2. Перельман Ю.М., Наумов Д.Е., Приходько А.Г., Колосов В.П. Механизмы и проявления осмотической гиперреактивности дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2016. 240 с. EDN: ХНСНТВ. ISBN 978-5-8044-1627-1.
3. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Наумов Д.Е., Перельман Ю.М. Функциональная активность гранулоцитов бронхов в формировании цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой при реакции дыхательных путей на холодовой стимул // Иммунология. 2020. Т.41, №5. С.432–440. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-432-440>
4. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., Weckmann M., Zissler U.M., Wegmann M. More than just a barrier: The immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis // Front. Immunol. 2020. Vol.11. Article number:761. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00761>
5. Lindén A., Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma // Eur. Respir. J. 2014. Vol.44. Iss.5. P.1339–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00002314>
6. Desai M., Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine// Ann. Allergy Asthma Immunol. 2016. Vol. 116, Iss.5. P.394–401. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.12.024>

7. Xie Y., Abel P.W., Casale T.B., Tu Y. Th17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma// *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022. Vol. 149, Iss.2. P.467–479. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.769>
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Update 2023). https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
9. Респираторная медицина: руководство: в 4 т. / под ред. А.Г. Чучалина. М.: ПульмоМедиа, 2024. Т.1. 668 с. ISBN: 978-5-6048754-9-0.
10. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2-х т. / под ред. А.И. Карпищенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. Т.2. 792 с. ISBN: 978-5-9704-2275-5.
11. Афанасьева Е.Ю., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Ильин А.В. Изменения воздухонаполненности легких у больных бронхиальной астмой с осмотической гиперреактивностью дыхательных путей // *Пульмонология.* 2021. Т.31, №6. С.749–758 <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-6-749-758>
12. Bedoya S.K., Lam B., Lau K., Larkin J. 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity // *Clin. Dev. Immunol.* 2013. Vol. 2013. Article number:986789. <https://doi.org/10.1155/2013/986789>
13. Fujisawa T., Chang M.M., Velichko S., Thai P., Hung L.-Y., Huang F., Phuong N., Chen Y., Wu R. NF- κ B mediates IL-1 β - 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>
14. 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>
15. Al-Ramli W., Préfontaine D., Chouiali F., Martin J.G., Olivenstein R., Lemièrre C., Hamid Q. T(h)17-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>
16. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers // *Cells.* 2022. Vol.11, Iss.17. Article number:2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
17. Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., Lanzavecchia A., Sallusto F. Interleukins 1beta and 6 but not transforming growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells // *Nat. Immunol.* 2007. Vol.8, Iss.9. P.942–949. <https://doi.org/10.1038/ni1496>
18. Singh R.P., Hasan S., Sharma S., Nagra S., Yamaguchi D.T., Wong D.T., Hahn B.H., Hossain A. Th17 cells in inflammation and autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol.13, Iss.12. P.1174–1181. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.019>
19. Nishihara M., Ogura H., Ueda N., Tsuruoka M., Kitabayashi C., Tsuji F., Aono H., Ishihara K., Huseby E., Betz U. A. K., Murakami M., Hirano T. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17+ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state // *Int. Immunol.* 2007. Vol.19, Iss.6. P.695–702. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm045>
20. 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., Марерле А.В., Петухова О.А., Кудлай Д.А., Хайтов 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. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614>
21. 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>
22. 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>
23. Davoine F., Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity // *Front. Immunol.* 2014. Vol.5. Article number:570. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00570>
24. Žaloudíková M. Mechanisms and effects of macrophage polarization and its specifics in pulmonary environment // *Physiol. Res.* 2023. Vol.72 (Suppl.2). C.137–S.156. <https://doi.org/10.33549/physiolres.935058>
25. 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>
26. Li M., Wang M., Wen Y., Zhang H., Zhao G.-N., Gao Q. Signaling pathways in macrophages: molecular mechanisms and therapeutic targets // *MedComm.* 2023. Vol.4, Iss.5. Article number:e349. <https://doi.org/10.1002/mco.2349>
27. Arora S., Deva K., Agarwal B., Dasc 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>
28. Hellings P.W., Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol.145, Iss.6. P.1499–1509. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.010>
29. McFarlane A., Pohler E., Moraga I. Molecular and cellular factors determining the functional pleiotropy of cytokines // *FEBS J.* 2023. Vol.290, Iss.10. P.2525–2552. <https://doi.org/10.1111/febs.16420>

30. Calvén J., Ax E., Rådinger M. The airway epithelium – a central player in asthma pathogenesis // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol.21, Iss.23. Article number:8907. <https://doi.org/10.3390/ijms21238907>
31. Heijink I.H., Kuchibhotla V.N.S., Roffell M.P., Maes T., Knight D.A., Sayers I., Nawijn M.C.J. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. Vol.75, Iss.8. P.1902–1917. <https://doi.org/10.1111/all.14421>
32. Irvin C., Zafar I., Good J., Rollins D., Christianson C., Gorska M.M., Martin R.J., Alam R. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014. Vol.134, Iss.5. P.175–1186. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.038>
33. Lynch J.P., Ferreira M.A., Phipps S. Th2/Th17 reciprocal regulation: twists and turns in the complexity of asthma phenotypes // *Ann. Transl. Med.* 2016. Vol.4 (Suppl 1). Article number:S.59. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.10.69>
34. Choy D.F., Hart K.M., Borthwick L.A., Shikotra A., Nagarkar D.R., Siddiqui S., Jia G., Ohri C.M., Doran E., Vannella K.M., Butler C.A., Hargadon B., Scirba J.C., Gieseck R.L., Thompson R.W., White S., Abbas A.R., Jackman J., Wu L.C., Egen J.G., Heaney L.G., Ramalingam T.R., Arron J.R., Wynn T.A., Bradding P. TH2 and TH17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma // *Sci. Transl. Med.* 2015. Vol.7, Iss.301. Article number:301ra129. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab3142>

REFERENCES

1. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok, Dal'nauka; 2011 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1220-4.
2. Perelman JM, Naumov DE, Prikhod'ko AG, Kolosov VP. [Mechanisms and manifestations of osmotic airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2016 (in Russian). ISBN: 978-5-8044-1627-1.
3. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Naumov D.E., Perelman J.M. [Functional activity of bronchial granulocytes in the cytokine profile formation in asthma patients during airway reaction to cold stimulus]. *Immunologiya = Immunologiya* 2020; 41 (5):432–440 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-432-440>.
4. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., Weckmann M., Zissler U.M., Wegmann M. More than just a barrier: the immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Front. Immunol.* 2020; 11:761. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00761>
5. Lindén A., Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2014; 44(5):1339–1331. <https://doi.org/10.1183/09031936.00002314>
6. Desai M., Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 116(5):394–401. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2015.12.024>
7. Xie Y., Abel P.W., Casale T.B., Tu Y. Th17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 149(2):467–479. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.12.769>
8. 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
9. Chuchalin A.G., editor. [Respiratory medicine: manual (Vol.1)]. Moscow: PulmoMedia; 2024 (in Russian). ISBN: 978-5-6048754-9-0.
10. Karpishchenko A.I., editor. [Medical laboratory technologies: a guide to clinical laboratory diagnostics (Vol.2)]. Moscow: GEOTAR-Media; 2012 (in Russian). ISBN: 978-5-9704-2275-5.
11. Afanas'eva E.Yu., Prikhodko A.G., Il'in A.V., Perelman J.M. [Changes in lung inflation in asthma in patients with osmotic airway hyperresponsiveness]. *Pulmonologiya* 2021; 31(6):749–758 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-6-749-758>
12. Bedoya S.K., Lam B., Lau K., Larkin J. 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013:986789. <https://doi.org/10.1155/2013/986789>
13. Fujisawa T., Chang M.M., Velichko S., Thai P., Hung L.-Y., Huang F., Phuong N., Chen Y., Wu R. NF-κB mediates IL-1β- 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>
14. Chang Y., Al-Alwan L., Risse P.-A., Halayko A.J., Martin J.G., Baglolle 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>
15. Al-Ramli W., Préfontaine D., Chouiali F., Martin J.G., Olivenstein R., Lemièrre C., Hamid Q. T(H)17-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>
16. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells* 2022; 11(17):2764. <https://doi.org/10.3390/cells11172764>
17. Acosta-Rodriguez E.V., Napolitani G., Lanzavecchia A., Sallusto F. Interleukins 1beta and 6 but not transforming

growth factor-beta are essential for the differentiation of interleukin 17-producing human T helper cells. *Nat. Immunol.* 2007; 8(9):942–949. <https://doi.org/10.1038/ni1496>

18. Singh R.P., Hasan S., Sharma S., Nagra S., Yamaguchi D.T., Wong D.T., Hahn B.H., Hossain A. Th17 cells in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13(12):1174–1181. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.019>

19. Nishihara M., Ogura H., Ueda N., Tsuruoka M., Kitabayashi C., Tsuji F., Aono H., Ishihara K., Huseby E., Betz U. A. K., Murakami M., Hirano T. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17+ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state. *Int. Immunol.* 2007; 19(6):695–702. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm045>

20. Nikolskii A.A., Shilovskiy I.P., Jumashev K.V., Vishniakova L.I., Barvinskaya E.D., Kovchina V.I., Korneev A.V., Turenko V.N., Kaganova M.M., Brylina V.E., Nikonova A.A., Kozlov I.B., Kofiadi I.A., Sergeev I.V., Maerle A.V., Petuhova 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>

21. 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>

22. 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>

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

24. Žaloudíková M. Mechanisms and effects of macrophage polarization and its specifics in pulmonary environment. *Physiol. Res.* 2023; 72 (Suppl. 2):S137–S156. <https://doi.org/10.33549/physiolres.935058>

25. 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>

26. Li M., Wang M., Wen Y., Zhang H., Zhao G.-N., Gao Q. Signaling pathways in macrophages: molecular mechanisms and therapeutic targets. *MedComm.* 2023; 4(5):e349. <https://doi.org/10.1002/mco2.349>

27. Arora S., Deva K., Agarwal B., Dasc 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>

28. Hellings P.W., Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145(6):1499–1509. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.010>

29. McFarlane A., Pohler E., Moraga I. Molecular and cellular factors determining the functional pleiotropy of cytokines. *FEBS J.* 2023; 290(10):2525–2552. <https://doi.org/10.1111/febs.16420>

30. Calvén J., Ax E., Rådinger M. The airway epithelium – a central player in asthma pathogenesis. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(23):8907. <https://doi.org/10.3390/ijms21238907>

31. Heijink I.H., Kuchibhotla V.N.S., Roffell M.P., Maes T., Knight D.A., Sayers I., Nawijn M.C.J. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 75(8):1902–1917. <https://doi.org/10.1111/all.14421>

32. Irvin C., Zafar I., Good J., Rollins D., Christianson C., Gorska M.M., Martin R.J., Alam R. Increased frequency of dual-positive Th2/Th17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134(5): 1175–1186. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.038>

33. Lynch J.P., Ferreira M.A., Phipps S. Th2/Th17 reciprocal regulation: twists and turns in the complexity of asthma phenotypes. *Ann. Transl. Med.* 2016; 4 (Suppl. 1):59. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.10.69>

34. Choy D.F., Hart K.M., Borthwick L.A., Shikotra A., Nagarkar D.R., Siddiqui S., Jia G., Ohri C.M., Doran E., Vannella K.M., Butler C.A., Hargadon B., Sciruba J.C., Gieseck R.L., Thompson R.W., White S., Abbas A.R., Jackman J., Wu L.C., Egen J.G., Heaney L.G., Ramalingam T.R., Arron J.R., Wynn T.A., Bradding P. Th2 and Th17 inflammatory pathways are reciprocally regulated in asthma. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7(301):301ra129. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab3142>

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

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

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

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

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

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

Дина Анатольевна Гассан, канд. мед. наук, зав. лабораторией вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dani-shi@mail.ru

Dina A. Gassan, PhD (Med.), Head of Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dani-shi@mail.ru

Денис Евгеньевич Наумов, канд. мед. наук, зав. лабораторией молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: denn1985@bk.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

Виктор Павлович Колосов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, научный руководитель, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: kolosov@amur.ru

Victor P. Kolosov, MD, PhD, DSc (Med.), Academician of RAS, Professor, Scientific Director, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: kolosov@amur.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

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

*Поступила 26.08.2024
Принята к печати 30.09.2024*

*Received August 26, 2024
Accepted September 30, 2024*