

УДК 616.248(616.211-018:616-001.19):612.017.1

DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-104-114

ЭКСПРЕССИЯ ПАТТЕРН-РАСПОЗНАЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ В НАЗАЛЬНОМ ЭПИТЕЛИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ЛОКАЛЬНОМ ОХЛАЖДЕНИИ

И.Ю.Сугайло, Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, О.О.Некрасова, Ю.М.Перельман, В.П.Колосов

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

РЕЗЮМЕ. Введение. Респираторные вирусы служат главным триггером обострений бронхиальной астмы (БА), а их первичная детекция организмом зависит от паттерн-распознающих рецепторов (PRR) слизистой оболочки. Верхние дыхательные пути первыми контактируют с инфекционными агентами и холодным воздухом, однако влияние локального охлаждения на экспрессию генов PRR у больных БА остается неизученным. **Цель.** Оценить изменение экспрессии генов PRR (*TLR3*, *TLR7*, *TLR8*, *TLR9*, *DDX58/RIGI*, *IFIH1/MDA5* и *DHX58/LGP2*) на уровне мРНК в назальном эпителии больных БА в ответ на локальное охлаждение, а также определить взаимосвязь уровня экспрессии PRR с частотой эпизодов острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ). **Материалы и методы.** Обследовано 48 человек, в том числе 30 больных БА (39,0 [23,0; 50,0] лет, 53,3% лиц мужского пола), преимущественно с легким персистирующим течением (50,0%) и 18 лиц, не имевших хронических заболеваний, за исключением аллергического ринита (40,0 [30,0; 49,0] лет, 38,9% лиц мужского пола). Эпителий нижней носовой раковины получали методом браш-биопсии до и после 3-минутной назальной ингаляции холодного воздуха (-20 °C), после чего из полученных образцов выделяли РНК. Оценку экспрессии генов PRR производили с помощью количественной ПЦР с обратной транскрипцией. **Результаты.** Базовый PRR-профиль назального эпителия отличался высокой экспрессией *TLR3*, *DHX58/LGP2*, *IFIH1/MDA5*, при этом различий между группами найдено не было. Локальное охлаждение не сопровождалось значимым изменением экспрессии изученных PRR у всех испытуемых. Более частые ОРВИ были ассоциированы со снижением *DHX58/LGP2* ($\rho = -0,45$, $p = 0,01$) и *IFIH1/MDA5* ($\rho = -0,42$, $p = 0,02$). **Заключение.** Больные БА не характеризуются какими-либо особенностями экспрессии мРНК изученных генов PRR в назальном эпителии. Кратковременное локальное охлаждение полости носа не приводит к изменению PRR-профиля, тогда как более частые ОРВИ ассоциированы со сниженной экспрессией *IFIH1/MDA5* и *DHX58/LGP2*.

Ключевые слова: бронхиальная астма, паттерн-распознающие рецепторы, экспрессия, ОРВИ, назальный эпителий.

EXPRESSION OF PATTERN RECOGNITION RECEPTORS IN THE NASAL EPITHELIUM OF PATIENTS WITH ASTHMA DURING LOCAL COOLING

I.Yu.Sugaylo, D.E.Naumov, D.A.Gassan, O.O.Nekrasova, J.M.Perelman, V.P.Kolosov

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

SUMMARY. Introduction. Respiratory viruses are the primary trigger for asthma exacerbations, and their initial detection by the body depends on pattern recognition receptors (PRRs) of the mucosa. The upper respiratory tract is the first to contact both infection and cold air; however, the impact of local cooling on PRR expression in asthma patients remains

Контактная информация

Ивана Юрьевна Сугайло, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: ivanka_888@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Ivana Yu. Sugaylo, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: ivanka_888@mail.ru

Для цитирования:

Сугайло И.Ю., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Некрасова О.О., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Экспрессия паттерн-распознающих рецепторов в назальном эпителии больных бронхиальной астмой при локальном охлаждении // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2026. Вып.101. С.104–114. DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-104-114

For citation:

Sugaylo I.Yu., Naumov D.E., Gassan D.A., Nekrasova O.O., Perelman J.M., Kolosov V.P. Expression of pattern recognition receptors in the nasal epithelium of patients with asthma during local cooling. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2026; (101):104–114 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2026-101-104-114

unstudied. **Aim.** To evaluate changes in the gene expression of PRRs (*TLR3*, *TLR7*, *TLR8*, *TLR9*, *DDX58/RIGI*, *IFIH1/MDA5*, and *DHX58/LGP2*) at the messenger ribonucleic acid (mRNA) level in the nasal epithelium of asthma patients in response to local cooling, and to determine the relationship between PRR expression levels and the frequency of acute respiratory viral infection episodes. **Materials and methods.** A total of 48 individuals were examined, including 30 asthma patients (aged 39.0 [23.0; 50.0] years, 53.3% male), predominantly with mild persistent asthma (50%), and 18 individuals without chronic diseases, with the exception of allergic rhinitis (aged 40.0 [30.0; 49.0] years, 38.9% male). Inferior turbinate epithelium was collected by brush biopsy before and after a 3-minute nasal inhalation of cold air (-20 °C), followed by RNA extraction from the obtained samples. The assessment of PRR gene expression was performed using quantitative reverse transcription PCR (RT-qPCR). **Results.** The baseline PRR profile of the nasal epithelium was characterized by high expression of *TLR3*, *DHX58/LGP2*, and *IFIH1/MDA5*, with no differences found between the groups. Local cooling was not accompanied by any significant changes in the expression of the studied PRRs across all subjects. More frequent respiratory viral infections were associated with decreased *DHX58/LGP2* ($\rho = -0.45$, $p = 0.01$) and *IFIH1/MDA5* ($\rho = -0.42$, $p = 0.02$) expression. **Conclusion.** Asthma patients are not characterized by any specific features in the mRNA expression of the studied PRR genes in the nasal epithelium. Short-term local cooling of the nasal cavity does not lead to changes in the PRR profile, whereas more frequent respiratory viral infections are associated with reduced expression of *IFIH1/MDA5* and *DHX58/LGP2*.

Key words: bronchial asthma, pattern recognition receptors, expression, respiratory viral infections, nasal epithelium.

Обострения бронхиальной астмы (БА) представляют собой события, требующие коррекции терапии, и часто указывают на неэффективность долгосрочного контроля БА [1]. Они связаны не только с ухудшением качества жизни, но и ассоциированы с отсроченным снижением функции внешнего дыхания. По данным S. Soremekun et al. каждое обострение сопровождается снижением пиковой объемной скорости на 1,34 л/мин в год, а у молодых пациентов с более чем двумя обострениями в год – на 5,95 л/мин в год [2]. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) выступают главным фактором ухудшения течения БА: на их долю приходится от 52% до 65% подобных эпизодов у взрослых и более 80% – у детей [3]. Среди респираторных триггеров лидируют риновирусы, выступающие причиной до 80% всех вирус-индуцированных срывов контроля над заболеванием. Уникальность этих агентов заключается в том, что даже при отсутствии выраженного цитотоксического действия они вызывают у пациентов с БА длительную бронхообструкцию [4].

Первичный контакт с микроорганизмами и вирусами запускает механизмы врожденного иммунитета через паттерн-распознающие рецепторы (PRR), локализованные на плазматической мембране и в цитоплазме клеток. Идентификация структурных компонентов патогенов, опосредованная этими рецепторами, активирует экспрессию генов, ответственных за развитие воспаления и формирование иммунной защиты. Ведущую роль в распознавании вирусных антигенов играет семейство Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors, TLR): TLR3 распознает двухцепочечную вирусную РНК, TLR4 активируется протеинами респираторно-синцитиального вируса, TLR7/8 связывают одноцепочечную вирусную РНК, а TLR9 распознает метилированные CpG-мотивы бактериальной и вирусной ДНК. Внутриклеточный мониторинг вирусов, кроме того, осуществляется цитозольными RIG-I-подобными рецепторами (RIG-I-like receptors, RLR), к которым относятся: RIG-I, коди-

руемый геном *DDX58*, MDA5, кодируемый *IFIH1*, и LGP2, кодируемый *DHX58* [5]. Особенностью последнего является его модулирующая роль в отношении интенсивности RLR-зависимого ответа через регуляцию распознавания нуклеиновых кислот [6]. PRR экспрессируются не только иммунными клетками, но также фибробластами и эпителием. В назальном эпителии присутствуют все TLR с преобладанием TLR3/6/7/9/10, причем вирус-специфичные TLR3/7/9 локализованы внутриклеточно, а TLR6/10 – внеклеточно. Плотность рецепторов растет при внедрении патогенов, а для TLR2/3/4 – и при контакте с аллергенами [7]. Функциональные исследования вирус-распознающих PRR с нокаутом генов доказывают, что отсутствие соответствующих рецепторов способствует ускоренной репликации вирусов, но часто одновременно сдерживает воспалительный ответ, вызывающий повреждение собственных тканей [8–10].

По мнению большинства исследователей, у пациентов с БА нарушена нормальная функция PRR, что проявляется повышенной репликацией вирусной РНК при риновирусной инфекции и сопутствующим дефицитом интерферона (IFN)- λ , степень которого напрямую коррелирует с тяжестью развивающегося обострения [11]. Попытки фармакологического воздействия на PRR при БА демонстрировали неоднозначные результаты. С одной стороны, инъекционные формы агониста TLR9 позволяли достичь контроля БА, что, вероятнее всего, было обусловлено подавлением Th2-профиля воспаления на фоне активации Th1-ответа [12]. С другой стороны, делеция гена *Tlr7* у мышей с аллергической сенсibilизацией сопровождалась усилением эозинофильного воспаления [13]. Вероятно, у пациентов с БА имеет место дисбаланс между интерфероновым ответом, подавляющим репликацию вирусов, и экспрессией провоспалительных цитокинов, индуцирующих клиническое ухудшение [14]. Таким образом, PRR-опосредованная защита играет двойственную, но критически важную роль в патогенезе

БА, выступая одновременно главным сенсором триггеров обострения заболевания и регулятором баланса между аллергическим и инфекционным воспалением. Нарушение функции и экспрессии PRR может определять особенности течения БА.

Вдыхание холодного воздуха может снижать местный иммунитет и способствовать ОРВИ: по данным D. Huang et al., при контакте с вирусом рецепторы TLR3 в назальном эпителии активируют массовый выброс внеклеточных везикул, которые работают как «приманки», нейтрализуя вирусы до того, как они проникнут в здоровые клетки. Однако, при падении температуры воздуха всего на 5 °C секреция этих везикул падает на 42%, а количество защитных молекул и рецепторов-приманок на них снижается на 77%, что делает организм уязвимым перед инфекцией. Этот механизм объясняет сезонный рост заболеваемости ОРВИ [15]. Если у здоровых людей вдыхание холодного воздуха временно снижает местную противовирусную защиту слизистых [16], то у больных БА данный феномен исследован недостаточно и требует уточнения.

Целью нашего исследования было оценить изменение экспрессии генов PRR (*TLR3*, *TLR7*, *TLR8*, *TLR9*, *DDX58/RIGI*, *IFIH1/MDA5* и *DHX58/LGP2*) на уровне мРНК в назальном эпителии больных БА в ответ на локальное охлаждение, а также определить взаимосвязь уровня экспрессии PRR с частотой эпизодов ОРВИ.

Материалы и методы исследования

Исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве участников исследования» с поправками 2024 года. Все лица подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным комитетом по биомедицинской этике Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания».

В исследовании приняли участие 30 пациентов с БА (основная группа) и 18 лиц контрольной группы. Критерии включения в основную группу: верифицированный диагноз БА, возраст 18–75 лет. Критерии исключения: сопутствующая эндокринная, острая инфекционная, онкологическая и соматическая респираторная патология (за исключением БА), ОРВИ, перенесенная в течение 4 недель до момента обследования. В контрольную группу были включены лица без БА и других клинически значимых заболеваний, за исключением аллергического ринита, наличие которого допускалось для повышения сопоставимости с основной группой по аллергическому фону. Важно отметить, что на момент включения в исследование пациенты не получали регулярную базисную терапию БА, антигистаминные, антилейкотриеновые, а также любые ин-

траназальные препараты; после завершения исследования терапия была назначена лечащим врачом в соответствии с клиническими показаниями.

Всем испытуемым определяли индекс массы тела (ИМТ). Кроме того, в основной группе проводили анкетирование по опроснику контроля астмы АСТ (Asthma Control Test): 19 баллов и менее интерпретировали как неконтролируемое течение заболевания. Анамнез табакокурения оценивали на основании опроса с расчетом индекса курения (ИК) в единицах «пачка-лет». Все испытуемые были опрошены на предмет частоты случаев ОРВИ в течение года с градацией согласно шкале: 1 – 0 раз, 2 – 1–2 раза, 3 – 3–4 раза, 4 – более 4 раз. Для базовой оценки функции внешнего дыхания проводили спирометрию с определением кривой «поток-объем» форсированного выдоха (ПОФВ). Все спирометрические исследования выполняли на электронном спирографе Easy on-PC (nidd Medizintechnik AG, Швейцария); измеряли параметры кривой ПОФВ: форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ₁), пиковую объемную скорость выдоха (ПОС) и мгновенные объемные скорости выдоха на уровне 25, 50 и 75% ФЖЕЛ (МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅ соответственно). С целью определения обратимости обструктивных нарушений проводили бронходилатационную пробу с ингаляцией β_2 -агониста короткого действия (сальбутамол, 400 мкг). Обратимость нарушений оценивали по изменению фактических значений показателя, полученных в процессе измерения у больного до и после проведения ингаляции, разницу выражали в процентах (Δ ОФВ₁, %). Увеличение ОФВ₁ на $\geq 12\%$ или ≥ 200 мл в абсолютных значениях через 20 минут после 4 ингаляций аэрозоля сальбутамола служило функциональным критерием обратимости обструктивных нарушений. По данным анамнеза жизни, у ряда участников исследования отмечалось сопутствующее течение аллергического ринита. Статистически группы были сопоставимы по большинству параметров, за исключением МОС₇₅. Подробная информация представлена в таблице 1.

В качестве материала для анализа экспрессии генов PRR использовали образцы эпителия нижней носовой раковины, полученные методом браш-биопсии при риноскопическом контроле до и после проведения 3-минутной изокапнической (5% CO₂) гипервентиляции холодным (-20 °C) воздухом через назальную маску (проба с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ)); все образцы назального эпителия получали в теплое время года. Непосредственно после забора клетки смывали в буфер для лизиса LB (Биолабмикс, Россия) и замораживали при -80 °C до момента выделения РНК. Выделение РНК из клеток производили коммерческими наборами для выделения РНК на колонках (Биолабмикс, Россия) согласно протоколу производителя. В процессе выделения проводили обработку образцов ДНКазой (Magen, КНР) для удаления

контаминирующей ДНК. Качество и количество полученной РНК оценивали с помощью флуориметра Qubit 4 (Thermo Fisher Scientific, США). Обратную транскрипцию РНК проводили с помощью набора, содержащего обратную транскриптазу RNAscribe RT (Биолабмикс, Россия) в соответствии с инструкцией производителя.

Оценку экспрессии производили с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на аппарате CFX96 (Bio-Rad, США), используя наборы реагентов, содержащие интеркалирующий краситель EvaGreen (Синтол, Россия). Реакционная смесь включала: 1х ПЦР-буфер, содержащий EvaGreen; MgCl₂ – 2,5 мМ; dNTP – 0,25 мМ; прямой и обратный праймеры – по 0,2 мкМ (табл. 2); Hot Start Taq-полиме-

раза, ингибированная антителами – 1 ЕД, кДНК-матрица – 2 мкл; вода – до 10 мкл. Амплификацию проводили в режиме: 1 цикл – предварительная денатурация – 96 °С/1,5 мин; 45 циклов – денатурация 96 °С/5 сек, отжиг 10 секунд при температуре, указанной в таблице 2, элонгация – 72 °С/10 сек. Образцы амплифицировали в трехкратных повторах для каждого гена. Затем из трех полученных значений пороговых циклов (Ct) вычисляли среднее арифметическое для каждого случая. В качестве референсного гена для нормализации экспрессии таргетных генов PRR использовали *RPL13A*. Величину экспрессии генов выражали как разницу между средними значениями Ct целевого и референсного генов (ΔCt).

Таблица 1

Клиническая характеристика основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n = 30)	Группа контроля (n = 18)	Значимость (p)
Возраст, лет	39,0 [23,0; 50,0]	40,0 [30,0; 49,0]	0,62
Пол (м/ж, n (%))	16 (53,3)/14 (46,7)	7 (38,9)/11 (61,1)	0,33
ИМТ, кг/м ²	26,6 [23,9; 28,4]	25,7 [22,4; 30,9]	0,63
АСТ, баллы	18,0 [14,0; 21,0]	-	-
Неконтролируемая БА, n (%)	21 (70,0)	-	-
Курящие, n (%)	6 (20,0)	5 (27,8)	0,53
Легкое персистирующее течение БА, n (%)	15 (50,0)	-	-
Среднетяжелое персистирующее течение БА, n (%)	8 (26,7)	-	-
Тяжелое персистирующее течение БА, n (%)	7 (23,3)	-	-
ИК, пачка-лет	0,0 [0,0; 0,0]	4,2 [0,0; 7,6]	0,56
Частота ОРВИ	2,0 [2,0; 3,0]	2,0 [2,0; 3,0]	0,87
Аллергический ринит, n (%)	16 (53,3)	8 (44,4)	0,55
ФЖЕЛ, % от должн.	104,0 [92,0; 112,0]	99,5 [94,0; 110,5]	0,99
ОФВ ₁ , % от должн.	94,0 [82,0; 101,0]	92,5 [89,5; 103,5]	0,29
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	79,7 [72,9; 84,0]	81,6 [72,1; 92,5]	0,44
ПОС, % от должн.	87,0 [79,0; 104,0]	95,5 [85,5; 103,0]	0,33
МОС ₇₅ , % от должн.	80,5 [65,0; 94,0]	91,5 [81,5; 103,0]	0,01
МОС ₅₀ , % от должн.	67,0 [52,0; 80,0]	79,0 [65,0 ;92,5]	0,06
МОС ₂₅ , % от должн.	63,5 [49,0; 75,0]	55,0 [45,0; 65,0]	0,36
МОС ₂₅₋₇₅ , % от должн.	69,0 [57,0; 80,0]	74,5 [58,5; 87,0]	0,39
Δ ОФВ ₁ , %, сальбутамол	8,0 [4,0; 16,0]	6,0 [3,0; 14,0]	0,35

Таблица 2

Последовательности праймеров, использованных в ПЦР для анализа экспрессии генов,
с указанием температуры отжига

Ген	Олигонуклеотидные последовательности	Температура отжига, °C
<i>TLR3</i>	FWD 5'-ATCTGTCTCATAATGGCTTGTTCATCTAC-3'	63
	REV 5'-TGAAAACACCCTGGAGAAACTCTT-3'	
<i>TLR7</i>	FWD 5'-TTTTGGAAGAAGACTAAAAATGGTGTT-3'	61
	REV 5'-CAAGGAGTTTGGAAATTAGGATTATGTTA-3'	
<i>TLR8</i>	FWD 5'-CAATCGCCTTGACATTTTGTGGA-3'	63
	REV 5'-GCTTCATTTGGGATGTGCTTCAG-3'	
<i>TLR9</i>	FWD 5'-CGGGTGAAGTGTGGCAGTCC-3'	65
	REV 5'-AGCAGCGAGAGGGCGAAA-3'	
<i>DHX58/LGP2</i>	FWD 5'-GCACACTCCCTCCTGCTCTG-3'	65
	REV 5'-CACTTCTTGCTGGTCCCTCTGG-3'	
<i>IFIH1/MDA5</i>	FWD 5'-TCACAGTGGTTCAGGAGTTATC-3'	60
	REV 5'-TGCATCTGTAATCCAAAATCTTATGAG-3'	
<i>DDX58/RIGI</i>	FWD 5'-GCAAAACAAATCAGAACACAGGAA-3'	61
	REV 5'-TGACATTGCCACATACTCATAAAG-3'	
<i>RPL13A</i>	FWD 5'-CTTTCATCATAGTAAGTGGTTGCTCTTCC-3'	65
	REV 5'-GGTCTTAGTCACTGCCTCCCGA-3'	

Статистические расчеты выполняли в программном пакете Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). Проверка на нормальность распределения с помощью критерия Шапиро-Уилка показала, что данные отклоняются от нормального закона распределения ($p < 0,05$). Данные представлены в формате Me [Q1; Q3] – медиана и межквартильный интервал. Оценку значимости межгрупповых различий для количественных переменных выполняли с помощью критерия Манна-Уитни, поскольку изучаемые переменные отличались по распределению от нормального. Поиск взаимосвязи между количественными переменными проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена ρ . Ассоциации для качественных переменных оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Кратность изменений экспрессии генов рассчитывали в программном обеспечении REST 2009 V2.0.13 (Qiagen GmbH, 2009); оценку статистической значимости различий выполняли с использованием встроенного пермутационного теста рандомизации. В качестве критического уровня значимости (p) принимали значение 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Клетки назального эпителия отличались наиболее высокой экспрессией генов *TLR3*, *DHX58/LGP2* и *IFIH1/MDA5*, тогда как уровни *TLR7*, *TLR8*, *TLR9* и *DDX58/RIGI* были относительно низкими. Уровень *TLR8* также характеризовался наибольшей межинди-

видуальной вариабельностью (рис.).

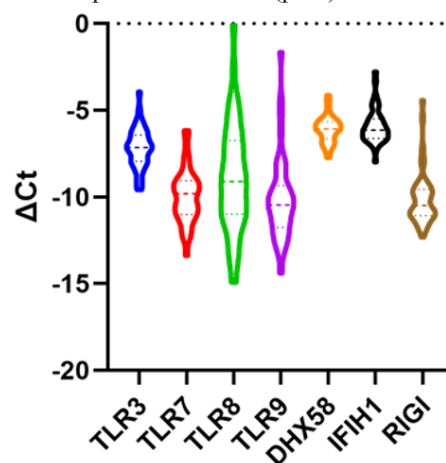


Рис. Скрипичная диаграмма (Violin plot) распределения значений ΔC_t генов PRR. ΔC_t – относительный уровень экспрессии генов, *TLR3*, *TLR7*, *TLR8*, *TLR9*, *DHX58*, *IFIH1*, *RIGI* – исследуемые гены; длина «скрипки» показывает вариабельность значений, ширина контура – плотность распределения данных; длинные штрихи обозначают медиану, короткие пунктирные линии – межквартильный интервал.

Мы не выявили значимых различий в экспрессии генов PRR в назальном эпителии больных БА и лиц контрольной группы ни исходно, ни после назальной пробы с ИГХВ (табл. 3).

Таблица 3

Кратность изменения экспрессии генов PRR на уровне мРНК в назальном эпителии пациентов с БА в сравнении с контрольной группой (исходно и после ИГХВ), раз

Ген	Пациенты основной группы относительно контроля (исходно)	Пациенты основной группы относительно контроля (после ИГХВ)
<i>TLR3</i>	1,13 (p = 0,61)	1,06 (p = 0,76)
<i>TLR7</i>	1,49 (p = 0,22)	1,47 (p = 0,17)
<i>TLR8</i>	1,05 (p = 0,94)	2,12 (p = 0,22)
<i>TLR9</i>	1,07 (p = 0,90)	2,12 (p = 0,14)
<i>DHX58/LGP2</i>	1,00 (p = 0,99)	1,19 (p = 0,48)
<i>IFIH1/MDA5</i>	1,32 (p = 0,17)	1,24 (p = 0,48)
<i>DDX58/RIGI</i>	1,15 (p = 0,68)	1,16 (p = 0,64)

Примечание: Данные отражают кратность изменений экспрессии генов у пациентов с БА относительно показателей группы контроля, принятых за 1.

В группе больных БА и в контрольной группе кратковременное локальное охлаждение не сопровождалось статистически значимым изменением экспрессии изученных PRR (табл. 4).

Таблица 4

Кратность изменений экспрессии генов PRR в ответ на ИГХВ в исследуемых группах, раз

Ген	Пациенты основной группы после ИГХВ	Пациенты контрольной группы после ИГХВ
<i>TLR3</i>	0,79 (p = 0,25)	0,84 (p = 0,47)
<i>TLR7</i>	0,91 (p = 0,74)	0,95 (p = 0,87)
<i>TLR8</i>	1,35 (p = 0,59)	0,67 (p = 0,57)
<i>TLR9</i>	1,32 (p = 0,55)	0,67 (p = 0,41)
<i>DHX58/LGP2</i>	1,26 (p = 0,29)	1,06 (p = 0,69)
<i>IFIH1/MDA5</i>	0,98 (p = 0,89)	1,05 (p = 0,68)
<i>DDX58/RIGI</i>	0,81 (p = 0,51)	0,79 (p = 0,38)

Примечание: данные отражают кратность изменений экспрессии генов после проведения пробы ИГХВ относительно исходного уровня (до пробы), принятого за 1.

Корреляционный анализ исходной экспрессии генов PRR с частотой ОРВИ среди больных БА позволил выявить значимую обратную взаимосвязь для *DHX58/LGP2* и *IFIH1/MDA5*, а среди лиц контрольной

группы – для *TLR9*. Таким образом, большая частота ОРВИ сопровождалась снижением экспрессии данных генов (табл. 5).

Таблица 5

Корреляции экспрессии генов PRR с субъективной оценкой частоты ОРВИ среди исследуемых групп

Ген	Основная группа	Контрольная группа
<i>TLR3</i>	$\rho = 0,008$, p = 0,96	$\rho = 0,46$, p = 0,07
<i>TLR7</i>	$\rho = 0,18$, p = 0,33	$\rho = 0,07$, p = 0,81
<i>TLR8</i>	$\rho = -0,02$, p = 0,94	$\rho = -0,29$, p = 0,26
<i>TLR9</i>	$\rho = 0,12$, p = 0,50	$\rho = -0,62$, p = 0,008
<i>DHX58/LGP2</i>	$\rho = -0,45$, p = 0,01	$\rho = 0,27$, p = 0,30
<i>IFIH1/MDA5</i>	$\rho = -0,42$, p = 0,02	$\rho = 0,19$, p = 0,46
<i>DDX58/RIGI</i>	$\rho = -0,12$, p = 0,51	$\rho = 0,20$, p = 0,43

Анализ общей выборки обследованных лиц не выявил статистически значимой взаимосвязи экспрессии генов PRR с уровнем контроля БА (согласно баллам

опросника АСТ) и наличием аллергического ринита (табл. 6).

Таблица 6

Кратность изменения экспрессии генов PRR у больных БА с неконтролируемым течением заболевания, а также у лиц с аллергическим ринитом (в общей выборке), раз

Ген	Отсутствие контроля vs полный/частичный контроль	Аллергический ринит vs нет ринита
<i>TLR3</i>	0,52 (p = 0,08)	0,98 (p = 0,95)
<i>TLR7</i>	0,65 (p = 0,35)	0,80 (p = 0,47)
<i>TLR8</i>	4,36 (p = 0,14)	1,37 (p = 0,62)
<i>TLR9</i>	1,03 (p = 0,97)	1,26 (p = 0,65)
<i>DHX58/LGP2</i>	0,71 (p = 0,18)	1,07 (p = 0,67)
<i>IFIH1/MDA5</i>	1,18 (p = 0,60)	1,07 (p = 0,76)
<i>DDX58/RIGI</i>	1,22 (p = 0,73)	1,91 (p = 0,76)

Примечание: данные отражают кратность изменений экспрессии генов у больных с неконтролируемой БА (второй столбец) и аллергическим ринитом (третий столбец) относительно уровня экспрессии генов у пациентов с полным и частичным контролем БА или без ринита соответственно, принятых за 1.

В ходе проведенного исследования не было обнаружено выраженных изменений спектра рецепторов PRR в назальном эпителии у пациентов с БА. При этом наиболее экспрессированными оказались гены *TLR3*, *DHX58/LGP2* и *IFIH1/MDA5*, что позволяет рассматривать их как ключевые компоненты базового профиля данной системы. Особенностью изученных показателей также явилась их относительная стабильность и слабая зависимость от различных клинико-anamnestических факторов. Несмотря на классические экспериментальные данные о негативном влиянии Th2-цитокинов на экспрессию PRR [17], в реальных клинических условиях у больных БА часто не выявляется количественных изменений уровней данных рецепторов, однако нарушенной оказывается их функциональная активность, в частности, способность активировать интерфероновый ответ. Так, J. Zhu et al. установили сниженную выработку IFN- α/β у больных БА, при этом дефицита экспрессии PRR не отмечалось [18], а K.S. Parsons et al. также отмечали значимые нарушения сигналинга PRR при сохранной экспрессии *TLR3* и *IFIH1/MDA5* [19], что указывает на ключевую роль дисфункции внутриклеточных каскадов передачи сигнала, а не на дефицит самих рецепторов.

Исследуя возможное влияние триггерных факторов окружающей среды, мы не выявили эффекта кратковременного локального охлаждения на экспрессию PRR, что может свидетельствовать об относительной устойчивости базового PRR-профиля назального эпителия к однократному холодовому стимулу, однако не исключает изменений на уровне белковой экспрессии, пострецепторного сигналинга и интерферонового ответа. Имеющиеся в современной литературе единич-

ные исследования по данному вопросу указывают, что экспрессия *TLR4* на уровне белка на моноцитах *in vitro* увеличивается при снижении температуры [20], а данные, полученные T. Teng et al., свидетельствуют, что хронический холодовой стресс *in vivo* также приводит к компенсаторному росту экспрессии *TLR4* с последующей активацией провоспалительных путей [21]. В отношении влияния общего или локального охлаждения на другие PRR данных в доступных литературных источниках не обнаружено.

Наконец, в результате работы нами была выявлена ассоциация между экспрессией PRR и частотой случаев респираторных инфекций: назальная экспрессия цитозольных сенсоров, кодируемых *DHX58/LGP2* и *IFIH1/MDA5*, была достоверно снижена у лиц с БА, сообщавших о повышенной частоте ОРВИ. Данное наблюдение согласуется с данными I.T. Lamborn et al., которые показали негативное влияние мутации гена *IFIH1/MDA5*, вызывающей потерю функции рецептора *MDA5*, на заболеваемость риновирусной инфекцией и тяжесть ее клинического течения [22]. В то же время, белок *LGP2*, несмотря на отсутствие собственного сигнального домена, выполняет важнейшую регуляторную функцию и облегчает распознавание вирусной РНК рецепторами *MDA5* и *RIG-I*, выступая в роли синергического фактора [23], что также косвенно подтверждает выявленную взаимосвязь. При этом у лиц контрольной группы значимая ассоциация с частотой ОРВИ была найдена для *TLR9*. Известно, что недостаточность *TLR9*-зависимого ответа может повышать восприимчивость к вирусным инфекциям: в экспериментальной модели мутация *Tlr9* у мышей сопровождалась высокой восприимчивостью к

цитомегаловирусу и нарушением продукции IFN- α/β [24]. Несмотря на то, что большинство возбудителей ОРВИ относят к РНК-содержащим вирусам, которые не распознаются TLR9 напрямую, данный рецептор может активироваться вторично через молекулы DAMP (damage-associated molecular pattern – молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением), в том числе митохондриальной и ядерной ДНК. Таким образом, изолированный или сочетанный дефицит экспрессии *DHX58/LGP2* и *IFIH1/MDA5* может снижать эффективность раннего распознавания РНК-содержащих вирусов, в то время как снижение уровня TLR9 ограничивает опосредованный через DAMP сигнальный каскад; в совокупности эти механизмы замедляют запуск продукции интерферонов, повышая предрасположенность к частым ОРВИ.

Ограничения данного исследования обусловлены его пилотным характером и отсутствием поправки на множественные сравнения, в связи с чем выявленные ассоциации носят поисковый характер. Кроме того, оценка частоты ОРВИ основывалась на анамнестических данных и потому может быть неточной, а полученная ассоциация экспрессии генов PRR с частотой ОРВИ не доказывает причинной роли снижения PRR в предрасположенности к респираторным инфекциям. Анализ был ограничен уровнем мРНК и не включал оценку белковой экспрессии PRR или функционального интерферонового ответа после вирусной стимуляции. Наконец, мы изучали эффект только краткосрочного локального охлаждения, хотя и высокой интенсивности; необходимо учитывать, что систематическое длительное воздействие низкой температуры может иметь иное влияние на экспрессию генов PRR.

Выводы

В проведенном исследовании не выявлено особенностей экспрессии изученных вирус-распознающих

генов PRR в назальном эпителии больных БА ни исходно, ни после кратковременного локального охлаждения слизистой оболочки носа, что указывает на относительную сохранность транскрипционного PRR-профиля назального эпителия при данном заболевании. Проведенное холодное воздействие не сопровождалось статистически значимым изменением экспрессии исследованных PRR. Таким образом, полученные данные не поддерживают гипотезу о том, что повышение восприимчивости к ОРВИ на фоне охлаждения может быть объяснено непосредственным быстрым снижением экспрессии генов PRR в назальном эпителии. Более высокая частота эпизодов ОРВИ у пациентов с БА была ассоциирована со снижением базальной экспрессии генов *DHX58/LGP2* и *IFIH1/MDA5*, а среди лиц группы контроля – со снижением экспрессии *TLR9*, что может указывать на роль индивидуальных особенностей транскрипционной активности соответствующих рецепторов в формировании предрасположенности к ОРВИ. Полученные результаты требуют дальнейшего подтверждения в расширенных исследованиях с оценкой белковой экспрессии PRR, пострецепторного сигналинга и интерферонового ответа.

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

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 1026041700032-4)

Funding Sources

The study was carried out under the State Assignment (No. 1026041700032-4)

ЛИТЕРАТУРА

1. Du X., Yang M. Unraveling the mechanisms of virus-induced asthma exacerbation: epithelial injury, immune dysregulation, and novel interventions // Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med. 2025. Vol.3, №3. P.164–181. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2025.08.003>
2. Soremekun S., Heaney L.G., Skinner D., Bulathsinghala L., Carter V., Chaudhry I., Hosseini N., Eleangovan N., Murray R., Tran T.N., Emmanuel B., Garcia Gil E., Menzies-Gow A., Peters M., Lugogo N., Jones R., Price D.B. Asthma exacerbations are associated with a decline in lung function: a longitudinal population-based study // Thorax. 2023. Vol.78, №7. P.643–652. <https://doi.org/10.1136/thorax-2021-217032>
3. Nguyen V.T., Roth K., Engelhardt E., Pearlstein A., Davita T.R., Grayson M.H. The usual suspects: respiratory syncytial virus and rhinovirus drive asthma development and exacerbation // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2025. Vol.135, №3. P.261–267. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2025.04.013>
4. Saraya T., Kurai D., Ishii H., Ito A., Sasaki Y., Niwa S., Kiyota N., Tsukagoshi H., Kozawa K., Goto H., Takizawa H. Epidemiology of virus-induced asthma exacerbations: with special reference to the role of human rhinovirus // Front. Microbiol. 2014. Vol.5. Article number:226. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00226>
5. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity // Cell. 2006. Vol.124, №4. P.783–801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>
6. Chen R., Zou J., Chen J., Zhong X., Kang R., Tang D. Pattern recognition receptors: function, regulation and therapeutic potential // Sig. Transduct. Target. Ther. 2025. Vol.10. Article number:216. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02264-1>
7. Wenger M., Grosse-Kathoefer S., Kraiem A., Pelamatti E., Nunes N., Pointner L., Aglas L. When the allergy alarm bells toll: the role of Toll-like receptors in allergic diseases and treatment // Front. Mol. Biosci. 2023. Vol.10. Article number:1204025. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1204025>

8. Le Goffic R., Balloy V., Lagranderie M., Alexopoulou L., Escriou N., Flavell R., Chignard M., Si-Tahar M. Detrimental contribution of the Toll-like receptor (TLR)3 to influenza A virus-induced acute pneumonia // *PLoS Pathog.* 2006. Vol.2, №6. Article number:e53. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0020053>
9. Miles M.A., Liong S., Liong F., Coward-Smith M., Trollope G.S., Oseghale O., Erlich J.R., Brooks R.D., Logan J.M., Hickey S., Wang H., Bozinovski S., O'Leary J.J., Brooks D.A., Selemidis S. TLR7 promotes chronic airway disease in RSV-infected mice // *Front. Immunol.* 2023. Vol.14. Article number:1240552. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1240552>
10. Kim H.J., Kim H., Lee J.H., Hwangbo C. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging // *Immun. Ageing.* 2023. Vol.20, №1. Article number:67. <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00383-3>
11. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Wark P.A., Bartlett N.W., Keadze T., Mallia P., Stanciu L.A., Parker H.L., Slater L., Lewis-Antes A., Kon O.M., Holgate S.T., Davies D.E., Kolenko S.V., Papi A., Johnston S.L. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations // *Nat. Med.* 2006. Vol.12, №9. P.1023–1026. <https://doi.org/10.1038/nm1462>
12. Beeh K.M., Kannies F., Wagner F., Schilder C., Naudts I., Hammann-Haenni A., Willers J., Stocker H., Mueller P., Bachmann M.F., Renner W.A. The novel TLR-9 agonist QbG10 shows clinical efficacy in persistent allergic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013. Vol.131, №3. P.866–874. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1561>
13. Hatchwell L., Collison A., Girkin J., Parsons K., Li J., Zhang J., Phipps S., Knight D., Bartlett N.W., Johnston S.L., Foster P.S., Wark P.A., Mattes J. Toll-like receptor 7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia // *Thorax.* 2015. Vol.70, №9. P.854–861. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205465>
14. Radzikowska U., Eljaszewicz A., Tan G., Stocker N., Heider A., Westermann P., Steiner S., Dreher A., Wawrzyniak P., Rückert B., Rodriguez-Coira J., Zhakparov D., Huang M., Jakiela B., Sanak M., Moniuszko M., O'Mahony L., Jutel M., Keadze T., Jackson D.J., Edwards M.R., Thiel V., Johnston S.L., Akdis C.A., Sokolowska M. Rhinovirus-induced epithelial RIG-I inflammasome suppresses antiviral immunity and promotes inflammation in asthma and COVID-19 // *Nat. Commun.* 2023. Vol.14. Article number:2329. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37470-4>
15. Huang D., Taha M.S., Nocera A.L., Workman A.D., Amiji M.M., Bleier B.S. Cold exposure impairs extracellular vesicle swarm-mediated nasal antiviral immunity // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023. Vol.151, №2. P.509–525.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.09.037>
16. Vialard F., Olivier M. Thermoneutrality and immunity: how does cold stress affect disease? // *Front. Immunol.* 2020. Vol.11. Article number:588387. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.588387>
17. Contoli M., Ito K., Padovani A., Poletti D., Marku B., Edwards M.R., Stanciu L.A., Gnesini G., Pastore A., Spanevello A., Morelli P., Johnston S.L., Caramori G., Papi A. Th2 cytokines impair innate immune responses to rhinovirus in respiratory epithelial cells // *Allergy.* 2015. Vol.70, №8. P.910–920. <https://doi.org/10.1111/all.12627>
18. Zhu J., Message S.D., Mallia P., Keadze T., Contoli M., Ward C.K., Barnathan E.S., Mascelli M.A., Kon O.M., Papi A., Stanciu L.A., Edwards M.R., Jeffery P.K., Johnston S.L. Bronchial mucosal IFN- α/β and pattern recognition receptor expression in patients with experimental rhinovirus-induced asthma exacerbations // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol.143, №1. P.114–125. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.003>
19. Parsons K.S., Hsu A.C., Wark P.A. TLR3 and MDA5 signalling, although not expression, is impaired in asthmatic epithelial cells in response to rhinovirus infection // *Clin. Exp. Allergy.* 2014. Vol.44, №1. P.91–101. <https://doi.org/10.1111/cea.12218>
20. Lundeland B., Gundersen Y., Opstad P.K., Thrane I., Zhang Y., Olaussen R.W., Vaagenes P. One week of multifactorial high-stress military ranger training affects Gram-negative signalling // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2012. Vol.72, №7. P.547–554. <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.705017>
21. Teng T., Yang H., Xu T., Sun G., Song X., Bai G., Shi B. Activation of inflammatory networks in the lungs caused by chronic cold stress is moderately attenuated by glucose supplementation // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol.23, №18. Article number:10697. <https://doi.org/10.3390/ijms231810697>
22. Lamborn I.T., Jing H., Zhang Y., Drutman S.B., Abbott J.K., Munir S., Bade S., Murdock H.M., Santos C.P., Brock L.G., Masutani E., Fordjour E.Y., McElwee J.J., Hughes J.D., Nichols D.P., Belkadi A., Oler A.J., Happel C.S., Matthews H.F., Abel L., Collins P.L., Subbarao K., Gelfand E.W., Ciancanelli M.J., Casanova J.L., Su H.C. Recurrent rhinovirus infections in a child with inherited MDA5 deficiency // *J. Exp. Med.* 2017. Vol.214, №7. P.1949–1972. <https://doi.org/10.1084/jem.20161759>
23. Satoh T., Kato H., Kumagai Y., Yoneyama M., Sato S., Matsushita K., Tsujimura T., Fujita T., Akira S., Takeuchi O. LGP2 is a positive regulator of RIG-I and MDA5-mediated antiviral responses // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol.107, №4. P.1512–1517. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912986107>
24. Tabeta K., Georgel P., Janssen E., Du X., Hoebe K., Crozat K., Mudd S., Shamel L., Sovath S., Goode J., Alexopoulou L., Flavell R.A., Beutler B. Toll-like receptors 9 and 3 as essential components of innate immune defense against mouse cytomegalovirus infection // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol.101, №10. P.3516–3521. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400525101>
25. Kim J., Yuan Y., Agaronyan K., Zhao A., Wang V.D., Gau D., Toosi N., Gupta G., Essayas H., Kaminski A., McGovern J., Yu S., Woo S., Lee C.J., Gandhi S., Saber T., Saleh T., Hu B., Sun Y., Ishikawa G., Bain W., Evankovich J., Chen L., Yun H., Herzog E.L., Dela Cruz C.S., Ryu C., Sharma L. Damage sensing through TLR9 regulates inflammatory and antiviral responses during influenza infection // *Mucosal Immunol.* 2025. Vol.18, №3. P.537–548. <https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2025.01.008>

REFERENCES

1. Du X., Yang M. Unraveling the mechanisms of virus-induced asthma exacerbation: epithelial injury, immune dysregulation, and novel interventions. *Chin. Med. J. Pulm. Crit. Care Med.* 2025; 164–181. <https://doi.org/10.1016/j.pccm.2025.08.003>
2. Soremekun S., Heaney L.G., Skinner D., Bulathsinhala L., Carter V., Chaudhry I., Hosseini N., Eleangovan N., Murray R., Tran T.N., Emmanuel B., Garcia Gil E., Menzies-Gow A., Peters M., Lugogo N., Jones R., Price D.B. Asthma exacerbations are associated with a decline in lung function: a longitudinal population-based study. *Thorax* 2023; 78(7):643–652. <https://doi.org/10.1136/thorax-2021-217032>

3. Nguyen V.T., Roth K., Engelhardt E., Pearlstein A., Davita T.R., Grayson M.H. The usual suspects: Respiratory syncytial virus and rhinovirus drive asthma development and exacerbation. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2025; 135(3):261–267. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2025.04.013>
4. Saraya T., Kurai D., Ishii H., Ito A., Sasaki Y., Niwa S., Kiyota N., Tsukagoshi H., Kozawa K., Goto H., Takizawa H. Epidemiology of virus-induced asthma exacerbations: with special reference to the role of human rhinovirus. *Front. Microbiol.* 2014; 5:226. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00226>
5. Akira S., Uematsu S., Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 2006; 124(4):783–801. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.015>
6. Chen R., Zou J., Chen J., Zhong X., Kang R., Tang D. Pattern recognition receptors: function, regulation and therapeutic potential. *Sig. Transduct. Target. Ther.* 2025; 10:216. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02264-1>
7. Wenger M., Grosse-Kathoefer S., Kraiem A., Pelamatti E., Nunes N., Pointner L., Aglas L. When the allergy alarm bells toll: the role of Toll-like receptors in allergic diseases and treatment. *Front. Mol. Biosci.* 2023; 10:1204025. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2023.1204025>
8. Le Goffic R., Balloy V., Lagranderie M., Alexopoulou L., Escriu N., Flavell R., Chignard M., Si-Tahar M. Detrimental contribution of the Toll-like receptor (TLR)3 to influenza A virus-induced acute pneumonia. *PLoS Pathog.* 2006; 2(6):e53. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0020053>
9. Miles M.A., Liong S., Liong F., Coward-Smith M., Trollope G.S., Oseghale O., Erlich J.R., Brooks R.D., Logan J.M., Hickey S., Wang H., Bozinovski S., O'Leary J.J., Brooks D.A., Selemidis S. TLR7 promotes chronic airway disease in RSV-infected mice. *Front. Immunol.* 2023; 14:1240552. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1240552>
10. Kim H.J., Kim H., Lee J.H., Hwangbo C. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging. *Immun. Ageing* 2023; 20(1):67. <https://doi.org/10.1186/s12979-023-00383-3>
11. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Wark P.A., Bartlett N.W., Keadze T., Mallia P., Stanciu L.A., Parker H.L., Slater L., Lewis-Antes A., Kon O.M., Holgate S.T., Davies D.E., Kolenko S.V., Papi A., Johnston S.L. Role of deficient type III interferon-lambda production in asthma exacerbations. *Nat. Med.* 2006; 12(9):1023–1026. <https://doi.org/10.1038/nm1462>
12. Beeh K.M., Kanniss F., Wagner F., Schilder C., Naudts I., Hammann-Haenni A., Willers J., Stocker H., Mueller P., Bachmann M.F., Renner W.A. The novel TLR-9 agonist QbG10 shows clinical efficacy in persistent allergic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131(3):866–874. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.12.1561>
13. Hatchwell L., Collison A., Girkin J., Parsons K., Li J., Zhang J., Phipps S., Knight D., Bartlett N.W., Johnston S.L., Foster P.S., Wark P.A., Mattes J. Toll-like receptor 7 governs interferon and inflammatory responses to rhinovirus and is suppressed by IL-5-induced lung eosinophilia. *Thorax* 2015; 70(9):854–861. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-205465>
14. Radzikowska U., Eljaszewicz A., Tan G., Stocker N., Heider A., Westermann P., Steiner S., Dreher A., Wawrzyniak P., Rückert B., Rodriguez-Coira J., Zhakparov D., Huang M., Jakiela B., Sanak M., Moniuszko M., O'Mahony L., Jutel M., Keadze T., Jackson D.J., Edwards M.R., Thiel V., Johnston S.L., Akdis C.A., Sokolowska M. Rhinovirus-induced epithelial RIG-I inflammasome suppresses antiviral immunity and promotes inflammation in asthma and COVID-19. *Nat. Commun.* 2023; 14:2329. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-37470-4>
15. Huang D., Taha M.S., Nocera A.L., Workman A.D., Amiji M.M., Bleier B.S. Cold exposure impairs extracellular vesicle swarm-mediated nasal antiviral immunity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023; 151(2):509–525.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.09.037>
16. Vialard F., Olivier M. Thermoneutrality and immunity: how does cold stress affect disease? *Front. Immunol.* 2020; 11:588387. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.588387>
17. Contoli M., Ito K., Padovani A., Poletti D., Marku B., Edwards M.R., Stanciu L.A., Gnesini G., Pastore A., Spanevello A., Morelli P., Johnston S.L., Caramori G., Papi A. Th2 cytokines impair innate immune responses to rhinovirus in respiratory epithelial cells. *Allergy* 2015; 70(8):910–920. <https://doi.org/10.1111/all.12627>
18. Zhu J., Message S.D., Mallia P., Keadze T., Contoli M., Ward C.K., Barnathan E.S., Mascelli M.A., Kon O.M., Papi A., Stanciu L.A., Edwards M.R., Jeffery P.K., Johnston S.L. Bronchial mucosal IFN- α/β and pattern recognition receptor expression in patients with experimental rhinovirus-induced asthma exacerbations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019; 143(1):114–125. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.003>
19. Parsons K.S., Hsu A.C., Wark P.A. TLR3 and MDA5 signalling, although not expression, is impaired in asthmatic epithelial cells in response to rhinovirus infection. *Clin. Exp. Allergy* 2014; 44(1):91–101. <https://doi.org/10.1111/cea.12218>
20. Lundeland B., Gundersen Y., Opstad P.K., Thrane I., Zhang Y., Olaussen R.W., Vaagenes P. One week of multifactorial high-stress military ranger training affects Gram-negative signalling. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 2012; 72(7):547–554. <https://doi.org/10.3109/00365513.2012.705017>
21. Teng T., Yang H., Xu T., Sun G., Song X., Bai G., Shi B. Activation of inflammatory networks in the lungs caused by chronic cold stress is moderately attenuated by glucose supplementation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23(18):10697. <https://doi.org/10.3390/ijms231810697>
22. Lamborn I.T., Jing H., Zhang Y., Drutman S.B., Abbott J.K., Munir S., Bade S., Murdock H.M., Santos C.P., Brock L.G., Masutani E., Fordjour E.Y., McElwee J.J., Hughes J.D., Nichols D.P., Belkadi A., Oler A.J., Happel C.S., Matthews H.F., Abel L., Collins P.L., Subbarao K., Gelfand E.W., Ciancanelli M.J., Casanova J.L., Su H.C. Recurrent rhinovirus infections in a child with inherited MDA5 deficiency. *J. Exp. Med.* 2017; 214(7):1949–1972. <https://doi.org/10.1084/jem.20161759>
23. Satoh T., Kato H., Kumagai Y., Yoneyama M., Sato S., Matsushita K., Tsujimura T., Fujita T., Akira S., Takeuchi O. LGP2 is a positive regulator of RIG-I- and MDA5-mediated antiviral responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010; 107(4):1512–1517. <https://doi.org/10.1073/pnas.0912986107>
24. Tabeta K., Georgel P., Janssen E., Du X., Hoebe K., Crozat K., Mudd S., Shamel L., Sovath S., Goode J., Alexopoulou L., Flavell R.A., Beutler B. Toll-like receptors 9 and 3 as essential components of innate immune defense against mouse cytomegalovirus

infection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2004; 101(10):3516–3521. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400525101>

25. Kim J., Yuan Y., Agaronyan K., Zhao A., Wang V.D., Gau D., Toosi N., Gupta G., Essayas H., Kaminski A., McGovern J., Yu S., Woo S., Lee C.J., Gandhi S., Saber T., Saleh T., Hu B., Sun Y., Ishikawa G., Bain W., Evankovich J., Chen L., Yun H., Herzog E.L., Dela Cruz C.S., Ryu C., Sharma L. Damage sensing through TLR9 regulates inflammatory and antiviral responses during influenza infection. *Mucosal Immunol.* 2025; 18(3):537–548. <https://doi.org/10.1016/j.mucimm.2025.01.008>

Информация об авторах:

Ивана Юрьевна Сугайло, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: ivanka_888@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

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

Олеся Олеговна Некрасова, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория механизмов вирус-ассоциированных патологий развития, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy_voxy_on@mail.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

Виктор Павлович Колосов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: kolosov@amur.ru

Author information:

Ivana Yu. Sugaylo, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: ivanka_888@mail.ru

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

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

Olesya O. Nekrasova, MD, PhD (Med.), Senior Staff Scientist, Laboratory of Mechanisms of Virus-Associated Developmental Pathologies, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@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

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

Поступила 02.07.2026
Принята к печати 10.08.2026

Received July 02, 2026
Accepted August 10, 2026