

УДК (616.248+612.225)616-001.19:(616.233:611-018.1/7)616-002

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-21-31

КЛЕТОЧНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ПРОФИЛЬ ЦИТОКИНОВ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.Б.Пирогов, Д.Е.Наумов, Д.А.Гассан, Е.Ю.Афанасьева, О.О.Котова, Е.Г.Шелудько, Е.В.Ушакова,
А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман

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

РЕЗЮМЕ. Цель. Изучение взаимосвязи структуры воспалительно-клеточного паттерна и профиля цитокинов дыхательных путей с характером их изменений в ответ на острое холодное воздействие при бронхиальной астме (БА). **Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 42 больных, наблюдавшихся с диагнозом персистирующей БА легкой и среднетяжелой формы. Все больные получали лечение ингаляционными глюкокортикостероидами. Комплексное исследование включало оценку контроля астмы, функции внешнего дыхания до и после проведения 3-минутной пробы изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ), анализ индуцированной и спонтанно продуцируемой мокроты с определением цитоза, клеточного состава и концентрации IL-1b, IL-8, TNF α , IL-13, IL-18, IL-5, IL-10 исходно и после пробы ИГХВ. **Результаты.** По результатам ответа на пробу ИГХВ больные были распределены в две группы: 1 группа (n=20) с отсутствием реакции на ИГХВ, 2 группа (n=22) с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП) ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ ИГХВ}} = -4,2 \pm 1,2$ и $-15,3 \pm 1,7\%$, соответственно, $p > 0,001$). Больные были сопоставимы по уровню контроля астмы (АСТ $19,6 \pm 1,4$ и $19,1 \pm 1,3$ баллов, соответственно, $p > 0,05$) и функции внешнего дыхания (ОФВ $_1$ $94,1 \pm 3,1$ и $101,2 \pm 3,9\%$ долж., соответственно, $p > 0,05$). При анализе цитограмм мокроты больные обеих групп характеризовались смешанным паттерном бронхиального воспаления с многочисленным пулом эозинофилов ($4,65 \pm 1,49$ и $7,0 \pm 2,0\%$, соответственно, $p > 0,05$) и нейтрофилов ($57,0 \pm 2,18$ и $52,2 \pm 2,96\%$, соответственно, $p > 0,05$). В ответ на пробу ИГХВ во 2 группе наблюдалось увеличение цитоза (на $0,04 \pm 0,21$ и $0,94 \pm 0,23$ клеток/мкл, соответственно, $p < 0,01$), в обеих группах снижалось число клеток бронхиального эпителия (на $2,94 \pm 1,27$ и $2,76 \pm 1,44\%$, соответственно, $p > 0,05$). У больных 2 группы найдена тесная связь между базовым содержанием эпителиоцитов мокроты и ОФВ $_1$ /ЖЕЛ ($r = -0,57$; $p = 0,009$); СОС $_{25-75}$ ($r = -0,47$; $p = 0,048$), а также между числом макрофагов и нейтрофилов ($r = -0,86$; $p = 0,000001$), свидетельствующая о доминирующей роли нейтрофилов в реализации ХГДП. Под влиянием холодного триггера во 2 группе, по отношению к первой, регистрировалось значимое повышение уровня TNF α , концентраций IL-1b и IL-8. В общей группе больных выявлена тесная корреляция между уровнем контроля болезни (АСТ) и изменениями в концентрации IL-1b после пробы ИГХВ ($r = -0,34$; $p = 0,043$), а также между исходной концентрацией TNF α в мокроте больных и выраженностью бронхоконстрикторной реакции на вдыхание холодного воздуха ($r = 0,35$; $p = 0,036$). **Заключение.** Высказано предположение о нейтрофильном пуле бронхов больных с ХГДП как критическом факторе развития дисбаланса в системе регулирующих бронхоспазм цитокинов Th2 и Th1 типов. В качестве дополнительного фактора стимуляции Th1 профиля цитокинов рассмотрены бронхиальные эпителиоциты, уменьшение количества которых обусловлено деструкцией, опосредующей высвобождение из клеток провоспалительных медиаторов.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодная гиперреактивность дыхательных путей, эозинофильный воспалительно-клеточный паттерн, нейтрофилы, цитокины, клетки бронхиального эпителия.

Контактная информация

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Для цитирования:

Пирогов А.Б., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Афанасьева Е.Ю., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Ушакова Е.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Клеточное воспаление и профиль цитокинов бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып. 75. С. 21-31. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-21-31

For citation:

Pirogov A.B., Naumov D.E., Gassan D.A., Afanaseva E.Yu., Kotova O.O., Sheludko E.G., Ushakova E.V., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Cellular inflammation and the profile of bronchial cytokines in patients with bronchial asthma with cold airway hyperresponsiveness. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ*=Bulletin Physiology and Pathology of Respiration 2020; (75):21-31 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-21-31

CELLULAR INFLAMMATION AND THE PROFILE OF BRONCHIAL CYTOKINES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH COLD AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

A.B.Pirogov, D.E.Naumov, D.A.Gassan, E.Yu.Afanaseva, O.O.Kotova, E.G.Sheludko, E.V.Ushakova,
A.G.Prikhodko, J.M.Perelman

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

SUMMARY. Aim. To study the relationship between the structure of the inflammatory-cell pattern and the profile of respiratory cytokines with the nature of their changes in response to acute cold exposure in asthma. **Materials and methods.** 42 patients with a diagnosis of persistent mild-to-moderate asthma were observed. All patients were treated with inhaled glucocorticosteroids. The comprehensive study included the assessment of asthma control, lung function before and after a 3-minute test of isocapnic hyperventilation with cold (-20°C) air (IHCA), the analysis of induced and spontaneously produced sputum with determination of cytosis, cell composition and concentration of IL-1b, IL-8, TNF α , IL-13, IL-18, IL-5, IL-10 initially and after the IHCA test. **Results.** According to the results of the response to the IHCA, the patients were divided into two groups: the 1st group ($n=20$) was with no reaction to IHCA, the 2nd group ($n=22$) with cold airway hyperresponsiveness (CAHR) ($\Delta\text{FEV}_1 = -4.2 \pm 1.2$ and $-15.3 \pm 1.7\%$, respectively, $p=0.001$). The patients were comparable in terms of asthma control (ACT 19.6 ± 1.4 and 19.1 ± 1.3 points, respectively, $p>0.05$) and lung function (FEV_1 94.1 ± 3.1 and $101.2 \pm 3.9\%$ pred., respectively, $p>0.05$). When analyzing sputum cytograms, the patients of both groups were characterized by a mixed pattern of bronchial inflammation with a large pool of eosinophils (4.65 ± 1.49 and $7.0 \pm 2.0\%$, respectively, $p>0.05$) and neutrophils (57.0 ± 2.18 and $52.2 \pm 2.96\%$, respectively, $p>0.05$). In response to the IHCA, an increase in cytosis was observed in the 2nd group (by 0.04 ± 0.21 and 0.94 ± 0.23 cells/mL, respectively, $p<0.01$), and the number of bronchial epithelial cells decreased in both groups (by 2.94 ± 1.27 and $2.76 \pm 1.44\%$, respectively, $p>0.05$). In patients of the 2nd group, a close relationship was found between the baseline content of sputum epithelial cells and FEV_1/FVC ($r=-0.57$; $p=0.009$); MEF_{25-75} ($r=-0.47$; $p=0.048$), as well as between the number of macrophages and neutrophils ($r=-0.86$; $p=0.000001$), which indicated the dominant role of neutrophils in the implementation of CAHR. Under the influence of the cold trigger, a significant increase in TNF α levels, IL-1b and IL-8 concentrations were registered in group 2 in comparison to the 1st group. In the general group of patients, a close correlation was found between the level of asthma control (ACT) and changes in the IL-1b concentration after the IHCA ($r=-0.34$; $p=0.043$), as well as between the initial concentration of TNF α in the sputum of patients and the severity of the bronchoconstrictor reaction to inhaled cold air ($r=0.35$; $p=0.036$). **Conclusion.** It is suggested that the neutrophil pool of the bronchi of patients with CAHR is a critical factor in the development of an imbalance in the system of Th2 and Th1 types of cytokines regulating bronchospasm. Bronchial epithelial cells were considered as an additional factor for stimulating the Th1 profile of cytokines. The decrease in the number of these cells is caused by destruction mediating the release of proinflammatory mediators from the cells.

Key words: bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, eosinophilic inflammatory cell pattern, neutrophils, cytokines, bronchial epithelial cells.

Каскад свободнорадикальных реакций, формирующийся при оксидативном стрессе при бронхиальной астме (БА) приводит к окислительному повреждению всех жизненно важных молекул – белков, липидов, нуклеиновых кислот, обуславливает нарушение структуры и функции биомембран, деструкцию паренхимы респираторного тракта [1, 2]. Провоспалительные эффекты оксидантов связаны со способностью модифицировать активность нуклеарного фактора карра В (NF-kB) – одного из главных транскрипционных факторов, отвечающих за адаптивные реакции клеток и ассоциированного с активностью воспаления при астме [3, 4].

Хроническое воспаление и бронхиальная гиперреактивность, развивающиеся при БА, могут быть спровоцированы влиянием различных триггеров – индукторов генерации активных форм кислорода и других медиаторов клеточного окисления, выступающих в качестве сигнальных молекул, регулирующих активность NF-kB и экспрессию провоспалительных цито-

кинов [3, 4]. Установлено, что воздействие на дыхательную систему больных БА низких температур атмосферного воздуха с формированием гиперреактивности бронхов на холодовой триггер, сопровождается увеличением концентрации в индуцированной мокроте (ИМ) пациентов IL-10, IL-5 и IL-1b [5]. Данное обстоятельство согласуется с концепцией антагонистических и синергических взаимоотношений в патогенезе БА цитокинов Th2 и Th1 типов. Ранее было показано влияние на Th2-ответ специфичного для астмы транскрипционного фактора GATA-3, который участвует в индукции экспрессии Th2-цитокинов, дифференцировке CD4 T-клеток в клетки Th2 типа, ингибировании Th1-специфичных факторов, опосредуя такие компоненты клинического течения болезни, как гиперреактивность и ремоделирование бронхов [4, 6, 7]. При этом не отрицается участие в аллергическом воспалении дыхательных путей NF-kB-зависимых Th1-цитокинов, что подтверждается резким увеличением связывающей активности NF-kB у больных БА

[4]. Следует принять во внимание тот факт, что у астматиков с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП), в низкотемпературные сезоны года снижение противовирусного иммунитета, отчасти связанное с активацией NF- κ B и экспрессией генов провоспалительных цитокинов, может служить причиной персистенции инфекции в дыхательных путях и рассматриваться как один из независимых механизмов неконтролируемого течения болезни [4].

Несмотря на проводимые в течение десятилетий исследования за рубежом и в России, проблема эндогенной регуляции воспаления, хемотаксиса, пролиферации, дифференцировки, апоптоза и функционирования моноцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, поддержания нарушенного гомеостаза и иммунитета при БА в настоящий момент не утратила своей значимости. Остаётся открытым вопрос о соотношении статусов клеточного и гуморального воспаления у пациентов БА с гиперреактивностью бронхов на холодовой триггер.

Целью настоящей работы явилась оценка взаимосвязи динамических изменений структуры бронхиального клеточного воспаления и профиля цитокинов у больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой стимул.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное обследование 42 больных (средний возраст $38,5 \pm 2,8$ лет) с ранее установленным диагнозом персистирующей БА легкой и среднетяжелой формы, согласно критериям GINA [8].

В исследование включались лица обоего пола в возрасте до 60 лет с объемом форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) более 70% от должного значения при базовом спирометрическом исследовании, получавшие терапию ингаляционными глюкокортикостероидами в суточной дозе <1000 мкг/сут в пересчете по бекламетазону в течение не менее 4 недель до момента включения в исследование. От всех больных получено письменное информированное согласие на участие и обработку данных.

Дизайн работы, помимо сбора анамнеза и объективных данных, предполагал стандартное мониторирование клинических симптомов БА при помощи вопросника Asthma Control Test (АСТ, Quality Metric Inc., 2002); базовое исследование вентиляционной функции легких с анализом кривой поток-объем форсированного выдоха при рутинной спирометрии (Easy on PC, ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с последующей оценкой реакции дыхательных путей на холодовой стимул при проведении стандартной 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) [9]; сбор образцов ИМ в день, предшествующий дню проведения бронхопровокационной пробы ИГХВ, и спонтанно продуцируемой мокроты непосредственно после пробы. В образцах мокроты определяли клеточный состав и содержание интерлей-

кинов (IL). Цитоз мокроты исследовали путем анализа количества клеток в 1 мкл мокроты. Клеточный состав в цитологических мазках оценивался при помощи светооптической иммерсионной микроскопии, с подсчетом не менее 400 клеток в 100 полях зрения в центральных и периферических частях препарата. Число найденных клеток выражали в процентах, по результатам проводилось формирование цитограмм [10]. Концентрацию IL-5, IL-13, IL-1b, TNF α , IL-8, IL-10 и IL-18 в мокроте исходно и после пробы ИГХВ определяли при помощи проточного цитометра BD FACSCanto II (BD, США) с использованием набора для мультиплексного анализа LEGENDPlex (BioLegend, США) [5].

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовали непарный и парный критерий t (Стьюдента), в случаях негауссовых распределений – непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни, при парном сравнении – критерий Уилкоксона. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили классический корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции (r), в случае негауссовых распределений проводился корреляционный анализ по Спирмену либо Кенделу (R). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001.

Результаты исследования и их обсуждение

Из 42 больных, включенных в исследование, 22 (52%) имели чрезмерную реакцию бронхов в ответ на холодовую бронхопровокацию, с падением ОФВ₁ на 10% и более от базовых значений показателя. Данный признак был основным при распределении больных в группы: 1 группу (20 человек) составили лица с отрицательной реакцией дыхательных путей на холодовой стимул, во 2 группу (22 человека) вошли пациенты с положительной реакцией на пробу ИГХВ – наличием ХГДП (табл. 1). По основным антропометрическим параметрам, базовым показателям вентиляционной функции легких, а также приросту ОФВ₁ в ответ на введение β_2 -агониста короткого действия (сальбутамол, 400 мкг) группы статистически достоверно не различались (табл. 1). Среднее количество баллов при тестировании по вопроснику АСТ у пациентов 1 и 2 групп не имело значимых различий и свидетельствовало о недостаточном уровне контроля над болезнью на фоне проводимой терапии.

В цитограммах мокроты больных после проведения пробы ИГХВ отмечено достоверное увеличение цитоза у больных 2 группы (табл. 2). Количество ведущих эф- фекторов воспаления – эозинофильных и нейтрофильных гранулоцитов – у представителей обеих групп как до, так и после пробы ИГХВ было относительно высоким с тенденцией к дальнейшему увеличению числа

эозинофилов при манифестации ХГДП во 2 группе. Количество клеток бронхиального эпителия, напротив, в обеих группах после пробы уменьшалось, вероятнее

всего, вследствие оксидативного повреждения и деструкции эпителиоцитов (табл. 2).

Таблица 1

Основные клиничко-функциональные данные у больных БА ($M \pm m$; $M[q1; q2]$)

Показатель	Общая группа (n=42)	1 группа (n=20)	2 группа (n=22)	p
Возраст	38,4 $\pm$ 2,0	38,5 $\pm$ 2,8	38,4 $\pm$ 2,8	>0,05
Пол (ж/м), чел.	22/20	12/8	10/12	>0,05
Число курящих, чел. / (%)	14 (33)	6 (30)	8 (36)	>0,05
Стаж курения	11,9 $\pm$ 3,1	13,1 $\pm$ 4,1	9,7 $\pm$ 5,2	>0,05
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, %	74,2 $\pm$ 1,1	74,8 $\pm$ 1,5	73,7 $\pm$ 1,7	>0,05
ОФВ ₁ , % долж.	97,3 $\pm$ 2,5	94,1 $\pm$ 3,1	101,2 $\pm$ 3,9	>0,05
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	72,7 $\pm$ 3,5	68,8 $\pm$ 4,3	76,1 $\pm$ 5,4	>0,05
Δ ОФВ ₁ ИГХВ, %	-9,05 [-12,9; -6,0]	-4,2 $\pm$ 1,2	-15,3 $\pm$ 1,7	0,0011
Δ ОФВ ₁ БЛ, %	9,5 [4,0;15,0]	9,0 $\pm$ 1,7	14,5 $\pm$ 3,1	>0,05
АСТ, баллы	19,3 $\pm$ 0,91	19,6 $\pm$ 1,4	19,1 $\pm$ 1,3	>0,05

Примечание: здесь и далее p – достоверность различий показателей между 1 и 2 группами; БЛ – изменение показателя в ответ на введение бронхолитика; ИГХВ – изменение показателя в ответ на пробу ИГХВ.

Таблица 2

Показатели цитоза и клеточного состава мокроты ($M \pm m$)

Показатель	1 группа		2 группа	
	Базовый	После ИГХВ	Базовый	После ИГХВ
Цитоз (количество клеток/1 мкл)	2,15 $\pm$ 0,30	2,19 $\pm$ 0,26	2,7 $\pm$ 0,48	3,33 $\pm$ 0,54*
Изменение цитоза после ИГХВ (количество клеток/1 мкл)	-	0,04 $\pm$ 0,21	-	0,94 $\pm$ 0,23**
Нейтрофилы, %	57,0 $\pm$ 2,18	57,4 $\pm$ 2,65	52,2 $\pm$ 2,96	54,7 $\pm$ 2,8
Макрофаги, %	22,0 $\pm$ 1,76	24,2 $\pm$ 1,73*	26,6 $\pm$ 2,50	26,3 $\pm$ 2,5
Эозинофилы, %	4,7 $\pm$ 1,49	4,6 $\pm$ 1,81	7,0 $\pm$ 2,0	8,4 $\pm$ 1,7
Лимфоциты, %	4,0 $\pm$ 0,55	3,9 $\pm$ 0,57	4,7 $\pm$ 0,50	3,5 $\pm$ 0,52
Эпителиоциты, %	11,9 $\pm$ 1,5	9,2 $\pm$ 1,1*	8,8 $\pm$ 1,2	6,0 $\pm$ 1,3*

Примечание: здесь и далее звёздочка (*) – достоверность различий показателей между базовыми значениями и после пробы ИГХВ ($p < 0,05$); ** – достоверность различий показателей между группами ($p < 0,01$).

Судя по количественному соотношению клеточных элементов внутри популяции гранулоцитов, воспаление бронхов у больных 1 и 2 групп может быть отнесено к эозинофильному паттерну, характеризующемуся умеренной деструкцией бронхиального эпителия [11]. Деструкция эпителия во 2 группе превосходила таковую в 1 группе, на это указывало исходно более низкое содержание покровных клеток в ИМ пациентов 2 группы. У последних найдена тесная связь между базовым содержанием эпителиоцитов в ИМ и спирометрическими показателями бронхиальной проходимости ОФВ₁/ЖЕЛ ($r = -0,57$, $p = 0,009$), СОС₂₅₋₇₅ ($r = -0,47$,

$p = 0,048$). Ранее было показано, что эпителиальная деструкция оказывает непосредственное влияние на развитие бронхоспастической реакции [12], способствуя формированию и поддержанию гиперреактивности бронхов, индукции Th1 и, преимущественно, Th2 иммунного ответа. Согласно данным ряда авторов, под воздействием агрессивных агентов в эпителиоцитах резко возрастает экспрессия провоспалительных цитокинов, отмечаются высокие уровни продукции поверхностных клеточных рецепторов, хемоаттрактантов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), приверженность к осо-

бому фенотипу антиген-презентирующих дендритных клеток, ассоциированному с гиперпродукцией IL-4 и IL-5 и связанному с отдельной субпопуляцией легочных дендритных клеток, избирательно направляющей дифференцировку Th0-лимфоцитов по Th2 пути с экспрессией рецептора тирозиновых киназ CD117 (c/kit) в качестве мембранного маркера [13, 14].

При комбинированном увеличении числа эозинофилов $\geq 2\%$ и числа нейтрофилов $\geq 40\%$ в центре внимания находится нейтрофилия бронхиального воспаления, сопряжённая с гиперпродукцией IL-1b, воспалительного белка MIP-3 alpha/CCL20 и ухудшением лёгочных функций [15]. Следовательно, недостаточный уровень контроля над симптомами болезни у больных в данном исследовании зависел, в том числе,

и от активации функции нейтрофилов в воспалительном паттерне бронхов, обусловленной превышением 40% доли этих клеток в бронхиальном инфильтрате. Выявленное существенное увеличение в ответ на пробу ИГХВ у пациентов 2 группы концентраций IL-1b и IL-8 (табл. 3) было связано с приоритетной ролью нейтрофилов в реализации ХГДП. Уровни IL-1b и IL-8 в ИМ таких больных после бронхопровокационной пробы обнаруживали взаимосвязь с показателем нарастающего под воздействием холодового стимула цитолиза ($R=0,59$, $p=0,016$ и $R=0,56$, $p=0,024$, соответственно). Также, на общей группе больных наблюдалась тесная корреляция между уровнем контроля болезни, по данным АСТ, и изменениями в концентрации IL-1b после пробы ИГХВ ($r=-0,34$; $p=0,043$).

Таблица 3

Базовые концентрации цитокинов (пг/мл) в мокроте и после пробы ИГХВ (Ме /Q1; Q3/)

Показатель	1 группа	2 группа
IL-5	<u>1,23 /0,76; 1,56/</u> 1,35 /0,99; 2,03/	<u>1,25 /0,92; 1,48/</u> 1,21 /0,92; 1,99/
IL-13	<u>6,82 /5,13; 9,99/</u> 8,96 /6,94; 12,94/	<u>8,29 /5,50; 11,25/</u> 6,92 /5,17; 10,38/
IL-1 β	<u>467,21 /222,04; 1088,09/</u> 459,75 /176,25; 841,36/	<u>487,92 /239,80; 814,33/</u> 722,84 /253,82; 1295,06/
TNF α	<u>4,71 /3,39; 11,26/</u> 3,52 /1,84; 6,85/	<u>4,95 /3,39; 8,03/</u> 8,03 /3,39; 15,72/ $p<0,05$
IL-8	<u>11050,7 /3431,1; 20277,6/</u> 10566,0 /3830,0; 18151,7/	<u>9510,2 /5150,1; 20371,4/</u> 12219,5 /4687,8; 18329,0/
IL-10	<u>4,78 /2,45; 8,12/</u> 6,73 /5,37; 10,21/	<u>6,78 /3,98; 8,66/</u> 6,49 /4,69; 10,11/
IL-18	<u>407,90 /238,60; 854,88/</u> 520,20 /287,12; 897,93/	<u>501,05 /299,60; 884,37/</u> 580,39 /273,75; 1187,70/

Примечание: значения показателей в числителе – до пробы, в знаменателе – после пробы.

Известно, что с помощью IL-8, ассоциирующегося с сочетанием у больных БА бронхиального нейтрофильного и системного воспаления [16, 17], осуществляется праймирование респираторного взрыва нейтрофилов [18]. В качестве хемокина IL-8 играет ключевую роль в хемотаксисе нейтрофилов: стимулирует миграцию нейтрофилов из кровеносного русла в очаг воспаления, повышает в них концентрацию внутриклеточного Ca²⁺, что обеспечивает движение лейкоцитов и активирует пентозофосфатный шунт в этих клетках, вызывая продукцию свободных радикалов, дегрануляцию и экзоцитоз нейтрофильных ферментов [19]. Интеграция IL-8 с IL-1, GM-CSF, TNF α и другими провоспалительными медиаторами составляет цитокиновый фон, активирующий функции нейтрофилов [19]. Следует отметить, что активированные нейтрофилы самостоятельно синтезируют и продуцируют цитокины – нейтрофилокины (GM-CSF, TNF α , IL-1, IL-6, IL-8), участвующие в кооперативном взаи-

модействии клеток фагоцитарной системы и действующие паракринно на макрофаги, аутокринно – на нейтрофилы [20]. При этом экспрессия IL-8, IL-10, TNF α и других хемокинов находится под регулирующим влиянием ядерного фактора NF-kB, влияющего и на многочисленные гены, задействованные в иммунном, острофазовом и воспалительном ответах [3].

Остановившись на значении NF-kB в патогенезе астматической бронхоконстрикции, уместно привести ссылки на примеры, свидетельствующие о стимулированной экспрессии NF-kB не только соединительнотканскими, но и паренхиматозными клетками дыхательных путей. Так, в исследованиях *in vivo* показана возможность индукции NF-kB бронхиальными эпителиоцитами, вследствие чего в бронхоальвеолярной лаважной жидкости больных БА обнаруживается повышенное содержание IL-1 и IL-1b [21]. С помощью иммуногистохимических методов зафиксированы случаи вдвое более частого нахождения в эпителиальных

клетках больных БА признаков активированного состояния NF- κ B по сравнению с контролем [4]. Экспрессия NF- κ B бронхиальным эпителием индуцирует развитие гиперреактивности бронхов, связанной с эпителиальной продукцией бронхоконстрикторных белков [21], подавляет антивирусную и иммуномодуляторную активность интерферона в респираторном тракте [4, 22]. В исследовании *in vitro*, выполненном С. Pantano et al. [23], показано, что в дыхательных путях трансгенных мышей, экспрессирующих индуцируемую доксициклином конститутивно активную версию ИКК- β , приводящую к активации NF- κ B, происходит усиление гиперчувствительности эпителиальных клеток и утолщение лейомиоцитов мышечного слоя при отсутствии эозинофилии слизистой оболочки и режима сенситизации к антигену. По наблюдению авторов, с ингибированием экспрессии NF- κ B бронхиальным эпителием связано ослабление аллергического воспаления дыхательных путей [23].

Экспрессии и активации NF- κ B способствует TNF α – провоспалительный цитокин, концентрация которого у больных 2 группы в ответ на пробу ИГХВ была достоверно выше, чем у больных 1 группы (табл. 3). Как известно, роль молекулы – маркера иммунопатологических процессов, характерных для БА, отводится бифункциональному ферменту CD38, который сочетает в себе активность рибозилциклазы аденозиндифосфата (АДФ) и гидролазы циклической АДФ-рибозы (цАДФР) и экспрессируется клетками иммунной системы, а также лейомиоцитами сосудов и бронхов и регулируется многочисленными воспалительными медиаторами, включая TNF α [11]. Вызванная TNF α экспрессия CD38 приводит к активации NF- κ B, потенцируя экспрессию множества провоспалительных генов с увеличением сократимости гладких мышц, изменением сопротивления воздушного потока дыхательных путей, что способствует развитию бронхиальной обструкции [24, 25]. В общей группе в настоящем исследовании нами обнаружена корреляция между исходной концентрацией TNF α в мокроте больных и выраженностью бронхоконстрикторной реакции в ответ на воздействие холодного воздуха ($r=0,35$; $p=0,036$).

Возможность прямого взаимодействия с гладкомышечными клетками бронхов принадлежит цитокину Th2 типа IL-13, регулирующему экспрессию CD38 на лейомиоцитах и способствующему, как и TNF α , реализации гиперергического ответа этих клеток на бронхоконстрикторы [24–26]. По нашим данным, у пациентов с ХГДП изменение уровня IL-13 под влиянием холодного воздействия не регистрировалось (табл. 3), что может быть объяснено инертностью динамики содержания в бронхах лимфоцитов, количество которых после бронхоспазма не отличалось от исходного (табл. 2). Остается неизвестным факт наличия в лимфоидной популяции дыхательных путей больных с ХГДП субпопуляции CD38⁺ лимфоцитов, обладающих низким

пролиферативным потенциалом, но высокой способностью к секреции IL-13 [27].

Плейотропным провоспалительным цитокином, стимулирующим продукцию IFN γ , GM-CSF, TNF α , IL-1, IL-2, молекул адгезии и факторов апоптоза, увеличивающим пролиферативную активность Т-лимфоцитов, повышающим литическую активность НК-клеток, участвующим в формировании клеточного и гуморального иммунитета, Th1 и Th2 иммунного ответа является IL-18 [28], тенденция к повышению концентрации которого отмечалась как у больных с ХГДП, так и у пациентов из группы сравнения (табл. 3). Одновременно во 2 группе выявлялась взаимосвязь между уровнями IL-18 и цитоза в мокроте после пробы ИГХВ ($R=0,56$; $p<0,02$). Синхронность в увеличении продукции IL-18 у представителей обеих групп с наибольшей вероятностью обусловлена широким спектром биологических эффектов этого уникального цитокина, его универсальным участием в патогенезе воспалительных заболеваний и атопических реакций, к числу которых принадлежит и атопическая БА [28, 29].

Продукция IL-1b и TNF α потенцирует моноцитопоз, находящийся под контролем группы ростовых факторов. Специализированным фактором роста для мононуклеарных фагоцитов является GM-CSF, продуцентами которого служат не только стромальные клетки красного костного мозга, фибробласты [30], но и активированные нейтрофилы и клетки бронхиального эпителия при БА. В качестве факторов, усиливающих моноцитопоз, выступают и те провоспалительные цитокины, которые синтезируются и секретируются самими макрофагами [30]. Влияние нейтрофилокинов на макрофаги определяет смену клеточных популяций в очаге воспаления, а также обеспечивает функциональную преемственность между поли- и мононуклеарными фагоцитами [20].

Обнаруженные нами различия в осуществлении функциональной преемственности фагоцитов дыхательных путей обследованных больных заключались в следующем. У больных 1 группы после пробы ИГХВ наблюдался прирост числа макрофагов, сопровождающийся активацией мононуклеарного фагоцитоза и переходом нейтрофильного воспаления в макрофагальное. Индукция макрофагов, следовательно, служила морфологическим выражением отрицательной реакции бронхов на холодовой триггер. Количество макрофагов в воспалительном паттерне пациентов 2 группы в ответ на пробу ИГХВ не повышалось (табл. 2), при этом в цитограммах прослеживалась обратная корреляционная связь между показателями числа нейтрофилов и макрофагов ($r=-0,86$, $p=0,000001$). Данное обстоятельство свидетельствовало о преобладающей роли в реализации ХГДП нейтрофилов – ключевых эффекторов холодового оксидативного стресса и инициации экспрессии IL-1b, IL-8, TNF α на фоне менее выраженного участия в бронхоспазме медиаторов макрофагов.

Принадлежность воспалительного паттерна больных с ХГДП к эозинофильному типу и активность эозинофильного сегмента воспаления, по-видимому, не являлись критическими факторами, обеспечивающими морфофункциональную основу бронхоспазма. Подтверждением данного предположения может служить найденная обратная корреляция между количеством нейтрофилов и эозинофилов ИМ ($r=-0,68$, $p=0,0009$). Кроме того, у больных 2 группы при ответе на холодное воздействие отсутствовала динамика уровня IL-5 (табл. 3). В связи с экспрессией рецепторов преимущественно на эозинофилах, IL-5 рассматривается как основной маркер эозинофильного воспаления – медиатор дифференцировки эозинофилов из костномозговых клеток-предшественников, активации эозинофильной дегрануляции и секреции, ингибирования апоптоза [31]. Отсутствие изменений в концентрации IL-5 может трактоваться как отражение низкой модуляции функциональной активности эозинофилов при холодном бронхоспазме. Уровень другого Th2 цитокина – IL-10, участвующего в регуляции аллергического воспаления, в ответ на пробу ИГХВ у пациентов с ХГДП также не отличался от базового уровня (табл. 3). В литературе приводятся сведения о том, что секретирующие IL-10 CD4 Т-хелперы участвуют в регуляции воспаления и Th2-индуцированной гиперреактивности дыхательных путей [32]. Так, у сенситизированных овалбумином мышей установлена связь между уменьшением концентрации IL-10, играющего ингибирующую роль при аллергической астме [32], и активацией экспрессии NF- κ B в эпителии бронхов [21].

Заключение

Таким образом, значимость IL-5, IL-10, IL-13 для

реализации холодного бронхоспазма оказалась меньшей, чем роль IL-1b, IL-8, TNF α , IL-18, активирующих функцию нейтрофилов. Нейтрофилы, в многочисленном количестве обнаруженные в ИМ у больных БА с ХГДП, могут трактоваться как доминирующие регуляторы смены фаз воспалительного ответа на холодный триггер. Характеристиками такого ответа при манифестации ХГДП служили: отсутствие значимого прироста уровня бронхиальных макрофагов после пробы и тесная взаимосвязь гиперпродукции IL-1b и IL-8 с нарастанием цитолиза в ответ на холодную бронхопровокацию, основанном на высокой доле нейтрофилов в клеточном инфильтрате. Нейтрофильный пул паттерна воспаления бронхов пациентов с ХГДП, вероятнее всего, выступает фактором, влияющим на развитие дисбаланса в системе связанных с бронхоспазмом цитокинов. В качестве еще одного фактора индукции Th1 цитокинов и сдвига гуморального воспаления в Th1 цитокиновый профиль могут рассматриваться клетки бронхиального эпителия, уменьшение количества которых при ХГДП сопряжено с эпителиальной деструкцией, паренхиматозной модификацией дыхательных путей, экспрессией фактора NF- κ B и высвобождением провоспалительных медиаторов при оксидативном повреждении.

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.

Исследование проводилось без участия спонсоров

This study was not sponsored.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. №1. С.34–38.
2. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2012. Т.22, №1. С.5–10. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10
3. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Заславская М.И. Нуклеарный фактор- κ B и воспаление // Цитокины и воспаление. 2007. Т.6, №2. С.3–9.
4. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Деев И.А., Селиванова П.А., Федосенко С.В., Кириллова Н.А. Молекулярные механизмы тяжелой бронхиальной астмы // Молекулярная медицина. 2013. №2. С.24–32.
5. Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Афанасьева Е.Ю., Котова О.О., Шелудько Е.Г., Ушакова Е.В. Особенности цитокинового профиля индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой при холодном воздействии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019. Вып.72. С.8–15. doi: 10.12737/article_5d09d1aff1f5f6.43795360
6. Kiwamoto T., Ishii Y., Morishima Y., Yoh K., Maeda A., Ishizaki K., Iizuka T., Hegab A.E., Matsuno Y., Homma S., Nomura A., Sakamoto T., Takahashi S., Sekizawa K. Transcription factors T-bet and GATA-3 regulate development of airway remodeling // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. Vol.174, №2. P.142–151. doi: 10.1164/rccm.200601-079oc
7. Zhu J., Yamane H., Cote-Sierra J., Guo L., Paul W.E. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors // Cell Res. 2006. Vol.16, №1. P.3–10. doi: 10.1038/sj.cr.7310002
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). URL: www.ginasthma.org
9. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Даль-

наука; 2011. 204 с.

10. Bakakos P., Schleich F., Alchanatis M., Louis R. Induced sputum in asthma: From bench to bedside // *Curr. Med. Chem.* 2011. Vol.18, №10. P.1415–1422. doi: 10.2174/092986711795328337

11. Пирогов А.Б., Гассан Д.А., Зиновьев С.В., Приходько А.Г., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Деструкция эпителия бронхов у больных тяжелой бронхиальной астмой при различных паттернах воспаления и холодовой гиперреактивности дыхательных путей // *Терапевтический архив.* 2019. Т.91, №3. С.31–35. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000091

12. Pirogov A.B., Zinov'ev S.V., Perelman J.M., Prihodko A.G., Kolosov V.P. Destructive-cytolytic activity of bronchial epithelium and its influence on the development of cold airway hyperresponsiveness in patients with asthma // *Respirology.* 2017. Vol.22, Suppl.3. P.172–172. doi: 10.1111/resp.13207_228

13. Конищева А.Ю., Гервасиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме // *Пульмонология.* 2012. Т.22, №5. С.85–91. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-92-98

14. Hashimoto S., Matsumoto K., Gon Y., Takahashi N. Update on airway inflammation and remodeling in asthma // *Allergy Clin. Immunol. Int.* 2007. Vol.19, №5. P.178–174. doi:10.1027/0838-1925.19.5.178

15. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleecker E.R. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010. Vol.125, №5. P.1028–1036. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.008

16. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections // *Clin. Mol. Allergy.* 2006. Vol.4, №2. doi: 10.1186/1476-7961-4-2

17. Wood L.G., Baines K.I., Fu J. Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma // *Chest.* 2012. Vol.142, №1. P.86–93. doi: 10.1378/chest.11-1838

18. Маянский А.Н. НАДФ-оксидаза нейтрофилов: активация и регуляция // *Цитокины и воспаление.* 2007. Т.6, №3. С.3–13.

19. Серебrenникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1) // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2008. №6. С.5–8.

20. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами // *Иммунология.* 2000. Т.21, №5. С.11–17.

21. Sheller J. R., Polosukhin V.V., Mitchell D., Cheng D.-S., Stokes Peebles R., Blackwell T.S. NF- κ B induction in airway epithelium increases lung inflammation in allergen challenged mice // *Exp. Lung Res.* 2009. Vol.35, №10. P.883–895. doi: 10.3109/01902140903019710

22. Wei L., Sandbulte M.R., Thomas P. G., Webby R. J., Homayouni R., Pfeffer L. M. NF κ B negatively regulates interferon-induced gene expression and anti-influenza activity // *J. Biol. Chem.* 2006. Vol.281, №17. P.11678–11684. doi: 10.1074/jbc.m513286200

23. Pantano C., Ather J.L., Alcorn J.F., Poynter M.E., Brown A.L., Guala A.S., Beuschel S.L., Allen G.B., Whittaker L.A., Bevelander M., Irvin C.G., Janssen-Heininger Y.M. Nuclear factor- κ B activation in airway epithelium induces inflammation and hyperresponsiveness // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol.177, №9. P.959–969. doi: 10.1164/rccm.200707-1096oc

24. Соловьева И.А., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Демко И.В., Салмина А.Б. Современные представления о роли CD38 в патогенезе бронхиальной астмы // *Пульмонология.* 2013. Т.23, №5. С.81–84. doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-81-84

25. Tirumurugan K.G., Kang B.N., Panettieri R.A., Foster D.N., Walseth T.F., Kannan M.S. Regulation of the cd38 promoter in human airway smooth muscle cells by TNF- α and dexamethasone // *Respir. Res.* 2008. Vol.9:26. doi: 10.1186/1465-9921-9-26

26. Shore S.A., Moore P.E. Effects of cytokines on contractile and dilator responses of airway smooth muscle // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002. Vol.29, №10. P.859–866. doi: 10.1046/j.1440-1681.2002.03756.x

27. Scalzo-Inguanti K., Plebanski M. CD38 identifies a hypo-proliferative IL-13-secreting CD4⁺ T-cell subset that does not fit into existing naive and memory phenotype paradigms // *Eur. J. Immunol.* 2011. Vol.41, №5. P.1298–1308. doi: 10.1002/eji.201040726

28. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе // *Медицинская иммунология.* 2005. Т.7, №4. С.355–364.

29. Nakanishi K., Yoshimoto T., Tsutsui H., Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001. Vol.12, №1. P.53–72. doi: 10.1016/s1359-6101(00)00015-0

30. Фрейдлин И.С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // *Иммунология.* 2001. №5. С.4–7.

31. Иванчук И.И., Огородова Л.М., Сазонов Э.А., Кобякова О.С., Попова И.С., Копьева А.П. Влияние рекомбинантного интерлейкина-5 на апоптотическую гибель эозинофилов периферической крови больных бронхиальной астмой // Медицинская иммунология. 2004. Т.6, №1–2. С.117–120.

32. Oh J.W., Seroogy C.M., Meyer E.H., Akbari O., Berry G., Fathman C.G., Dekruyff R.H., Umetsu D.T. CD4 T-helper cells engineered to produce IL-10 prevent allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation // J. Allergy Clin. Immunol. 2002. Vol.110, №3. P.460–468. doi: 10.1067/mai.2002.127512

REFERENCES

1. Soodaeva S.K., Klimanov I.A. Disorders of oxidative metabolism in respiratory diseases and modern approaches to antioxidant therapy. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2009; (1):34–38 (in Russian).
2. Soodaeva S.K. Free radical mechanisms of injury in respiratory disease. *Russian Pulmonology* 2012; 22(1):5–10 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10
3. Mayansky A.N. NADPH-oxidase of neutrophils: activation and regulation. *Tsitokiny i vospalenie=Cytokines and inflammation* 2007; 6(3):3–13 (in Russian)
4. Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Freidin M.B., Deev I.A., Selivanova P.A., Fedosenko S.V., Kirillova N.A. Molecular mechanisms of severe asthma. *Molekulyarnaya meditsina* 2013; (2):24–32 (in Russian)
5. Naumov D.E., Gassan D.A., Afanas'eva E.Yu., Kotova O.O., Sheludko E.G., Ushakova E.V. Peculiarities of the cytokine profile of induced sputum in asthma patients under cold exposure. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ= Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2019; (72):8–15 (in Russian). doi: 10.12737/article_5d09d1aff1f5f6.43795360
6. Kiwamoto T., Ishii Y., Morishima Y., Yoh K., Maeda A., Ishizaki K., Iizuka T., Hegab A.E., Matsuno Y., Homma S., Nomura A., Sakamoto T., Takahashi S., Sekizawa K. Transcription factors T-bet and GATA-3 regulate development of airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174(2):142–151. doi: 10.1164/rccm.200601-079oc
7. Zhu J., Yamane H., Cote-Sierra J., Guo L., Paul W.E. GATA-3 promotes Th2 responses through three different mechanisms: induction of Th2 cytokine production, selective growth of Th2 cells and inhibition of Th1 cell-specific factors. *Cell Res.* 2006; 16(1):3–10. doi: 10.1038/sj.cr.7310002
8. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2018 update). Available at: www.ginasthma.org
9. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).
10. Bakakos P., Schleich F., Alchanatis M., Louis R. Induced sputum in asthma: From bench to bedside. *Curr. Med. Chem.* 2011; 18(10):1415–1422. doi: 10.2174/092986711795328337
11. Pirogov A.B., Gassan D.A., Zinov'ev S.S., Prikhodko A.G., Kolosov V.P., Perelman J.M. Destruction of the bronchial epithelium in patients with severe asthma according to different patterns of inflammation and cold airway hyperresponsiveness. *Ter. Arkh.* 2019; 91(3):31–35 (in Russian). doi: 10.26442/00403660.2019.03.000091
12. Pirogov A.B., Zinov'ev S.V., Perelman J.M., Prikhodko A.G., Kolosov V.P. Destructive-cytolytic activity of bronchial epithelium and its influence on the development of cold airway hyperresponsiveness in patients with asthma. *Respirology* 2017; 22(Suppl.3):172–172. doi: 10.1111/resp.13207_228
13. Konishcheva A.Y., Gervazieva V.B., Lavrentyeva E.E. Changes in structure and function of respiratory epithelium in bronchial asthma. *Russian Pulmonology* 2012; 22(5):85–91 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91
14. Hashimoto S., Matsumoto K., Gon Y., Takahashi N. Update on airway inflammation and remodeling in asthma. *Allergy Clin. Immunol. Int.* 2007; 19(5):178–174. doi: 10.1027/0838-1925.19.5.178
15. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., Bleecker E.R. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125(5):1028–1036. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.008
16. Puthothu B., Krueger M., Heinze J., Forster J., Heinzmann A. Impact of IL8 and IL8-receptor alpha polymorphisms on the genetics of bronchial asthma and severe RSV infections. *Clin. Mol. Allergy* 2006; 4:2. doi: 10.1186/1476-7961-4-2
17. Wood L.G., Baines K.I., Fu J., Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest* 2012; 142(1):86–93. doi: 10.1378/chest.11-1838
18. Mayansky A.N., Mayansky N.A., Zaslavskaya M.I. Nuclear factor-kappa B and inflammation. *Tsitokiny i vospalenie=Cytokines and inflammation* 2007; 6(2):3–9 (in Russian)
19. Serebrennikova S., Seminsky I. The role of cytokines in the pathogenesis of diseases (part 1). *Siberian Medical Journal (Irkutsk)* 2008; (6):5–8 (in Russian).
20. Vasil'eva G.I., Ivanova I.A., Tyukavkina S.Yu. Cooperative interaction of mono- and polynuclear phagocytes mediated by mono- and neutrophilokines. *Immunologiya=Immunology* 2000; 21(5):11–17 (in Russian).
21. Sheller J. R., Polosukhin V.V., Mitchell D., Cheng D.-S., Stokes Peebles R., Blackwell T.S. NF- κ B induction in airway epithelium increases lung inflammation in allergen challenged mice. *Exp. Lung Res.* 2009; 35(10):883–895. doi:

10.3109/01902140903019710

22. Wei L., Sandbulte M.R., Thomas P.G., Webby R.J., Homayouni R., Pfeffer L.M. NF kappa B negatively regulates interferon-induced gene expression and anti-influenza activity. *J. Biol. Chem.* 2006; 281(17):11678–11684. doi: 10.1074/jbc.m513286200

23. Pantano C., Ather J.L., Alcorn J.F., Poynter M.E., Brown A.L., Guala A.S., Beuschel S.L., Allen G.B., Whittaker L.A., Bevelander M., Irvin C.G., Janssen-Heininger Y.M. Nuclear factor-kappa B activation in airway epithelium induces inflammation and hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177(9):959–969. doi: 10.1164/rccm.200707-1096oc

24. Solovyeva I.A., Sobko E.A., Kraposhina A.Y., Demko I.V., Salmina A.B. Current view on a role of CD38 for pathogenesis of bronchial asthma. *Russian Pulmonology* 2013; 23(5):81–84 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-81-84

25. Tirumurugan K.G., Kang B.N., Panettieri R.A., Foster D.N., Walseth T.F., Kannan M.S. Regulation of the cd38 promoter in human airway smooth muscle cells by TNF-alpha and dexamethasone. *Respir. Res.* 2008; 9:26. doi: 10.1186/1465-9921-9-26.

26. Shore S.A., Moore P.E. Effects of cytokines on contractile and dilator responses of airway smooth muscle. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2002; 29(10):859–866. doi: 10.1046/j.1440-1681.2002.03756.x

27. Scalzo-Inguanti K., Plebanski M. CD38 identifies a hypo-proliferative IL-13-secreting CD4+ T-cell subset that does not fit into existing naive and memory phenotype paradigms. *Eur. J. Immunol.* 2011; 41(5):1298–1308. doi: 10.1002/eji.201040726

28. Yakushenko E.V., Lopatnikova J.A., Sennikov S.V. IL-18 and immunity. *Meditinskaya Immunologiya=Medical Immunology (Russia)* 2005; 7(4):355–364 (in Russian).

29. Nakanishi K., Yoshimoto T., Tsutsui H., Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001; 12(1):53–72. doi: 10.1016/s1359-6101(00)00015-0

30. Freidlin I.S. Paracrine and autocrine mechanisms of cytokine immunoregulation. *Immunologia=Immunologiy* 2001; (5):4–7 (in Russian).

31. Ivanchuk L.I., Ogorodova L.M., Sazonov A.E., Lesheva I.S., Koljeva A.P., Petrova I.V., Malyshev I.Yu. The influence of recombinant interleukin-5 on eosinophil apoptosis in patients with bronchial asthma. *Meditinskaya Immunologiya=Medical Immunology (Russia)* 2004; 6(1–2):117–120 (in Russian).

32. Oh J.W., Seroogy C.M., Meyer E.H., Akbari O., Berry G., Fathman C.G., Dekruyff R.H., Umetsu D.T. CD4 T-helper cells engineered to produce IL-10 prevent allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110(3):460–468. doi: 10.1067/mai.2002.127512

Информация об авторах:

Алексей Борисович Пирогов, канд. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

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, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Евгения Юрьевна Афанасьева, младший научный сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: evgenyananev@yandex.ru

Author information:

Aleksey B. Pirogov, MD, PhD (Med.), Associate Professor, Senior Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

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

Dina A. Gassan, MD, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Evgeniya Yu. Afanaseva, MD, Junior Staff Scientist, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: evgenyananev@yandex.ru

Олеся Олеговна Котова, лаборант-исследователь, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Olesya O. Kotova, MD, Assistant Researcher, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: foxy_voxy_on@mail.ru

Елизавета Григорьевна Шелудко, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

Elizaveta G. Sheludko, MD, PhD (Med.), Junior Staff Scientist, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

Елена Владимировна Ушакова, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Elena V. Ushakova, MD, PhD (Med.), Staff Scientist, Laboratory of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru

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

Anna G. Prikhodko, MD, PhD, D.Sc. (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

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

Juliy M. Perelman, MD, PhD, D.Sc. (Med.), 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 31.01.2020
Принята к печати 10.02.2020

Received January 31, 2020
Accepted February 10, 2020