© Коллектив авторов, 2020

Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Наумов Д.Е., Перельман Ю.М.

Функциональная активность гранулоцитов бронхов в формировании цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой при реакции дыхательных путей на холодовой стимул

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, Российская Федерация

Резюме

Введение. Показателями функциональной активности гранулоцитов бронхов у больных бронхиальной астмой (БА) служат экспрессия генов цитокинов Th2- и Th1-типов и эпителиальная дисфункция, связанные с продукцией гранулоцитами информационных молекул воспаления и оксидативного стресса.

Цель исследования – изучение активности гранулоцитов в формировании цитокинового профиля и структурных признаков эпителиальной дисфункции у больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей.

Материал и методы. Обследованы 22 больных персистирующей БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (1-я группа) и 20 больных БА с отсутствием реакции на холодный воздух (2-я группа). Регистрировали показатели функции внешнего дыхания методом спирометрии, выполняли пробу 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). В мокроте, собранной до и после ИГХВ, анализировали цитоз, состав, степень деструкции и интенсивности цитолиза клеточных элементов, содержание цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО α , ИЛ-18, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13).

Результаты. В мокроте больных 1-й группы в ответ на пробу ИГХВ наблюдалось увеличение цитоза и уменьшение количества клеток бронхиального эпителия вследствие деструкции и цитолиза эпителиоцитов. После пробы ИГХВ в 1-й группе по отношению ко 2-й группе регистрировалось повышение концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО α . Найдена тесная связь между концентрацией ИЛ-1 β и ИЛ-8 в мокроте после пробы и высоким уровнем цитоза, а также между содержанием ИЛ-18 до и после пробы ИГХВ и уровнем цитоза.

Заключение. В формировании холодовой гиперреактивности дыхательных путей важное место занимают процессы деструкции и цитолиза нейтрофилов, сопровождающиеся повышением продукции провоспалительных цитокинов, а также структурными признаками эпителиальной дисфункции при реакции бронхов больных БА на холодовой стимул.

Ключевые слова: бронхиальная астма; холодовая гиперреактивность дыхательных путей; гранулоциты бронхов; активность нейтрофилов; деструкция и цитолиз эпителия бронхов; провоспалительные цитокины

Статья поступила 04.07.2020. Принята в печать 17.08.2020.

Для цитирования: Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Наумов Д.Е., Перельман Ю.М. Функциональная активность гранулоцитов бронхов в формировании цитокинового профиля у больных бронхиальной астмой при реакции дыхательных путей на холодовой стимул. Иммунология. 2020; 41 (5): 432–440. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-432-440>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Для корреспонденции
Перельман Юлий Михайлович –
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор,
руководитель лаборатории
функциональных методов
исследования дыхательной системы
ФГБНУ «ДНЦ ФГД»
Минобрнауки России, Благовещенск,
Российская Федерация
E-mail: jperelman@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Naumov D.E., Perelman J.M.

Functional activity of bronchial granulocytes in the cytokine profile formation in asthma patients during airway reaction to cold stimulus

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, 675000, Blagoveshchensk, Russian Federation

Abstract

Introduction. The expression of cytokine genes for Th2 and Th1 types and epithelial dysfunction associated with the production of information molecules of inflammation and oxidative stress by granulocytes are indicators of the functional activity of bronchial granulocytes in patients with bronchial asthma (BA).

Aim – to study the activity of granulocytes in the formation of the cytokine profile and structural signs of epithelial dysfunction in asthma patients with cold airway hyperresponsiveness (CAHR).

Material and methods. 22 patients with persistent asthma with cold airway hyperresponsiveness (1st group) and 20 asthma patients with no reaction to cold air (2nd group) were examined. Lung function indices were recorded by spirometry, a 3-minute test by isocapnic hyperventilation with cold (-20°C) air (IHCA) was performed. In sputum collected before and after IHCA, cytolysis, composition, degree of destruction and intensity of cytolysis of cellular elements, cytokine content (IL-1β, IL-8, TNFα, IL-18, IL-5, IL-10, IL-13) were determined.

Results. In the sputum of patients of 1st group, in response to the IHCA, an increase in cytolysis, a decrease in the number of bronchial epithelial cells due to destruction and cytolysis were observed. After the IHCA in 1st group, in relation to the 2nd group, an increase in the concentrations of IL-1β, IL-8 and TNFα was recorded. A close relationship was found between the concentration of IL-1β and IL-8 in sputum and a high level of cytolysis after the IHCA, as well as between the level of IL-18 and the level of cytolysis before and after the IHCA.

Conclusion. The processes of destruction and cytolysis of neutrophils, accompanied by an increase in the production of proinflammatory cytokines, as well as structural signs of epithelial dysfunction during the reaction of bronchi of asthma patients to a cold stimulus, occupy an important place in the formation of cold airway hyperresponsiveness.

Keywords: bronchial asthma; cold airway hyperresponsiveness; bronchial granulocytes; neutrophil activity; destruction and cytolysis of bronchial epithelium; proinflammatory cytokines

Received 04.07.2020. Accepted 17.08.2020.

For citation: Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Naumov D.E., Perelman J.M. Functional activity of bronchial granulocytes in the cytokine profile formation in asthma patients during airway reaction to cold stimulus. *Immunologiya*. 2020; 41 (5): 432–40. DOI: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-5-432-440> (in Russian)

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For correspondence

Juliy M. Perelman –
Corresponding Member of RAS, MD,
Professor, Head of the Laboratory
of Functional Research
of Respiratory System,
FESC PPR,
Ministry of Science and Higher Education
of the Russian Federation,
Blagoveshchensk, Russian Federation
E-mail: jperelman@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>

Введение

При заболеваниях легких популяция гранулоцитов участвует в клеточных взаимодействиях, регулирующих экспрессию каскада цитокинов, является генератором активных форм кислорода (АФК) и других сигнальных молекул воспаления. Бронхоспастический ответ больных бронхиальной астмой (БА) на холодовой триггер ассоциирован с активацией термочувствительных катионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRPM8), экспрессированных на эпителии дыхательных путей [1], связан с полиморфизмом экспрессии генов цитокинов и характеризуется увеличением концентрации интерлейкина (ИЛ)-10, ИЛ-5 и ИЛ-1β в индуцированной мокроте [2]. Таким образом, реализуется концепция антагонистических и синергических взаимоотношений цитокинов Th2- и Th1-типов в патогенезе БА с учетом влияния на Th2-ответ специфического для астмы транскрипционного фактора GATA3, обуславливающего гиперреактивность и ремоделирование бронхов, индукцию экспрессии Th2-цитокинов,

дифференцировку CD4-T-клеток в клетки Th2-типа, ингибирование Th1-специфических факторов [3–5]. Причастность к аллергическому воспалению провоспалительного фактора транскрипции NF-κB-зависимых Th1-цитокинов подтверждается фактом резкого увеличения связывающей активности NF-κB у больных тяжелой БА [5]. Не исключено, что холодовая гиперреактивность дыхательных путей (ХГДП) может быть сопряжена со снижением противовирусного иммунитета за счет подавления антивирусной и иммуномодуляторной активности интерферонов (ИФН) респираторного тракта [6], провоцирующим на фоне активации NF-κB и экспрессии генов провоспалительных цитокинов персистенцию инфекции дыхательных путей – одного из потенциальных независимых механизмов неконтролируемого течения астмы [5].

Представление о таких ключевых характеристиках БА, как воспаление, гиперреактивность, ремоделирование бронхов и эпителиальная дисфункция в качестве ведущего стимулятора ремоделирования, а также по-

ложение о связи эпителиальной дисфункции с низким уровнем экспрессии факторов антиоксидантной защиты, в частности супероксиддисмутазы, способствующим увеличению восприимчивости эпителиальных клеток к агрессивному действию оксидантов [7], побуждают к поиску зависимости эпителиальной дисфункции от функциональной активности гранулоцитов – индукторов оксидантов и воспаления. Эпителиальная дисфункция, базирующаяся на явлениях альтерации, деструкции, регенераторной пролиферации, апоптозе, фиброплазии и метаплазии бронхиального эпителия [7], находит отражение в росте воспалительной активности эпителиоцитов и способности клеток в условиях аллергического воспаления к усиленной экспрессии NF-κB [8]. Индукция NF-κB эпителием ассоциируется с провоспалительным цитокиновым фоном, активирующим функции нейтрофилов, которые, в свою очередь, самостоятельно синтезируют и продуцируют цитокины – нейтрофилокины (ГМ-КСФ, ФНОα, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), действующие аутокринно на нейтрофилы [9], что стимулирует нейтрофильное и лимфоцитарное воспаление бронхов, вызывает развитие гиперреактивности дыхательных путей [8].

Цель исследования – изучение функциональной активности гранулоцитов бронхов в аспекте развития деструктивно-цитолитических проявлений бронхоэпителиальной дисфункции и изменений профиля цитокинов у больных БА с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей.

Материал и методы

В сравнительном исследовании приняли участие 42 больных обоего пола в возрасте 41 (28; 46) года с персистирующей БА. В 1-ю группу включены 22 больных с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей, во 2-ю группу – 20 больных с отсутствием реакции на холодный воздух на момент сбора данных.

Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г., WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (2013), «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 № 266. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании в соответствии с протоколом, одобренным локальным Комитетом по биомедицинской этике Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания (протокол № 121 от 25.10.17).

Критерии включения больных в исследование: наличие установленного диагноза БА длительностью более 2 лет; объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) более 75 % от должной величины; терапия комбинацией ингаляционного глюкокортикостероида/длительно действующего β₂-адреномиметика

(по бекламетазону в дозе менее 1000 мкг/сут) не менее 4 нед до включения в исследование; письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Дизайн исследования предусматривал физикальное обследование больных с оценкой клинического течения астмы; анкетный опрос по Asthma Control Test (ACT, Quality Metric Inc., 2002); регистрацию функции внешнего дыхания (ОФВ₁, %) методом спирометрии (Easy on PC, ndd Medizintechnik AG, Швейцария) с последующим сбором индуцированной мокроты; проведение пробы 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20 °C) воздухом (ИГХВ) с определением степени падения ОФВ₁ в процентах от исходной величины (ΔОФВ₁, %) [10]; сбор спонтанно продуцируемой мокроты после проведения теста.

В образцах мокроты определяли клеточный состав и содержание ИЛ. Цитоз исследовали путем подсчета количества клеток в 1 мкл мокроты. С целью определения клеточного состава мазки препаратов мокроты выдерживали 10 мин в парах 40 % раствора формалина, окрашивали 4–5 % водным красителем Романовского-Гимза (pH 6,8), затем анализировали, используя светоптический иммерсионный микроскоп. Подсчитывали не менее 400 клеток в 100 полях зрения в центральных и периферических частях препарата. Число искомым клеток представляли в процентах от общего числа обнаруженных. Дополнительно при изучении препаратов мокроты, полученной после пробы ИГХВ, оценивали степень деструкции и интенсивности цитолиза гранулоцитов и бронхиального эпителия [11] с выделением 5 классов деструкции клеток в зависимости от изменений структурной целостности клеточных элементов: 0 – нормальная структура; I – частичное (не более 1/2) деструктивное повреждение цитоплазмы, нормальная структура ядра; II – значительная (более 1/2), но неполная деструкция цитоплазмы, частичное повреждение ядра; III – полная деструкция цитоплазмы, значительная деструкция ядра; IV – полная деструкция с распадом цитоплазмы и ядра. Вычисляли суммарный индекс деструкции клеток (ИДК, в усл. ед.) и индекс интенсивности цитолиза клеток как отношение наиболее разрушенных клеток к содержанию остальных поврежденных клеток (ИЦК, в усл. ед.):

$$\text{ИДК} = \frac{n_1 + n_2 + n_3 + n_4}{100},$$

$$\text{ИЦК} = \frac{n_4}{n_0 + n_1 + n_2 + n_3 + n_4},$$

где 0, 1, 2, 3, 4 – номера классов деструкции; n_0, n_1, n_2, n_3, n_4 – количество клеток соответствующего класса.

Содержание ИЛ-5, ИЛ-13, ИЛ-1β, ФНОα, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-18 в мокроте определяли на проточном цитометре «BD FACSCanto II» (BD, США) с использованием набора для мультиплексного анализа «LEGENDPlex» (BioLegend, США).

Статистический анализ полученного материала проводили с использованием программы «Автоматизированная система диспансеризации» [12] на основе стандартных методов вариационной статистики. При нормальном типе распределения использовали непарный и парный критерий t (Стьюдента). При распределении данных, отличных от нормального, применяли критерии Колмогорова–Смирнова и Манна–Уитни, при парном сравнении – критерий Уилкоксона. Описательная статистика количественных признаков представлена с помощью среднего арифметического, стандартной ошибки ($M \pm m$), а также медианы и квартилей – Me (Q1; Q3). С целью определения степени связи между 2 случайными величинами проводили корреляционный анализ по Спирмену либо Кенделу. Для всех величин принимали во внимание уровни значимости ($p < 0,05$).

Результаты

Больные 1-й и 2-й групп не отличались по уровню контроля – 21 (14; 23,5) и 21 (19; 24) баллов АСТ соответственно; $p > 0,05$) и функции дыхания (ОФВ₁ 101,2 $\pm$ 3,9 % и 94,1 $\pm$ 3,1 % соответственно; $p > 0,05$).

При анализе цитогрaмм мокроты у больных 1-й группы в ответ на пробу ИГХВ отмечено увеличение цитоза с 2,7 $\pm$ 0,5 клеток/мкл до 3,3 $\pm$ 0,5 клеток/мкл ($p < 0,05$) относительно 2-й группы (2,2 $\pm$ 0,3 клеток/мкл и 2,2 $\pm$ 0,3 клеток/мкл; $p > 0,05$). Популяция гранулоцитов в обеих группах была довольно многочисленной; содержание нейтрофилов и эозинофилов после пробы ИГХВ оставалось достаточно высоким. Обращает на себя внимание, что количество клеток бронхиального эпителия под воздействием холодогов стимула значимо уменьшалось в обеих группах (см. рисунок), что являлось следствием зарегистрированных в мокроте после пробы ИГХВ явлений деструкции и цитолиза эпителиоцитов (табл. 1). Если показатели ИДК эпителия в 1-й и 2-й группах были близки по значению, то

Изменение в клеточном составе мокроты у больных бронхиальной астмой после пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом

По оси абсцисс: содержание клеток (в процентах от общего числа); по оси ординат: Н – нейтрофилы, М – макрофаги, Э – эозинофилы, БЭ – бронхиальный эпителий; p – значимость различий показателей до и после пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом.

показатель ИЦК в 1-й группе был несколько выше, чем во 2-й группе. У больных 1-й группы отмечались более высокие по отношению к аналогичным показателям 2-й группы показатели количества totally разрушенных клеток (IV класс деструкции) и клеток со значительным повреждением ядра и полным распадом цитоплазмы (III класс деструкции). Количество эпителиоцитов, относящихся к 0 и II классам деструкции, в 1-й и 2-й группах было практически равнозначным. Большее количество клеток, сохранивших неповрежденную структуру ядра и частичное (не более 1/2) деструктивное повреждение цитоплазмы (I класс деструкции), насчитывалось во 2-й группе (см. табл. 1).

Таблица 1. Характеристика деструктивно-цитолитических процессов после пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом у больных бронхиальной астмой

Показатель	1-я группа	2-я группа	p
<i>ИДК и ИЦК гранулоцитов</i>			
ИДК нейтрофилов, усл. ед.	0,65 $\pm$ 0,05	0,50 $\pm$ 0,04	< 0,05
ИЦК нейтрофилов, усл. ед.	0,50 $\pm$ 0,07	0,40 $\pm$ 0,06	> 0,05
ИДК эозинофилов, усл. ед.	0,32 $\pm$ 0,06	0,28 $\pm$ 0,05	> 0,05
ИЦК эозинофилов, усл. ед.	0,23 $\pm$ 0,03	0,15 $\pm$ 0,02	< 0,05
<i>ИДК, ИЦК и классы деструкции бронхиального эпителия</i>			
ИДК, усл. ед.	0,46 $\pm$ 0,04	0,46 $\pm$ 0,05	> 0,05
ИЦК, усл. ед.	0,24 $\pm$ 0,05	0,22 $\pm$ 0,06	> 0,05
0 класс, %	53,8 $\pm$ 4,2	54,4 $\pm$ 5,0	> 0,05
I класс, %	13,3 $\pm$ 0,5	14,7 $\pm$ 0,4	< 0,05
II класс, %	6,4 $\pm$ 0,72	5,7 $\pm$ 0,49	> 0,05
III класс, %	3,6 $\pm$ 0,57	3,2 $\pm$ 0,63	> 0,05
IV класс, %	23,6 $\pm$ 4,8	20,8 $\pm$ 6,2	> 0,05

Примечание. p – значимость различий показателя между группами. ИДК – индекс деструкции клеток; ИЦК – индекс интенсивности цитолиза клеток.

Таблица 2. Уровень содержания цитокинов в мокроте больных бронхиальной астмой до и после пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом

Показатель, пг/мл	1-я группа		2-я группа	
	исходно	после пробы	исходно	после пробы
ИЛ-1 β	488 (240; 814)	723 (254; 1295)	467 (222; 1088)	460 (176; 841)
ИЛ-8	9510 (5150; 20371)	12220 (4689; 18329)	11051 (3431; 20278)	10566 (3830; 18152)
ФНО α	5,0 (3,4; 8,0)	8,0 (3,4; 15,7)	4,7 (3,4; 11,3)	3,5 (1,8; 6,9) $p = 0,038$
ИЛ-18	501 (300; 884)	580 (274; 1188)	408 (239; 855)	520 (287; 898)
ИЛ-5	1,3 (0,9; 1,5)	1,2 (0,9; 2,0)	1,2 (0,8; 1,6)	1,4 (1,0; 2,0)
ИЛ-10	6,8 (4,0; 8,7)	6,5 (4,7; 10,1)	4,8 (2,5; 8,1)	6,7 (5,4; 10,2)
ИЛ-13	8,3 (5,5; 11,3)	6,9 (5,2; 10,4)	6,8 (5,1; 10,0)	7,0 (6,9; 12,9)

Признаки более выраженной активности гранулоцитов после пробы ИГХВ прослеживались в 1-й группе. Стимуляция секреции гранулоцитов, проявляемая при деструкции и цитолизе в ответ на холодовой стимул, отражалась на параметрах деструкции и интенсивности цитолиза пулов нейтрофилов и эозинофилов. Так, показатели ИДК и ИЦК гранулоцитов у больных 1-й группы после пробы превышали аналогичные показатели 2-й группы (см. табл. 1).

В профиле цитокинов после пробы ИГХВ в 1-й группе по отношению ко 2-й группе регистрировалось повышение концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-8 и ФНО α (табл. 2, 3). Отмечена тенденция к холод-индуцированному повышению концентрации ИЛ-18 после пробы в обеих группах больных (см. табл. 2, 3). При этом значения концентраций Th2-цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13) в мокроте больных после острого холодового воздействия практически не отличались от исходных (см. табл. 2).

Обращает на себя внимание установленная связь между концентрацией ИЛ-1 β и ИЛ-8 у больных 1-й группы после пробы и высоким уровнем цитолиза мокроты ($R = 0,59$; $p < 0,05$ и $R = 0,56$; $p < 0,05$ соответственно). Кроме того, содержание ИЛ-18 до и после пробы ИГХВ также зависело от степени цитолиза мокроты больных ($R = 0,57$; $p < 0,05$ и $R = 0,55$; $p < 0,05$ соответственно).

Обсуждение

Как следует из выполненных нами ранее работ, экзотитоз или секреция гранулоцитами, главным образом нейтрофилами, лизосомальных ферментов осуществля-

ется не только при физиологической дегрануляции, но и в результате деструкции и цитолиза клеток в условиях респираторного взрыва. Дифференциальным признаком деструкции является вакуолизация и фрагментация цитоплазмы гранулоцитов [13].

Среди ферментов, секретируемых лизосомами нейтрофилов, приоритетная для оксидативного стресса роль принадлежит миелопероксидазе (МПО) из класса оксидоредуктаз, катализирующей синтез высокореакционных галоген-содержащих соединений. Динамика уровня МПО, определяемой в мазках ИМ по реакции фермента с бензидином в присутствии перекиси водорода [8], связана со многими факторами: скоростью синтеза МПО в лизосомах, интенсивностью респираторного взрыва, потребностью в ферменте для реализации эффектов оксидативного и галогенирующего стресса вне клеток, аккумуляцией фермента в цитоплазматических гранулах, интенсивностью дегрануляции, деструкции и цитолиза клеток. В отличие от дегрануляции, при которой в экстрацеллюлярное пространство секретируются преимущественно сохранившие структуру гранулы с депонированными в них ферментами, при деструкции гранулоцитов происходит лабильная лизосомальных мембран и во внешнюю среду проникает матрикс лизосом. В этом случае при выявлении пероксидазо-позитивных гранул в клетках на фоне вакуолизированной просветленной цитоплазмы отмечаются маркированные бензидином разреженные или единичные неярко окрашенные мелкие гранулы, размер которых не превышает 0,2–0,3 мкм [13]. Низкие концентрации МПО в гранулоцитах бронхов возникают в результате усиленного выброса фермента из клеток

Таблица 3. Характер изменений концентрации цитокинов после пробы изокапнической гипервентиляции холодным воздухом

Показатель	1-я группа (% в группе)			2-я группа (% в группе)		
	снижение	увеличение	без динамики	снижение	увеличение	без динамики
ИЛ-1 β	8 (36)	12 (55)	2 (9)	10 (50)	8 (40)	2 (10)
ИЛ-8	7 (32)	14 (64)	1 (4)	9 (45)	5 (25) $p < 0,05$	6 (30)
ФНО α	8 (36)	12 (55)	2 (9)	11 (58)	2 (10) $p < 0,01$	6 (32)
ИЛ-18	9 (41)	9 (41)	4 (18)	7 (35)	7 (35)	6 (30)
ИЛ-5	5 (23)	5 (23)	12 (54)	4 (20)	5 (25)	11 (55)
ИЛ-10	10 (45)	11 (50)	1 (5)	8 (40)	11 (55)	1 (5)
ИЛ-13	12 (55)	8 (36)	2 (9)	4 (20) $p < 0,05$	9 (45)	7 (35)

при интенсификации деструкции и цитолиза, вызывающего гиперпродукцию галоидных кислот и оксидантов, что способствует персистенции воспаления и поддержанию холодовой гиперреактивности дыхательных путей, снижению функции внешнего дыхания, усугублению клинических проявлений и трудностям достижения контроля болезни у пациентов с БА [13, 14].

Обусловленная экспортируемыми гранулоцитами и окислительными ферментами генерация активных форм кислорода и галогенов может стать причиной свободно-радикального повреждения крист митохондрий и разрушения эндоплазматического ретикула бронхального эпителия с последующей гибелью клеток [15]. Выдвинуто предположение, что в этом случае сигналы апоптоза передаются в эпителий не по прямому пути – от лигирования рецептора смерти до активации каспазного каскада и гибели клеток, а по пути, опосредованному деэнергизацией эпителиоцитов [15].

Развитие под влиянием деструкции эпителия бронхоспастической реакции связывают со стимуляцией при дезинтеграции эпителиального пласта суб- и интраэпителиально расположенных нервных окончаний – С-волокон, связанных с неадренэргическими/холинергическими ганглиями «третьей» сигнальной нервной системы (NANC), играющей особую роль при БА [7]. Проведение нервного импульса по С-волоконкам приводит к высвобождению субстанции Р и нейрокининов А и В – нейротрансмиттеров с выраженными бронхоконстрикторным и вазодилаторным эффектами, активирующих тучные клетки, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, усиливающих сосудистую адгезию и являющихся хемоаттрактантами для эозинофилов и нейтрофилов. Воспалительное повреждение эпителия приводит к ингибированию вазоактивного интестинального пептида (VIP), нарушению выработки ПГЕ₂, экспрессии провоспалительных цитокинов, хемоаттрактантов, ГМ-КСФ [7].

Гиперпродукцию ИЛ-1 β , сопряженную с увеличением содержания воспалительного белка MIP-3 α /CCL20 и ухудшением легочных функций, связывают с нейтрофилией бронхального воспаления при астме [16], которая преобладает в бронхальном секрете больных при смешанном фенотипе с числом эозинофилов более 2 % и нейтрофилов более 40 %. В нашем исследовании доля нейтрофилов в клеточном бронхальном инфильтрате превышала 40 %, с этим согласовывалось обнаруженное у больных 1-й группы существенное увеличение в ответ на пробу ИГХВ концентраций ИЛ-1 β и ИЛ-8, указывающих на причастность пула нейтрофилов к манифестации ХГДП.

Известно, что с помощью ИЛ-8, ассоциирующегося с сочетанием у больных БА нейтрофильного бронхального и системного воспаления [17, 18], осуществляется праймирование респираторного взрыва нейтрофилов [19]. В качестве хемокина ИЛ-8 играет ключевую роль в хемоаттракции нейтрофилов. Он 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 [20]. Интеграция ИЛ-8 с ИЛ-1, ГМ-КСФ, ФНО α и другими провоспалительными медиаторами, находящимися под регулирующим влиянием NF- κ B, активирующего многочисленные гены, задействованные в иммунном, острофазовом и воспалительном ответах, потенцирует функции нейтрофилов [19, 20].

Экспрессии и активации NF- κ B способствует ФНО α – провоспалительный цитокин, концентрация которого в 1-й группе в ответ на пробу ИГХВ была выше, чем у больных 2-й группы. Роль молекулы-маркера иммуннопатологических процессов, характерных для БА, отводится бифункциональному ферменту CD38, сочетающему в себе активность рибозилциклазы аденозиндифосфата (АДФ) и гидролазы циклической АДФ-рибозы (цАДФР). CD38 экспрессируется клетками иммунной системы, а также лейомиоцитами сосудов и бронхов и регулируется многочисленными воспалительными медиаторами, включая ФНО α [21]. Вызванная ФНО α экспрессия CD38 приводит к активации NF- κ B, потенцируя экспрессию множества провоспалительных генов с увеличением сократимости гладких мышц и бронхального сопротивления [21, 22].

Плейотропным провоспалительным цитокином, стимулирующим продукцию ИФН- γ , ГМ-КСФ, ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-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-иммунном ответа, считается ИЛ-18 [23]. Мы наблюдали тенденцию к холод-индуцированному повышению его концентрации после пробы у больных обеих групп. Синхронность в увеличении продукции ИЛ-18, вероятнее всего, обусловлена широким спектром биологических эффектов этого цитокина, его универсальным участием в патогенезе воспалительных заболеваний и атопических реакций, к числу которых принадлежит атопическая БА [23, 24].

Следует отметить, что концентрации Th2-цитокинов (ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13) в мокроте больных после острого холодового воздействия практически не отличались от исходных. Известно, что ИЛ-13 является цитокином, регулирующим экспрессию CD38 на лейомиоцитах и способствующим, как и ФНО α , реализации гиперергического ответа этих клеток на бронхоконстрикторы [21, 22, 25], а ИЛ-5 рассматривается как основной маркер эозинофильного воспаления – медиатор дифференцировки эозинофилов из костномозговых клеток-предшественников, активации эозинофильной дегрануляции и секреции, ингибирования апоптоза [26]. Отсутствие динамики ИЛ-13, скорее всего, было связано с тем, что содержание лимфоцитов в бронхальном секрете после пробы ИГХВ не отличалось от базовых значений. Стабильность концентрации ИЛ-5 ассоциирована с низкой модуляцией функциональной активности эозинофильного сегмента воспаления дыхательных путей при хо-

лодовом стрессе. В поиске возможной причины инертности изменений уровня ИЛ-10, также участвующего в аллергическом воспалении и Th2-индуцированной гиперреактивности дыхательных путей [27], можно сослаться на ранее установленную в эксперименте зависимость между концентрацией ИЛ-10 и активацией экспрессии NF- κ B в эпителии бронхов [8].

Значимость ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 для реализации реакции дыхательных путей больных БА на холодовой стимул оказалась меньше, чем значимость ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО α , ИЛ-18, активирующих функцию нейтрофилов. Пул нейтрофилов можно рассматривать как основной регулятор смены фаз воспалительного ответа бронхов на холодовой стимул. Бронхоконстрикторная миссия пула нейтрофилов заключается не только в достаточном высоком содержании клеток в воспалительном паттерне бронхов, но и в том, что праймированные цитокинами, хемокинами, ростовыми факторами и другими медиаторами воспаления нейтрофилы выступают доминирующими продуцентами окислителей и свободных радикалов [19]. Высокая окислительная активность гранулоцитов определяет формирование профиля цитокинов при ХГДП, приобретая фатальное значение для повреждения и провоспалительной активности эпителиальной паренхимы десмо-эпителиального барьера в бронхах.

Параллельно с повышением в ответ на воздействие холодового стимула ИДК и ИЦК нейтрофилов в бронхах больных БА с ХГДП было зарегистрировано повышение ИДК и ИЦК эозинофилов, свидетельствующее об активации лизосом, мобилизации ферментативной, а также цитокиновой активности как нейтрофильного,

так и эозинофильного сегментов гранулоцитов, непосредственно связанной с холод-индуцированной деструкцией эпителиальных клеток.

Полученные данные позволяют предположить, что деструкция бронхиального эпителия, стимулированная выраженной реакцией гранулоцитов на холодовой триггер, служит в условиях бронхоспазма одним из факторов формирования продукции провоспалительных цитокинов, синтезируемых гранулоцитами и эпителием бронхов.

Заключение

В формировании холодовой гиперреактивности дыхательных путей важное место занимают процессы деструкции и цитолиза нейтрофилов, сопровождающиеся повышением продукции провоспалительных цитокинов, а также структурными признаками эпителиальной дисфункции при реакции бронхов больных БА на холодовой стимул.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – Пирогов А.Б., Перельман Ю.М.; сбор и обработка материала – Приходько А.Г., Наумов Д.Е.; статистическая обработка – Приходько А.Г.; написание текста – Пирогов А.Б., Приходько А.Г.; редактирование – Перельман Ю.М.

Благодарность

Авторы выражают благодарность кандидату медицинских наук Пироговой Наталье Алексеевне за сотрудничество и консультации по цитологическим исследованиям.

Литература

1. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma. *Respirology*. 2015; 20 (8): 1192–97. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.12605>
2. 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 холодовом воздействии. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2019; 72: 8–15. DOI: https://doi.org/10.12737/article_5d09d1aff1f5f6.43795360
3. Kiwamoto T., Ishii Y., Morishima Y., Yoh K., Maeda A., Ishizaki K. et al. Transcription factors T-bet and GATA-3 regulate development of airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 174 (2): 142–51. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200601-079oc>
4. 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: <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7310002>
5. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Деев И.А., Селиванова П.А., Федосенко С.В. и др. Молекулярные механизмы тяжелой бронхиальной астмы. Молекулярная медицина. 2013; 2: 24–32.
6. 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; 281 (17): 11 678–84. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.m513286200>
7. Конищева А.Ю., Гервазица В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме. Пульмонология. 2012; 22 (5): 85–91. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91>
8. 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): 883–95. DOI: <https://doi.org/10.3109/01902140903019710>
9. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами. Иммунология. 2000; 5: 11–7.
10. Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Методика комбинированной диагностики нарушений кондиционирующей функции и холодовой гиперреактивности дыхательных путей. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2002; 12: 22–8.
11. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск : Изд-во Томского ун-та, 1993. 276 с.
12. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Saarbrücken : LAP LAMBERT, 2014. 140 с.
13. Пирогов А.Б., Зиновьев С.В., Перельман Ю.М., Семиреч Ю.О., Семенова Г.В., Колосов А.В. Активность миелопероксидазы нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов индуцированной мокроты у больных бронхиальной астмой с холодовой бронхиальной гиперреактивностью. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014; 53: 50–6.
14. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В. Динамика воспалительно-клеточного профиля бронхов и нейтрофильного компонента воспаления у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей при применении базисной противовоспалительной терапии. Бюл-

летень физиологии и патологии дыхания. 2016; 60: 16–22. DOI: <https://doi.org/10.12737/19935>

15. Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. *Cell. Mol. Immunol.* 2007; 4 (6): 419–29.

16. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P. et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (5): 1028–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.008>

17. 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: <https://doi.org/10.1186/1476-7961-4-2>

18. 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: <https://doi.org/10.1378/chest.11-1838>

19. Маянский А.Н. НАДФ-оксидаза нейтрофилов: активация и регуляция. Цитокины и воспаление. 2007; 6 (3): 3–13.

20. Серебренникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1). Сибирский медицинский журнал. 2008; 6: 5–8.

21. 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; 23 (5): 81–4. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-5-81-84>

■ References

1. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma. *Respirology.* 2015; 20 (8): 1192–97. DOI: <https://doi.org/10.1111/resp.12605>

2. Naumov D.E., Gassan D.A., Afanas'eva E.Yu., Kotova O.O., Shelud'ko E.G., Ushakova E.V. Peculiarities of the cytokine profile of induced sputum in asthma patients under cold exposure. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2019; 72: 8–15. DOI: https://doi.org/10.12737/article_5d09d1aff1f5f6.43795360 (in Russian)

3. Kiwamoto T., Ishii Y., Morishima Y., Yoh K., Maeda A., Ishizaki K., et al. Transcription factors T-bet and GATA-3 regulate development of airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (2): 142–51. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200601-079oc>

4. 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: <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7310002>

5. Kulikov E.S., Ogorodova L.M., Freydn M.B., Deev I.A., Selivanova P.A., Fedosenko S.V., et al. Molecular mechanisms of severe asthma. *Molekulyarnaya meditsina.* 2013; (2): 24–32. (in Russian)

6. 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): 11 678–84. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.m513286200>

7. Konishcheva A.Y., Gervazieva V.B., Lavrent'eva E.E. Changes in structure and function of respiratory epithelium in bronchial asthma. *Pul'monologiya.* 2012; 22 (5): 85–91. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91> (in Russian)

8. Sheller J. R., Polosukhin V.V., Mitchell D., Cheng D-S., Stokes Peebles R., Blackwell T.S. NF-kB Induction in Airway epithelium increases lung inflammation in allergen challenged mice. *Exp. Lung Res.* 2009; 35 (10): 883–95. DOI: <https://doi.org/10.3109/01902140903019710>

9. Vasil'eva G.I., Ivanova I.A., Tyukavkina S.Yu. Cooperative interaction of mono- and polynuclear phagocytes mediated by mono- and neutrophilokines. *Immunologiya.* 2000; 21 (5): 11–7. (in Russian)

10. Perel'man Yu.M., Prikhod'ko A.G. Combined diagnostics technique of assessing conditioning function and cold hyperreactivity of respiratory tract. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2002; 12: 22–8. (in Russian)

11. Matveeva L.A. Local protection of the respiratory tract in children. Tomsk, 1993. (in Russian)

12. Ul'yanychev N.V. Systematic research in medicine. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. (in Russian)

22. Tirumurugaan 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 (1): 26. DOI: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-9-26>

23. Якушенко Е.В., Лопатникова Ю.А., Сеников С.В. Интерлейкин-18 и его роль в иммунном ответе. Медицинская иммунология. 2005; 7 (4): 355–64.

24. 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: [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(00\)00015-0](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(00)00015-0)

25. 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): 859–66. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2002.03756.x>

26. Иванчук И.И., Огородова Л.М., Сазонов Э.А., Лещева И.С., Копьева А.П., Петрова И.В. и др. Влияние рекомбинантного интерлейкина-5 на апоптотическую гибель эозинофилов периферической крови больных бронхиальной астмой. Медицинская иммунология. 2004; 6 (1–2): 117–20.

27. Oh J.W., Seroogy C.M., Meyer E.H., Akbari O., Berry G., Fathman C.G. et al. CD4 T-helper cells engineered to produce IL-10 prevent allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110 (3): 460–68. DOI: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.127512>

13. Pirogov A.B., Zinov'ev S.V., Perel'man Yu.M., Semirech Yu.O., Semenova G.V., Kolosov A.V. Myeloperoxidase activity of neutrophils and eosinophils in induced sputum of patients with bronchial asthma with cold bronchial hyperresponsiveness. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2014; 53: 50–6. (in Russian)

14. Pirogov A.B., Prikhod'ko A.G., Perel'man Yu.M., Zinov'ev S.V. Dynamics of inflammatory-cellular profile of the induced sputum in patients with bronchial asthma and cold airway hyperresponsiveness under basic anti-inflammatory therapy. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya.* 2016; 60: 16–22. DOI: <https://doi.org/10.12737/19935> (in Russian)

15. Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. *Cell. Mol. Immunol.* 2007; 4 (6): 419–29.

16. Hastie A.T., Moore W.C., Meyers D.A., Vestal P.L., Li H., Peters S.P., et al. Analyses of asthma severity phenotypes and inflammatory proteins in subjects stratified by sputum granulocytes. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 125 (5): 1028–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.008>

17. 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: <https://doi.org/10.1186/1476-7961-4-2>

18. 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: <https://doi.org/10.1378/chest.11-1838>

19. Mayanskiy A.N. NADPH-oxidase of neutrophils: activation and regulation. *Tsitokiny i vospalenie.* 2007; 6 (3): 3–13. (in Russian)

20. Serebrennikova S.N., Seminskiy I.Zh. The role of cytokines in the inflammatory process (part 1). *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2008; (6): 5–8. (in Russian)

21. Solov'eva I.A., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Demko I.V., Salmina A.B. Current view on a role of CD38 for pathogenesis of bronchial asthma. *Pul'monologiya.* 2013; 23 (5): 81–4. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2013-0-5-81-84> (in Russian)

22. Tirumurugaan 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 (1): 26. DOI: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-9-26>

23. Yakushenko E.V., Lopatnikova Yu.A., Sennikov S.V. IL-18 and immunity. *Meditsinskaya immunologiya.* 2005; 7 (4): 355–64. (in Russian)

24. 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: [https://doi.org/10.1016/s1359-6101\(00\)00015-0](https://doi.org/10.1016/s1359-6101(00)00015-0)

25. 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): 859–66. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2002.03756.x>

26. Ivanchuk L.I., Ogorodova L.M., Sazonov A.E., Leshcheva I.S., Kop'eva A.P., Petrova I.V., et al. The influence of recombinant interleukin-5 on eosinophil apoptosis in patients with bronchial asthma. *Meditinskaya immunologiya*. 2004; 6 (1–2): 117–20. (in Russian).

27. Oh J.W., Seroogy C.M., Meyer E.H., Akbari O., Berry G., Fathman C.G., et al. CD4 T-helper cells engineered to produce IL-10 prevent allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110 (3): 460–68. DOI: <https://doi.org/10.1067/mai.2002.127512>

Сведения об авторах

Пирогов Алексей Борисович – к.м.н., доц., старший научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких, ДНЦ ФПД, Благовещенск, Российская Федерация; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5846-3276>

Приходько Анна Григорьевна – д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД, Благовещенск, Российская Федерация; e-mail: prih-anya@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>

Наумов Денис Евгеньевич – к.м.н., руководитель лаборатории молекулярных и трансляционных исследований, ДНЦ ФПД, Благовещенск, Российская Федерация; e-mail: denn1985@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3921-8755>

Перельман Юлий Михайлович – член-корр. РАН, д.м.н., проф., руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД, Благовещенск, Российская Федерация; e-mail: jperelman@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>

Authors' information

Aleksey B. Pirogov – PhD, Associate Prof., Senior Researcher, Laboratory for Prophylaxis of Nonspecific Lung Diseases, FESC PPR, Blagoveshchensk, Russian Federation; e-mail: dncfpd@dncfpd.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5846-3276>

Anna G. Prihodko – MD, Chief Researcher, Laboratory for Functional Research of Respiratory System, FESC PPR, Blagoveshchensk, Russian Federation; e-mail: prih-anya@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>

Denis E. Naumov – PhD, Head of the Laboratory for Molecular and Translational Research, FESC PPR, Blagoveshchensk, Russian Federation; e-mail: denn1985@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3921-8755>

Juliy M. Perelman – Corresponding Member of RAS, MD, Prof., Head of the Laboratory for Functional Research of Respiratory System, FESC PPR, Blagoveshchensk, Russian Federation; e-mail: jperelman@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>