

УДК (616.248:616.21-002)-08-07:611-018.54:612.017.1]575.21

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-76-85

СОДЕРЖАНИЕ Th2, Th1 И Th17 ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ И КОНТРОЛЬ НАД ЗАБОЛЕВАНИЕМ

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

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Внимание исследователей направлено на изучение баланса цитокинов, контролируемых типов иммуно-воспалительных реакций, доминирующих у пациентов с бронхиальной астмой (БА). **Цель.** Оценить содержание Th1-, Th2- и Th17-цитокинов в крови и их взаимоотношений у больных БА в зависимости от степени тяжести и уровня контроля над заболеванием. **Материалы и методы.** У 144 больных БА разной степени тяжести измеряли концентрацию цитокинов: интерлейкина (IL)-4, IL-13, интерферона (IFN) γ , IL-2, IL-6, IL-17A, IL-17F, IL-22 в сыворотке периферической крови, оценивали функцию внешнего дыхания методами спирометрии и общей плетизмографии. **Результаты.** У больных интермиттирующей астмой (1 группа) было зарегистрировано высокое содержание в сыворотке крови как IL-4, IL-13, IFN γ , так и IL-2, IL-17F, IL-6. У больных с легкой персистирующей БА (2 группа) выявлялся низкий уровень IL-4 при увеличении содержания IFN γ . У больных БА средней степени тяжести (3 группа) при неконтролируемом течении в периоде обострения болезни увеличивалась концентрация Th17-цитокинов: IL-17F и IL-22. Для больных 1 группы была установлена взаимосвязь между отношением объема форсированного выдоха за 1 секунду к жизненной ёмкости легких (ОФВ₁/ЖЕЛ) и IL-6 ($R_s = 0,44$; $p = 0,037$), а также степенью ответа бронхов на бронхолитик (Δ ОФВ₁) и IL-17A ($R_s = -0,76$; $p = 0,009$). У больных 2 группы прослеживалась тесная обратная связь между уровнем IL-17A и отношением остаточного объема к общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ) ($R_s = -0,66$; $p = 0,0015$). В 3 группе больных обнаруживалась связь между бронхиальным сопротивлением на выдохе (Raw ex) и IL-17A ($R_s = 0,50$; $p = 0,031$), IL-17F и ОЕЛ ($R_s = -0,52$; $p = 0,008$) и ЖЕЛ ($R_s = -0,56$; $p = 0,003$). У больных 3 группы с неконтролируемым течением БА концентрация IL-17F в крови коррелировала с суммой баллов Asthma Control Test (ACT), отражающей уровень контроля над болезнью ($R_s = -0,7$; $p = 0,014$), концентрация IL-17A – с ОФВ₁/ЖЕЛ ($R_s = -0,64$; $p = 0,011$), а концентрация IL-2 с ОФВ₁/ЖЕЛ ($R_s = -0,54$; $p = 0,026$) и мгновенной объемной скоростью выдоха (МОС₅₀) ($R_s = -0,43$; $p = 0,043$). **Заключение.** Утяжеление заболевания приводит к изменению эндотипа БА, который формируется под влиянием регуляторных цитокинов, координирующих воспаление в респираторном тракте, что сопровождается ухудшением бронхиальной проходимости, связанным с уровнем контроля над болезнью и формированием фенотипических особенностей эндогенного воспаления.

Ключевые слова: бронхиальная астма, воспаление, Th2, Th1 и Th17-цитокины, эндотипы.

LEVELS OF Th2, Th1, AND Th17 CYTOKINES IN PATIENTS WITH ASTHMA OF VARYING SEVERITY AND DISEASE CONTROL

A.G.Prikhodko, A.B.Pirogov, J.M.Perelman

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

SUMMARY. Introduction. Researchers are increasingly focused on the balance of cytokines that regulate the types of immune-inflammatory responses predominant in patients with asthma. **Aim.** To assess the levels of Th2, Th1, and Th17

Контактная информация

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», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: prih-anya@ya.ru

Correspondence should be addressed to

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, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: prih-anya@ya.ru

Для цитирования:

Приходько А.Г., Пирогов А.Б., Перельман Ю.М. Содержание Th2, Th1 и Th17 цитокинов у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести и контроля над заболеванием // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.99. С.76–85. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-76-85

For citation:

Prikhodko A.G., Pirogov A.B., Perelman J.M. Levels of Th2, Th1, and Th17 cytokines in patients with asthma of varying severity and disease control. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (99):76–85 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-99-76-85

cytokines in blood and their interrelationships in asthma patients according to disease severity and level of asthma control. **Materials and methods.** Serum concentrations of interleukin (IL)-4, IL-13, interferon (IFN) γ , IL-2, IL-6, IL-17A, IL-17F, and IL-22 were measured in 144 asthma patients of varying severity. Lung function was evaluated by spirometry and bodyplethysmography. **Results.** Patients with intermittent asthma (Group 1) exhibited elevated serum levels of both Th2 (IL-4, IL-13) and Th1/Th17 cytokines (IFN γ , IL-2, IL-17F, IL-6). In patients with mild persistent asthma (Group 2), IL-4 levels were low, while IFN γ was elevated. In patients with moderate-to-severe uncontrolled asthma during exacerbation (Group 3), Th17 cytokines – IL-17F and IL-22 – were significantly increased. In Group 1, FEV $_1$ /FVC ratio positively correlated with IL-6 (Rs = 0.44; p = 0.037), and bronchodilator response (Δ FEV $_1$) negatively correlated with IL-17A (Rs = -0.76; p = 0.009). In Group 2, IL-17A showed a strong inverse correlation with residual volume/total lung capacity ratio (RV/TLC) (Rs = -0.66; p = 0.0015). In Group 3, expiratory airway resistance (Raw ex) correlated positively with IL-17A (Rs = 0.50; p = 0.031); IL-17F correlated negatively with TLC (Rs = -0.52; p = 0.008) and FVC (Rs = -0.56; p = 0.003). Among uncontrolled moderate-to-severe asthma patients (Group 3), IL-17F negatively correlated with Asthma Control Test (ACT) score (Rs = -0.70; p = 0.014), indicating worse asthma control; IL-17A negatively correlated with FEV $_1$ /FVC (Rs = -0.64; p = 0.011); and IL-2 negatively correlated with both FEV $_1$ /FVC (Rs = -0.54; p = 0.026) and forced expiratory flow at 50% FVC (FEF $_{50}$) (Rs = -0.43; p = 0.043). **Conclusion.** Disease progression in asthma is associated with a shift in endotype, driven by regulatory cytokines that orchestrate airway inflammation. This shift correlates with declining bronchial patency, poor asthma control, and the emergence of distinct phenotypic features of endogenous inflammation.

Key words: bronchial asthma, inflammation, Th2, Th1, and Th17 cytokines, endotypes.

Гетерогенность бронхиальной астмы (БА) базируется на нескольких клинических фенотипах, характеризующихся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, различных по длительности и интенсивности, сопровождающихся динамической обструкцией дыхательных путей. Наиболее часто за медицинской помощью обращаются пациенты с тяжелым и среднетяжелым течением болезни. Однако, по мнению ряда авторов, лидирующие позиции принадлежат легкой форме, которая составляет 50–75% от всех случаев БА, но, как и тяжелая, она не исключает риск утраты контроля над симптомами, угрожающими жизни обострениями и фатальными исходами. Тяжелые обострения наблюдаются при любой степени тяжести астмы [1–3].

Фенотипы БА находятся в ассоциации с факторами, обуславливающими степень тяжести заболевания – легкими, среднетяжелыми или тяжелыми обострениями, уровнем поддержания контроля над симптомами, приверженностью или рефрактерностью пациентов к кортикостероидной терапии. В основе каждого из изученных фенотипов БА лежат поляризация иммунного ответа и полиморфизм эффекторных воспалительных клеток, инфильтрирующих дыхательные пути, которые детерминируют развитие воспаления по эозинофильному, нейтрофильному или иному паттерну. Формирующийся воспалительный фенотип астмы нестабилен и может изменяться под влиянием многочисленных триггеров: аллергенов, респираторных вирусных инфекций, климатических воздействий, контакта с неспецифическими ирритантами [2, 3]. Интерес представляет изучение баланса цитокинов, контролирующих типы иммунно-воспалительных реакций, которые доминируют у пациентов с разными клиническими эндотипами. Они отличаются профилем медиаторов «Th2 низкого» или «Th2 высокого» подтипа воспаления, персистирующего в дыхательных путях [3, 4].

Иммунный ответ Th2, формирующийся в результате тканевой эозинофилии и воспаления аллергического типа у больных БА, связан с индукцией STAT6-зависимой (от англ. Signal Transducer and Activator of Transcription) экспрессии фактора транскрипции GATA-3, что подавляет специфичные активаторы транскрипции Th1-типа. Сигнальный путь T-bet, маркирующий иммунный ответ Th1, напротив, препятствует дифференцировке клеток Th2, угнетая экспрессию GATA-3 [4]. С Th17- и Th1-эндотипами, активными нейтрофильный компонент неTh2-опосредованного хронического воспаления и снижающими активность его атопического компонента, отождествляется тяжелое течение БА, главной клинической чертой которого является резистентность к стандартной противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикостероидами [5–7].

Цель работы: оценить содержание Th1-, Th2- и Th17-цитокинов и их взаимоотношений у больных БА с разной степенью тяжести бронхиальной астмы.

Материалы и методы исследования

По дизайну работа относится к наблюдательным клиническим исследованиям с однократным обследованием больных. Объект исследования – пациенты, страдающие БА, старше 18 лет, обоего пола, проживающие в Амурской области и впервые обратившиеся за консультативной помощью в ДНЦ ФПД в период с августа по декабрь 2023 г. Набор материала для исследования выполнялся на базе лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы и консультативно-диагностического отделения ДНЦ ФПД.

Критерии включения: пациенты с клиническим диагнозом БА (интермиттирующая, персистирующая легкая и среднетяжелая), технически грамотно выполняющие инструментальное тестирование, давшие согласие на участие в исследовании и обработке

персональных данных. Критерии не включения: пациенты с тяжелой БА, лица с сопутствующими заболеваниями органов дыхания (пневмония, фиброзные заболевания легких, хроническая обструктивная болезнь легких и т.д.), лица с клинически значимой коморбидной патологией и принимающие по данному поводу лекарственные препараты, влияющие на дальнейшую интерпретацию функциональных и биохимических параметров, беременные женщины, нежелание сотрудничества со стороны пациента.

Из потенциально отобранных в исследование 157 больных на этапе анализа были исключены 13 участников, не соответствовавших критериям включения. Приняли участие 144 пациента с верифицированным диагнозом БА (табл. 1). Степень тяжести заболевания устанавливали в соответствии с кодами МКБ10 (J45), критериями GINA [3, 8]. У пациентов с впервые выявленной БА классификацию по степени тяжести проводили на основании клинической картины и функциональных параметров, у лиц, получавших лечение – исходя из уровня контроля и объема терапии.

Таблица 1

Схематическое представление дизайна клинического наблюдательного исследования

Отбор больных по критериям включения в исследование			
Больные бронхиальной астмой (n = 144)			
Распределение в группы по степени тяжести			
Параметры	Интермиттирующая бронхиальная астма (1 группа)	Легкая персистирующая бронхиальная астма (2 группа)	Средней тяжести персистирующая бронхиальная астма (3 группа)
Определение основных клинико-физиологических параметров пациентов основных групп			
Возраст, лет	33 ± 4,4	41 ± 2,1	54 ± 1,6 p < 0,001; p ₁ < 0,001
Пол (м/ж), %	53/47	40/60	46/54
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	25,7 ± 0,99	27,0 ± 0,87	29,7 ± 0,75 p < 0,01; p ₁ < 0,05
Доля курящих в группе, %	20	25	36 χ ² = 0,75; p > 0,05 χ ² = 1,88; p ₁ > 0,05

Примечание: p – значимость различий между 1 и 3 группами, p₁ – между 2 и 3 группами.

В соответствии с клиническим диагнозом, установленным врачом-пульмонологом в условиях консультативного приема, больные были классифицированы на 3 основные группы: лица с интермиттирующей БА (1 группа, n = 15), легкой персистирующей БА (2 группа, n = 53), среднетяжелой персистирующей БА (3 группа, n = 76). Из 144 человек, только 33% получали противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами. Среди больных средней степени тяжести доля пациентов, получавших базисную терапию на постоянной основе, составила 57%. Больные 3-й группы были старше по возрасту, тяжелее по массе тела пациентов 1-й и 2-й групп, но сопоставимы по половому признаку и составу курящих (табл. 1). Кроме того, больные среднетяжелого течения плохо контролировали свое заболевание, среднее значение Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002) составляло 15,2 ± 0,6 баллов. В связи с этим, больные данной группы для дальнейшего анализа были разделены по уровню контроля болезни: с частично контролируемым (3а группа, n = 21), неконтролируемым течением (3б

группа, n = 20) и обострением БА (3в группа, n = 35).

План исследования включал: осмотр, объективизацию симптомов БА, опрос по вопроснику АСТ. Оценку вентиляционной функции легких проводили методами спирометрии на аппарате Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария) и бодиплетизмографии на аппарате PowerCube BODY+ (Гансхорн, Германия). Анализировали объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁); мгновенную объемную скорость выдоха на уровне 50% (МОС₅₀) форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ); среднюю объемную скорость выдоха (СОС₂₅₋₇₅) на уровне 25–75% ФЖЕЛ; жизненную емкость легких (ЖЕЛ), в процентах к должным значениям (% долж.); максимальное изменение ОФВ₁ (ΔОФВ₁) после проведения бронходилатационной пробы (%); бронхиальное сопротивление при выдохе (Raw ex), общую емкость легких (ОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ) в процентах к должному значению (% долж.).

Забор периферической крови проводили из средней локтевой вены в вакутейнер (5 мл). Образцы сыво-

ротки хранили при -20°C до анализа. Измеряли концентрацию цитокинов: интерлейкина (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-13, интерферона (IFN) γ , IL-17A, IL-17F, IL-22 (пг/мл) наборами LEGENDplex™ Human T Helper Cytokine Panels Version 2, соблюдая инструкцию производителя, на проточном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson, США) с программным обеспечением FACS Diva 6.0 (Becton Dickinson, США). Определение общего иммуноглобулина E (IgE) в сыворотке периферической крови проводилось с помощью наборов Вектор-Бест (г. Новосибирск) методом иммуноферментного анализа (МЕ/мл).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы «Statistica 12.0» (США). Выбор критериев статистического анализа был обусловлен набором изучаемых параметров и их соответствием закону нормального распределения. На этапе предварительного анализа полученных данных использовали критерии Колмогорова-Смирнова, Пирсона-Мизеса, асимметрии и эксцесса, позволяющие определить тип распределения количественных величин. Для дальнейшей оценки результатов при нормальном (гауссовом) типе распределения рядов применяли непарный критерий t (Стьюдент), при отсутствии такового (негауссовом) – критерий Манна-Уитни. Значения величин при описательной статистике представлены как $M \pm m$ (M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего) или как медиана и межквартиль-

ный интервал ($Me[Q1;Q3]$). Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частота альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К.Пирсона) для четырехпольной таблицы. Для определения связи между независимыми (случайными) величинами использовали непараметрический корреляционный анализ по Спирмену (R_s). Уровень значимости (p) – менее 0,05 принимался для всех анализируемых величин.

Результаты исследования и их обсуждение

Предварительная проверка цитокинов IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, IFN γ , IL-17A, IL-17F, IL-22 на гомогенность рядов показала их неоднородность. Дальнейший статистический анализ полученных результатов исследования проводился непараметрическими методами. Чтобы оценить связь эффекторных цитокинов, координирующих иммунный воспалительный ответ, со степенью тяжести БА, мы сравнили их спектр у пациентов с интермиттирующей (1 группа), легкой персистирующей (2 группа) и среднетяжелой астмой с частично контролируемым течением (3а группа, $n = 21$) (табл. 2). Отдельно был проведен анализ цитокинового профиля среди больных БА средней степени тяжести, но с разным уровнем контроля болезни – частично контролируемым течением (3а группа), неконтролируемым (3б группа) и обострением БА (3в группа) (табл. 3).

Таблица 2

Концентрация цитокинов и общего IgE в сыворотке крови больных бронхиальной астмой разной степени тяжести

Параметр	1 группа	2 группа	3а группа
IL-4, пг/мл	9,0[3,8;15,8]	3,9[0,96;11,0]; $p_2 = 0,029$	4,1[2,2;24,2]; $p_1 = 0,038$
IL-13, пг/мл	8,9[4,9;14,3]	3,9[2,1;8,2]; $p_2 = 0,037$	6,0[4,1;10,1]
IFN γ , пг/мл	46,4[12,6;65,3]	14,4[2,4;30,8]	9,4[6,2;37,2]
IL-4/IFN γ	$0,80 \pm 0,09$	$0,70 \pm 0,13$	$0,30 \pm 0,07$; $p = 0,009$; $p_1 = 0,021$
IL-2, пг/мл	3,8[2,0;36,8]	1,7[0,8;11,3]; $p_2 = 0,049$	2,3[1,5;4,5]
IL-6, пг/мл	14,2[7,0;17,0]	7,5[3,9;11,5]; $p_2 = 0,036$	6,2[3,5;15,8]
IL-17A, пг/мл	0,20[0,14;0,88]	0,14[0,08;0,48]	0,16[0,06;0,46]
IL-17F, пг/мл	1,86[0,99;3,27]	1,29[0,30;5,94]	0,40[0,26;4,42]; $p = 0,049$
IL-22, пг/мл	9,3[3,5;13,3]	5,66[3,5;9,8]	5,2[3,7;14,6]
IgE, МЕ/мл	162[33,0;444,0]	84,8[33,5;177,0]; $p_2 = 0,049$	66,5[23,7;167,0]; $p = 0,047$

Примечание: p – значимость различий показателей между пациентами 1 и 3а; p_1 – между пациентами 2 и 3а групп; p_2 – между пациентами 1 и 2 групп.

Анализ баланса Th2, Th1 и Th17 цитокинов у пациентов разной степенью тяжести БА показал более высокое содержание IL-4, IL-13, IFN γ , а также соотношения IL-4/IFN γ в сыворотке крови больных 3а группы по отношению к больным 1 и 2 групп, с достоверными различиями у больных легкой персистирующей

формой БА, где значения IL-4, IL-13 были существенно ниже (табл. 2). Обращает на себя внимание, что в 3 группе содержание IL-2, IL-6 также было более высоким (табл. 2). Кроме того, 3 группа отличалась и повышенным содержанием IL-17F в крови. В отношении величин двух других Th17-цитокинов – IL-17A и

IL-22 – межгрупповых различий не было найдено (табл. 2).

Сравнивая цитокиновый статус пациентов со среднетяжелой БА частично контролируемого течения, пациентов с неконтролируемым течением и в период обострения болезни, мы наблюдали у первых более низкий коэффициент IL-4/IFN γ , а также более низкие

значения медианных величин IL-17F и IL-22 (табл. 3). Утрата контроля над болезнью была сопряжена с увеличением содержания двух вышеуказанных цитокинов. По другим цитокинам большой разброс значений в группах не позволил достичь критического уровня межгрупповых различий, несмотря на видимые тенденции (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация цитокинов и общего IgE в сыворотке крови больных бронхиальной астмой средней степени тяжести с разным контролем над заболеванием

Параметр	3а группа	3б группа	3в группа
IL-4, пг/мл	4,1[2,2;24,2]	5,3[3,1;11,5]	3,7[1,5;9,1]
IL-13, пг/мл	6,0[4,1;10,1]	4,6[2,1;10,9]	5,9[3,2;8,7]
IFN γ , пг/мл	9,4[6,2;37,2]	11,5[7,24;30,8]	11,5[7,2;29,5]
IL-4/IFN γ	0,30 \pm 0,07	0,65 \pm 0,15; $p_1 = 0,043$	0,66 \pm 0,15; $p_2 = 0,039$
IL-2, пг/мл	2,34[1,54;4,47]	1,94[0,92;4,38]	1,24[0,32;5,64]
IL-6, пг/мл	6,2[3,5;15,8]	15,0[7,4;20,5]	9,3[4,58;13,6]
IL-17A, пг/мл	0,16[0,06;0,46]	0,18[0,05;0,63]	0,16[0,06;0,22]
IL-17F, пг/мл	0,4[0,26;4,42]	1,64[0,92;5,18]; $p_1 = 0,048$	1,37[0,65;2,21]
IL-22, пг/мл	5,2[3,7;14,6]	7,5[5,4;12,4]	5,7[4,1;7,5]; $p_2 = 0,047$, $p_3 = 0,009$
IgE, МЕ/мл	66,5[23,7;167,0]	147,2[84,9;282,5]	105,4[48,8;315,8]

Примечание: p_1 – значимость различий показателей между пациентами 3а и 3б групп; p_2 – между пациентами 3а и 3в групп; p_3 – между пациентами 3б и 3в групп.

При характеристике функции внешнего дыхания у больных БА прослеживалось закономерное снижение всех скоростных параметров пропорционально нарастанию степени тяжести заболевания (табл. 4). Обращает на себя внимание, что больные со среднетяжелым

и частично контролируемым течением (3а группа) имели не только более значимое нарушение проходимости дыхательных путей, но и более выраженную реакцию бронхов на β_2 -агонист короткого действия, относительно лиц 1 и 2 групп (табл. 4).

Таблица 4

Функция внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой разной степени тяжести

Параметр	1 группа	2 группа	3а группа
ОФВ $_1$ /ЖЕЛ %	79,9 \pm 2,6	76,3 \pm 1,3; $p_2 = 0,0009$	68,1 \pm 2,1; $p_1 = 0,0012$
ЖЕЛ, % долж.	110,5 \pm 4,2	99,4 \pm 1,8	100,6 \pm 3,0; $p = 0,005$
ОФВ $_1$, % долж.	103,7 \pm 4,1	90,7 \pm 2,1; $p_2 = 0,0004$	83,3 \pm 3,3; $p = 0,003$
МОС $_{50}$, % долж.	89,9 \pm 8,0	69,6 \pm 3,2; $p_2 = 0,0008$	51,0 \pm 3,7; $p = 0,006$; $p_1 = 0,0022$
СОС $_{25-75}$, % долж.	85,2 \pm 7,8	67,8 \pm 3,4; $p_2 = 0,0006$	48,6 \pm 3,8; $p = 0,019$; $p_1 = 0,002$
Δ ОФВ $_{16л}$, %	5,3 \pm 1,7	8,0 \pm 1,2; $p_2 = 0,023$	14,6 \pm 3,0; $p_1 = 0,032$
Raw ex, % долж.	111,0 \pm 19,6	109,0 \pm 9,5	154,0 \pm 23,3; $p_1 = 0,038$
ООЛ/ОЕЛ, % долж.	124,5 \pm 6,0	115,5 \pm 5,3	105,4 \pm 8,8

Примечание: p – значимость различий показателей между пациентами 1 и 3а групп; p_1 – между пациентами 2 и 3а групп; p_2 – между пациентами 1 и 2 групп.

Проведенный корреляционный анализ параметров функции внешнего дыхания с содержанием в крови цитокинов выявил у больных 2-й и 3а групп тесную связь между уровнем IL-17A и отношением ООЛ/ОЕЛ ($R_s = -0,86$; $p = 0,007$; $R_s = -0,66$; $p = 0,0015$, соответственно). У пациентов с интермиттирующим течением БА (группа 1) наблюдалась зависимость между содержанием IL-17A и выраженностью ответа бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_1$) на β_2 -агонист короткого действия ($R_s = -0,76$; $p = 0,009$), а также прямая корреляция между содержанием IL-6 и $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ ($R_s = 0,44$; $p = 0,037$).

Среди пациентов средней степени тяжести, но с разным уровнем контроля над заболеванием более выраженная обструкция присутствовала у больных с обострением, о чем свидетельствовали результаты спирометрического исследования и бодиплетизмографии (табл. 5). В данной группе больных регистрировались генерализованные обструктивные нарушения не только во время форсированного выдоха, но и при спокойном дыхании, наблюдалось увеличение бронхиального сопротивления и воздухонаполненности легких (табл. 5).

Таблица 5

Функция внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести и разным контролем над заболеванием

Параметр	3а группа	3б группа	3в группа
ОФВ ₁ /ЖЕЛ %	68,1 ± 2,1	67,8 ± 1,9	64,8 ± 1,6
ЖЕЛ, % долж.	100,6 ± 3,0	89,8 ± 3,9; $p_1 = 0,033$	87,1 ± 3,8; $p_2 = 0,017$
ОФВ ₁ , % долж.	83,3 ± 3,3	74,2 ± 4,0	67,5 ± 4,6; $p_2 = 0,018$
МОС ₅₀ , % долж.	51,0 ± 3,7	48,4 ± 4,5	38,9 ± 3,63
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	48,6 ± 3,8	43,5 ± 4,1	41,1 ± 3,45
$\Delta\text{ОФВ}_{1\text{бн}}$, %	14,6 ± 3,0	12,8 ± 3,9	13,9 ± 3,3
Raw ex, % долж.	154,0 ± 23,3	193,0 ± 38,1	258,4 ± 31,8; $p_1 = 0,018$
ООЛ/ОЕЛ, % долж.	105,4 ± 8,8	111,0 ± 6,5; $p_3 = 0,045$	131,0 ± 6,6; $p_1 = 0,027$

Примечание: p_1 – значимость различий показателей между пациентами 3а и 3б групп; p_2 – между пациентами 3а и 3в групп; p_3 – между пациентами 3б и 3в групп.

В общей группе больных БА средней степени тяжести была обнаружена прямая связь Raw ex с содержанием IL-17A ($R_s = 0,50$; $p = 0,031$), уровня IL-17F с ОЕЛ ($R_s = -0,52$; $p = 0,008$) и ЖЕЛ ($R_s = -0,56$; $p = 0,003$). Наблюдаемые корреляции прослеживались и отдельно у лиц 3б группы, с неконтролируемым течением болезни ($R_s = 0,81$; $p = 0,003$, $R_s = -0,72$; $p = 0,006$ и $R_s = -0,63$; $p = 0,022$, соответственно). У больных 3б группы мы также обратили внимание на зависимость между содержанием в крови IL-17F и количеством баллов АСТ ($R_s = -0,7$; $p = 0,014$). В группе пациентов с обострением БА концентрация IL-17A в крови коррелировала со спирометрическим параметром $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ ($R_s = -0,64$; $p = 0,011$), а содержание IL-2 с $\text{ОФВ}_1/\text{ЖЕЛ}$ ($R_s = -0,54$; $p = 0,026$) и МОС₅₀ ($R_s = -0,43$; $p = 0,043$).

Анализ результатов позволяет предположить, что при сдвиге цитокинового фона в сторону уменьшения концентрации IL-4, одним из ключевых моментов изменения IL-4 и/или IL-13 и $\text{IFN}\gamma$ служит их взаимное ингибирование. Сигнальный путь $\text{IFN}\gamma/\text{STAT1}$ (T-bet) супрессирует развитие атопического фенотипа БА [4], ингибируя функцию фактора транскрипции GATA-3, который подавляет дифференцировку клеток Th1, активирует пролиферацию Th2, и STAT6-зависимая экс-

прессия которого контролируется IL-4 и/или IL-13 [4, 9]. Главный активатор Th2 иммунных реакций дыхательных путей – IL-4, секретируемый Т-хелперами 2 типа и врожденными лимфоидными клетками – ILC2 (от англ. innate lymphoid cell), регулирует синтез В-лимфоцитами IgE. Последний, взаимодействуя с высокоаффинным рецептором IgE на тучных клетках, стимулирует их дегрануляцию, запускает эозинофильное воспаление, ассоциированное с аллергией [4, 10]. Другой цитокин, играющий центральную роль в Th2 иммунном ответе астматиков, – IL-13, при непосредственном взаимодействии с гладкомышечными клетками инициирует гиперергический ответ гладкой мускулатуры дыхательных путей на действие бронхоконстрикторов. В гладкомышечных клетках, снабженных рецепторами к IL-13, данный цитокин регулирует экспрессию плейотропного белка CD38, экспрессируемого как лейомиоцитами, так и иммунокомпетентными клетками бронхов. Вышеуказанный белок выступает маркером иммунопатологических процессов, характерных для БА, контролируя кальций-зависимые процессы сокращения гладких мышц [11].

При аллергической эозинофильной инфильтрации в дыхательных путях увеличивается синтез эозинофилами IL-4, поддерживающего иммунный ответ Th2

и переключение В-клеток на продукцию изотипа Ig – Е. Между тем показано, что IL-12, продуцируемый эозинофилами, обработанными IL-4, способствует экспрессии мРНК IFN γ в клетках Th1, из чего следует, что Th2-цитокины могут парадоксальным образом способствовать ответам Th1 в иммунocyтах [10]. В то же время экспрессируемый эозинофилами IFN γ , обычно подавляющий аллергическое воспаление, усиливает его во время вирусных инфекций, активируя эозинофилы, что предполагает аутокринную роль этого цитокина [10]. Рекрутированные посредством IL-4 эозинофилы могут вовлекать нейтрофилы, секретируя нейтрофильный хемокин CXCL8(IL-8), плейотропный IL-6, участвующие в регуляции Т- и В-клеток и праймировании гранулоцитов, IL-12, индуцирующий экспрессию IFN γ из Т-лимфоцитов, IL-2, способствующий росту и дифференциации Т-клеток [10]. Регулятор функции Т-лимфоцитов провоспалительный Th1-цитокин – IL-2 продуцируется преимущественно активированными CD4⁺ Т-клетками путем воздействия на дифференцировку Т-хелперов, продукции NK-клеток (естественных киллеров) и стимулирования ими NK-производных цитокинов (фактора некроза опухоли (TNF)- α , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF)), способствуя генерации Th1-цитокінов и IFN γ [12].

Более низкие концентрации в крови IL-4, обнаруженные нами у больных 2 группы, позволяют предположить, что легкое персистирующее течение болезни может быть связано с нивелированием воспалительных реакций, детерминированных активностью IL-4 и обусловленных индуцированной функцией IFN γ , который выступает в качестве маркера Th1 иммунного ответа. В данном случае уместно отметить ранее найденную связь усиления продукции IFN γ с ослаблением апоптоза Т-хелперов, содержащих IFN γ (Th1), и усилением апоптоза клеток, содержащих IL-4 (Th2) [4]. Если исходить из первостепенного значения IL-4 и Th2-цитокінов для появления гиперреактивности и ремоделирования бронхов, то зарегистрированные изменения в цитокиновом профиле и найденные корреляционные зависимости могут свидетельствовать об ограничении Th2 иммунного ответа и возможной смене эндотипа БА.

Особенности эндотипа БА, формирующегося под влиянием регуляторных цитокинов, которые координируют воспаление в дыхательных путях, прослеживаются и у лиц с интермиттирующим течением астмы. Полученные в этой группе более высокие концентрации IL-4 и IL-13 могут свидетельствовать о связи заболевания с аллергией и превалирующем атопическом характере БА. Одновременно с этим, высокий уровень IL-17F, IL-6 и IL-2 предполагал у этих больных наличие достаточного молекулярно-воспалительного ресурса для появления не-Th2-эндотипа БА, который не ассоциируется с аллергической патологией. В этом

случае эпизоды астмы у таких пациентов могли быть спровоцированы воздействием респираторных вирусных инфекций, индуцирующих развитие Th1/Th17 иммунного ответа в дыхательных путях и формированием в дальнейшем нейтрофильного или смешанного воспалительного фенотипа астмы.

Согласно опубликованным данным, инфекционные агенты, повреждающие респираторный эпителий больных БА, оказывают стимулирующее влияние на воспаление за счет высвобождения из коллагеновых белков и гликозаминогликанов внеклеточного матрикса бронхов – матрикинов, регулирующих эффекторные функции фагоцитов, усиливающих бактерицидную активность нейтрофилов и синтез ими свободных радикалов [4, 13]. Вирусная инфекция воспринимается эпителием с помощью образ-распознающих рецепторов PRR, следствием чего является секреция CXCL8(IL-8) – хемоаттрактанта для нейтрофилов, и CCL17/TARC – основного хемокина для мобилизации в дыхательные пути клеток Th17 [4].

Цитокины семейства Th17 индуцируют транскрипцию генов нейтрофильных хемокинов, накопление и увеличение выживаемости нейтрофилов, как факторов противоинфекционного иммунитета при повреждении тканей дыхательных путей вирусными и/или бактериальными агентами. Помимо рекрутинга нейтрофилов, Th17-цитокіны участвуют в мобилизации воспалительного инфильтрата макрофагов, контроле над ферментативной активностью, синтезом бронхоконстрикторных лейкотриенов, гиперсекрецией слизи и реактивностью гладкой мускулатуры дыхательных путей [5].

Сопоставимое во всех группах содержание IL-17A (табл. 2, 4), первичного эффекторного цитокина линии Th17 [14], служило, по нашему мнению, отражением вовлеченности иммунного ответа пациентов с БА различной степени тяжести в реализацию IL-17A-опосредованных воспалительных реакций дыхательных путей. К исключению можно отнести иммунный ответ больных 3-й группы, в цитокиновом профиле которых уровень IL-6, рассматриваемого в качестве IL-17A-целевого провоспалительного цитокина, участвующего в дифференцировке Th17, был более высоким (табл. 2). В CD4⁺ Т-клетках IL-6 индуцирует экспрессию ключевого для Th17 фактора транскрипции ROR γ t и родственного ему ROR α , содержание которых зависит от активности транскрипционного фактора STAT3 [14, 15]. IL-6 действует через тирозиновые остатки сигнального преобразователя (субъединицы рецептора IL-6R) gp130, что необходимо для активации регулирующего дифференцировку Th17-белка STAT3. Стимулированные Th17-клетки характеризуются повышенной экспрессией генов IL-17A и STAT3 [15–17]. IL-6 также считается тем критическим фактором, в присутствии которого трансформирующий фактор роста (TGF) β поляризует обладающие регуляторной функцией CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺(Treg) в контролирующую

щие воспаление лимфоциты Th17 [15, 18].

Высокий уровень IL-6 и IL-17F у пациентов 3 группы следует расценивать в качестве фактора риска развития тяжелых обострений, который не может быть исключен даже при самом легком, интермиттирующем течении БА. Как указывают авторы, изучавшие клинико-диагностические особенности легкой астмы, длительное бессимптомное течение заболевания сопряжено со сложностями, приводящими к недостаточной и несвоевременной диагностике и тяжелым обострениям, частота встречаемости которых составляет 30–40% [1, 3].

Если оценивать содержание IL-17F среди пациентов со среднетяжелой БА, то его концентрация увеличивалась с потерей контроля над заболеванием. Данный цитокин продуцируется в дыхательных путях более широким, чем IL-17A, спектром клеток, включая, наряду с Th17 и ILC3, эпителиоциты, тучные клетки, базофилы и моноциты [5]. Известно, что IL-17F принимает участие в поддержании и усугублении хронического воспаления. С полиморфизмом IL-17F H161R связывают предрасположенность к развитию хронической обструктивной болезни легких и БА [5].

Обращает на себя внимание поведение в крови еще одного Th17-цитокина – IL-22, с усиленной экспрессией которого связана стимуляция процессов гиперплазии и гипертрофии бронхиальных лейомиоцитов, представляющих собой фундаментальные механизмы ремоделирования дыхательных путей [19]. У лиц с обострением БА мы наблюдали не только более значимое нарушение бронхиальной проходимости, но и сопряженность содержания IL-22 в крови с уровнем IL-17F ($R_s = 0,45$; $p = 0,035$). Возможно индуцирующее воздействие указанных цитокинов на гиперпластический, гипертрофический и пролиферативный потенциал лейомиоцитов с вероятной трансформацией гладких мышц бронхов от контрактильного к синтетическому фенотипу, составляющему у астматиков морфологическую основу для ремоделирования дыхательных путей.

Таким образом, интермиттирующая БА больше связана с воспалением «Th2 высокого» подтипа, о чем

свидетельствовал повышенный уровень в крови больных IL-4, IFN γ , IL-13. Увеличение содержания IL-17F и Th17-связанного IL-6, сопряженных с воспалением «Th2 низкого» подтипа, следует расценивать в качестве фактора риска развития тяжелых обострений, который нельзя исключить при интермиттирующей форме БА. Легкая персистирующая форма БА ассоциировалась с частичным нивелированием Th2-опосредованного воспаления дыхательных путей и формированием иммунного ответа Th1 типа, что было видно по изменению содержания цитокинов IFN γ и IL-4. Увеличение количества в системном кровотоке IFN γ ингибировало активность IL-4 – главного регулятора механизма развития и поддержания атопического эндотипа астмы. При среднетяжелом течении БА, наряду с Th1 типом иммунного ответа, вероятнее всего присутствовал и иммунный ответ Th2, о чем свидетельствовал факт более высокого содержания в крови IL-4 по сравнению с легкой персистирующей формой заболевания, что могло способствовать утрате контроля и прогрессированию обструкции.

Заключение

Утяжеление заболевания приводит к изменению эндотипа БА, который формируется под влиянием регуляторных цитокинов, координирующих воспаление в респираторном тракте, что сопровождается закономерным ухудшением бронхиальной проходимости, контроля над болезнью и фенотипическими особенностями эндогенного воспаления, индуцированного иммунным ответом.

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. Леонтьева Н.М., Демко И.В., Собко Е.А., Ищенко О.П. Клинико-диагностические особенности легкой бронхиальной астмы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.77. С.99–106. <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-99-106>
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Васильева О.С., Геппе Н.А., Игнатова Г.Л., Княжеская Н.П., Малахов А.Б., Мещерякова Н.Н., Ненашева Н.М., Фассахов Р.С., Хаитов Р.М., Ильина Н.И., Курбачева О.М., Астафьева Н.Г., Демко И.В., Фомина Д.С., Намазова-Баранова Л.С., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Новик Г.А. Бронхиальная астма: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению // Пульмонология. 2022. Т.32, №3. С.393–447. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>
3. Респираторная медицина: руководство: в 5 т. / под ред. А. Г. Чучалина. 3-е изд., доп. и перераб. М.: Пульмо-Медиа, 2024. Т.2. 734 с.
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, №5.

P.1319–1331. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.02164.x>

6. Desai M., Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016. Vol.116, №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, №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). URL: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf

9. 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>

10. 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>

11. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2004. Vol.4, №2. P.123–131. <https://doi.org/10.1007/s11882-004-0057-6>

12. Khantakova J.N., Sennikov S.V. T-helper cells flexibility: the possibility of reprogramming T cells fate // *Front. Immunol.* 2023. Vol.14. Article number:1284178. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1284178>

13. Милешина С.Е., Николин А.А., Козлов И.Г. Влияние коллагеновых матрикинов на функциональное состояние лейкоцитов человека // *Иммунология.* 2020. Т.41, №4. С.295–303. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-295-303>

14. 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. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/986789>

15. Singh P., Hasan S., Sharma S., Nagra S., Yamaguchi D.T., Wong D.T.W., Hahn B.H., Hossain A. Th17 cells in inflammation and autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol.13, №12. P.1174–1181. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.019>

16. 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, №6. P.695–702. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm045>

17. 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 мышцах // *Иммунология.* 2021. Т.42, №6. С.600–614. <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614>

18. Annunziato F., Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Romagnani S. The phenotype of human Th17 cells and their precursors, the cytokines that mediate their differentiation and the role of Th17 cells in inflammation // *Int. Immunol.* 2008. Vol.20, №11. P.1361–1368. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxn106>

19. 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, №12. P.5152–5160. <https://doi.org/10.1096/fj.12-208033>

REFERENCES

1. Leontieva N.M., Demko I.V., Sobko E.A., Ischenko O.P. [Clinical and diagnostic features of mild asthma]. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (77):99–106 (in Russian). <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2020-77-99-106>

2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Belevsky A.S., Vasilyeva O.S., Geppe N.A., Ignatova G.L., Knyazheskaya N.P., Malakhov A.B., Meshcheryakova N.N., Nenasheva N.M., Fassakhov R.S., Khaitov R.M., Ilyina N.I., Kurba-cheva O.M., Astafieva N.G., Demko I.V., Fomina D.S., Namazova-Baranova L.S., Baranov A.A., Vishneva E.A., Novik G.A. [Bronchial asthma: federal clinical guidelines for diagnosis and treatment]. *Pulmonologiya = Pulmonology* 2022; 32(3):393–447 (in Russian). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-3-393-447>

3. Chuchalin A.G., editor. [Respiratory medicine: a manual (Vol. 2)]. Moscow: PulmoMedia; 2024 (in Russian).

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):1319–1331. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.02164.x>

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 (Update 2023). Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
9. Lutckii A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Yu., Rao M., Alekseeva L.A., Maeurer M., Lobzin Y.V. [Interferon- γ : biological function and application for study of cellular immune response]. *Jurnal Infektologii = Journal of Infectology* 2015; 7(4):10–22 (in Russian). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2015-7-4-10-22>
10. 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>
11. Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma pathogenesis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2004; 4(2):123–131. <https://doi.org/10.1007/s11882-004-0057-6>
12. Khantakova J.N., Sennikov S.V. T-helper cells flexibility: the possibility of reprogramming T cells fate. *Front. Immunol.* 2023; 14:1284178. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1284178>
13. Mileshina S.E., Nikolin A.A., Kozlov I.G. [Influence of collagen matrikines on the functional state of human leukocytes]. *Immunologiya = Immunology* 2020; 41(4):295–303 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-4-295-303>
14. Bedoya S.K., Lam B., Lau K., Larkin J. 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin. Dev. Immunol.* 2013; 2013:986789. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/986789>
15. Singh P., Hasan S., Sharma S., Nagra S., Yamaguchi D.T., Wong D.T.W., 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>
16. 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>
17. Nikolskii A.A., Shilovskiy I.P., Jumashev K.V., Vishniakova L.I., Barvinskaia E.D., Kovchina V.I., Korneev A.V., Turenko V.N., Kaganova M.M., Brylina V.E., Nikonova A.A., Kozlov I.B., 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 = Immunology* 2021; 42(6):600–614 (in Russian). <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614>
18. Annunziato F., Cosmi L., Liotta F., Maggi E., Romagnani S. The phenotype of human Th17 cells and their precursors, the cytokines that mediate their differentiation and the role of Th17 cells in inflammation. *Int. Immunol.* 2008; 20(11):1361–1368. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxn106>
19. Chang Y., Al-Alwan L., Risse P.-A., Halayko A.J., Martin J.G., Baglole 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>

Информация об авторах:

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

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

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:

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

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

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 26.08.2025
Принята к печати 29.12.2025

Received August 26, 2025
Accepted December 29, 2025