

СОДЕРЖАНИЕ Th17-СВЯЗАННЫХ И Th2-ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

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

ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Благовещенск, Россия

Резюме. Феномен холодовой гиперреактивности дыхательных путей весьма распространен среди больных бронхиальной астмой. Возможное участие иммунных механизмов в ее формировании недостаточно изучено. В частности, отсутствует информация о взаимодействии Th17-связанных цитокинов с цитокинами Th2 иммунного ответа, сопровождающими воспаление у больных бронхиальной астмой при холод-индуцированном бронхоспазме. Цель — оценить содержание интерлейкинов IL-17A, IL-6, IL-22, IL-4 и IL-13 у больных бронхиальной астмой и их роль в формировании холодовой гиперреактивности дыхательных путей. У 43 больных бронхиальной астмой проводили измерение спирометрических показателей форсированного выдоха, оценивали содержание интерлейкинов в сыворотке крови до и после проведения бронхопровокационной пробы с 3-минутной изокапнической гипервентиляцией холодным (-20°C) воздухом. Сформированы 2 группы пациентов с наличием (1-я группа, $n = 14$) и отсутствием (2-я группа, $n = 29$) холодовой гиперреактивности дыхательных путей, верифицируемой по степени падения объема форсированного выдоха за 1 сек ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{сек}}$) после холодовой пробы ($-16,5$ ($-20,0 - -12,0$)% и $-2,3$ ($-3,5 - -0,8$)% соответственно; $p < 0,0001$). У больных 1-й группы по отношению ко 2-й группе регистрировались более низкие исходные значения ОФВ_1 ($88,1 \pm 3,1\%$ и $96,6 \pm 2,2\%$, $p = 0,044$) и средней объемной скорости выдоха на уровне 25-75 % жизненной емкости легких (СОС_{25-75} $62,4 \pm 3,87\%$ и $75,6 \pm 3,7\%$, $p = 0,013$). Кроме того, исходное содержание IL-17A, IL-6, IL-4 у лиц с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей было значимо выше, чем у больных, не реагирующих на холодный воздух. Прослеживалась корреляционная связь между содержанием IL-17A в крови и выраженностью реакции бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{сек}}$) на холодовую пробу ($R_s = -0,33$; $p = 0,049$). У больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей высокое содержание IL-17A, IL-6 и IL-4 свидетельствует об участии в регуляции холод-индуцированного бронхоспазма и иммунного ответа как Th2, так и Th1/Th17-цитокинов с формированием иммунного воспаления «Th2-низкого» подтипа.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, холод-индуцированный бронхоспазм, Th1/Th17-цитокины, Th2-цитокины, неаллергический фенотип астмы

Адрес для переписки:

Перельман Юлий Михайлович
ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии
и патологии дыхания»
675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.
Тел.: 8 (4162) 77-28-01.
E-mail: jperelman@mail.ru

Address for correspondence:

Juliy M. Perelman
Far Eastern Research Center of Respiratory Physiology
and Pathology
22 Kalinin St
Blagoveshchensk
675000 Russian Federation
Phone: +7 (4162) 77-28-01.
E-mail: jperelman@mail.ru

Образец цитирования:

А.Б. Пирогов, А.Г. Приходько, Н.А. Пирогова,
Д.Е. Наумов, Д.А. Гассан, Ю.М. Перельман
«Содержание Th17-связанных и Th2-цитокинов
у больных бронхиальной астмой с холодовой
гиперреактивностью дыхательных путей»
// Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 2.
С. 351-360. doi: 10.15789/1563-0625-COT-3020

© Пирогов А.Б. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.B. Pirogov, A.G. Prikhodko, N.A. Pirogova, D.E. Naumov,
D.A. Gassan, J.M. Perelman "Content of Th17 related
and Th2 cytokines in asthma patients with cold airway
hyperresponsiveness", Medical Immunology (Russia)/
Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 2,
pp. 351-360.
doi: 10.15789/1563-0625-COT-3020

© Pirogov A.B. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-COT-3020

CONTENT OF Th17 RELATED AND Th2 CYTOKINES IN ASTHMA PATIENTS WITH COLD AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

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

Far Eastern Research Center of Respiratory Physiology and Pathology, Blagoveshchensk, Russian Federation

Abstract. The phenomenon of cold airway hyperresponsiveness is rather common among patients with bronchial asthma. Possible participation of immune mechanisms in its occurrence is scarcely studied. In particular, there is no information about interaction between Th17-related cytokines, and cytokines of Th2 immune response related to inflammation in asthma patients with cold-induced bronchospasm. Our objective was to evaluate the contents of IL-17A, IL-6, IL-22, IL-4 and IL-13 interleukins in asthma patients, and to specify their role in the formation of cold airway hyperresponsiveness. Spirometric indices of forced expiratory flow were measured in 43 patients with bronchial asthma. The content of interleukins in blood serum was estimated before and after bronchoprovocation test with 3-min. isocapnic hyperventilation with cold (-20°C) air. Two groups of patients were formed with presence (group 1, $n = 14$) and absence (group 2, $n = 29$) of cold airway hyperresponsiveness, verified by the degree of forced expiratory volume reduction *per* 1 sec. ($\Delta\text{FEV}_{1\text{hca}}$) after the cold test (-16.5 ($-20.0 - -12.0$)% and -2.3 ($-3.5 - -0.8$)%, respectively; $p < 0.0001$). In group 1, when compared with group 2, lower baseline values of FEV_1 ($88.1 \pm 3.1\%$ and $96.6 \pm 2.2\%$, $p = 0.044$), and forced midexpiratory flow (MEF_{25-75}) ($62.4 \pm 3.87\%$ and $75.6 \pm 3.7\%$, $p = 0.013$) were registered. Moreover, the baseline contents of IL-17A, IL-6, IL-4 in subjects with cold airway hyperresponsiveness were significantly higher than in patients who did not respond to cold air. There was a correlation between IL-17A content in blood and severity of bronchial reaction ($\Delta\text{FEV}_{1\text{hca}}$) to cold test ($R_s = -0.33$; $p = 0.049$). In asthma patients with cold airway hyperresponsiveness, high contents of IL-17A, IL-6 and IL-4 suggest a participation of both Th2 and Th1/Th17 cytokines in regulation of cold-induced bronchospasm and immune response with development of immune inflammation of “Th2 low” subtype.

Keywords: *bronchial asthma, cold airway hyperresponsiveness, bronchospasm, cold-induced, Th1/Th17 and Th2 cytokines, non-allergic asthma*

Введение

Бронхиальная астма (БА) рассматривается преимущественно как Th2-опосредованный иммунопатологический процесс, связанный с атопией, эозинофильным воспалением дыхательных путей, повышенным содержанием эозинофилов в мокроте, жидкости бронхоальвеолярного лаважа, сыворотке крови. Аллергическая форма болезни является наиболее изученным фенотипом, присущим около 50% астматиков [7] и обусловленным центральной ролью IL-4 и IL-13 в активации экспрессии фактора транскрипции Th2 GATA-3, регулирующего секрецию Th2-цитокинов [14, 25]. Неатопическую, плохо поддающуюся лечению кортикостероидами, тяжелую астму ассоциируют с аллергическим воспалением «Th2-низкого» подтипа, отличающимся от аллергического воспаления «Th2-высокого» подтипа профилем медиаторов, контролирующих воспалительный паттерн бронхов [10], или с

не Th2-опосредованным нейтрофильным воспалением, характеризующимся активацией нейтрофильного компонента при снижении активности его атопического компонента [7, 19].

Приоритетная роль в рекрутировании и активации нейтрофилов при БА принадлежит гиперпродукции Th17-цитокинов — IL-17A и IL-17F [5, 16, 20, 25, 26]. Прогрессирование обструкции и гиперреактивности бронхов, тяжелое течение астмы отмечаются при увеличении содержания в дыхательных путях двойных положительных клеток Th2/Th17, более устойчивых к индуцированной дексаметазоном клеточной гибели, по сравнению с клетками Th2. Это обусловлено экспрессией высокого уровня MAP3K1, способствующей невосприимчивости к глюкокортикоидам [24]. Резистентность к противовоспалительной терапии ингаляционными глюкокортикоидами представляет собой одну из главных клинических особенностей эндотипа нейтрофильной БА [7, 25].

Дифференцировка Th17-клеток проходит при стимуляции IL-6, индуцирующего в Т-хелперах экспрессию ключевого для Th17 фактора транскрипции ROR γ t (retinoid orphan nuclear receptor) и родственного ему ROR α , содержание которых зависит от активности STAT3 [5, 6, 26]. Th17 способны продуцировать, помимо IL-17A и IL-17F, и другие провоспалительные цитокины: IL-21, IL-22, IL-23 из семейства IL-17, а также TNF α , потенцирующий активность макрофагов. IL-17A, в свою очередь, индуцирует синтез TNF α и IL-6 [16, 17, 20, 26].

Отсутствие достаточной информации о взаимодействии Th17-связанных цитокинов с цитокинами Th2 иммунного ответа, сопровождающих воспаление у больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой стимул, послужило основанием для настоящей работы.

Цель исследования предполагала определение содержания IL-17A, IL-6, IL-22, IL-4 и IL-13 у больных БА и доли их участия в формировании холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП).

Материалы и методы

Пациенты

В исследовании приняли участие пациенты ($n = 43$) с диагнозом «персистирующая БА легкой степени тяжести» [12], ранее не получавшие систематическую противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами.

Критерии включения: лица обоего пола; возраст 18-60 лет; объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ $_1$) $> 75\%$ должной величины по данным спирометрии; отсутствие в анамнезе аллергической реакции на холод, документально подтвержденной аллергологом (метод Дугласа); добровольное информированное письменное согласие больного на соблюдение требований исследовательского протокола после разъяснения цели, процедуры сбора данных и гарантии сохранения тайны информации о больном. Критерии невключения: нарушение вентиляционной функции легких по обструктивному типу с уменьшением ОФВ $_1$ ниже 75% должной величины, сопутствующие заболевания органов дыхания (острые бактериальные или вирусные инфекции на момент тестирования, ХОБЛ и др.); клинически значимая коморбидность со стороны других органов и систем; злоупотребление наркотиками, алкоголем; прием лекарственных препаратов, которые могли повлиять на дальнейшую интерпретацию результатов исследования.

Пациенты проходили инструментальное тестирование в условиях лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы Федерального государственного бюд-

жетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания». На этапе отбора всем больным проводился клинический осмотр, сдавались рутинные лабораторные анализы, выполнялось стандартное спирометрическое исследование и проба с β_2 -агонистом, в соответствии с требованиями федеральных клинических рекомендаций обследования больных БА.

На следующий день после включения пациента в исследование осуществлялся забор крови из вены, выполнялась бронхопровокационная проба ИГХВ.

Методы исследования

Все спирометрические тесты выполнялись на аппарате Easy on-PC (ndd Medizintechnik AG, Швейцария), оснащенном ультразвуковым датчиком для регистрации потока по технологии ndd True FlowTM. Измеряли объемные и скоростные параметры (ЖЕЛ, ОФВ $_1$, ОФВ $_1$ /ЖЕЛ, МОС $_{50}$, МОС $_{75}$, СОС $_{25-75}$), выражая их в процентах от должного значения (% долж.). Для оценки выявленных вентиляционных нарушений у больного использовались должные значения ECSC для лиц европеоидной расы старше 18 лет. Бронходилатационная проба с β_2 -адреномиметиком короткого действия (сальбутамол, 400 мкг) выполнялась по стандартной методике с использованием дозированной формы аэрозольного ингалятора.

Бронхопровокационная проба изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) проводилась в режиме субмаксимальной гипервентиляции (60% должной максимальной вентиляции легких) воздушной смесью, содержащей 5% CO $_2$, в течение 3 минут. Глубина и частота дыхания во время вентиляционной нагрузки подбирались индивидуально каждому пациенту, исходя из полученных значений. Перед ИГХВ и после нее на 1-й и 5-й минутах выполнялись спирометрические тесты с регистрацией ОФВ $_1$ (в литрах). Анализировались изменения данного параметра после пробы ИГХВ относительно исходного, разность полученных фактических величин выражалась в процентах от исходного ($\Delta\text{ОФВ}_{\text{ИГХВ}}$, %). Снижение ОФВ $_1$ на 10% и более от базового фактического значения показателя свидетельствовало о наличии у больного синдрома ХГДП [3].

Процедура забора биологического материала была стандартизована. Забор периферической крови из средней локтевой вены осуществлялся в утренние часы (9:00), натощак, в вакутейнер (5 мл). Образцы периферической крови собирались и хранились в замороженном виде (-80°C) до момента проведения анализа биологических проб. Цитокиновый профиль (IL-17A, IL-6, IL-22, IL-4 и IL-13, в пг/мл) исследовался на

проточном цитофлуориметре (BD FACSCanto II, BD, США) наборами LEGENDplex HU Essential Immune Response Panel (BioLegend, США) со строгим соблюдением протоколов, представленных производителем.

Статистические методы

Для статистического анализа полученных результатов использовали программу «Автоматизированная система диспансеризации» [4]. Проверка количественных параметров на нормальность распределения проводилась по критериям Колмогорова–Смирнова, Пирсона–Мизеса. При нормальном (гауссовом) распределении параметров, сравнение рядов осуществляли при помощи непарного и парного критерия *t* (Стьюдента) (при условии гомогенности дисперсий групп сравнения по критерию Фишера). При распределении параметров, отличном от нормального (негауссовом), использовали критерии Манна–Уитни и Вилкоксона. Количественные параметры представлены как $M \pm m$ (M – среднее

арифметическое, m – стандартная ошибка) или как $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$ (медиана и межквартильный размах). Анализ распространенности признака в сравниваемых группах (частот альтернативного распределения) проводили по критерию χ^2 (К. Пирсона) для четырехпольной таблицы. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ по Спирмену (R_s). Критический уровень значимости (p) менее 0,05.

Результаты

Больные были распределены на 2 группы. В 1-ю группу включены 14 пациентов с ХГДП ($\Delta O\Phi B_{1игхв}$ -16,5 (-20,0 – -12,0)%), во 2-ю – 29 пациентов с отсутствием бронхоконстрикции в ответ на гипервентиляцию холодным воздухом ($\Delta O\Phi B_{1игхв}$ -2,3 (-3,5 – -0,8)%; $p < 0,0001$).

Зарегистрированные базовые параметры вентилиционной функции легких у пациентов 1-й группы, по сравнению со 2-й группой, характе-

ТАБЛИЦА 1. ВЕНТИЛЯЦИОННАЯ ФУНКЦИЯ ЛЕГКИХ И ВОЗРАСТНО-АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ($M \pm m$)

TABLE 1. LUNG FUNCTION AND AGE-ANTHROPOMETRIC INDICES ($M \pm m$)

Показатели Indicators	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	Значимость Value (p)
Возраст, лет Age, years	38,5 $\pm$ 3,6	43,2 $\pm$ 2,9	$p = 0,343$
Рост, см Height, cm	173,6 $\pm$ 2,7	170,1 $\pm$ 1,5	$p = 0,232$
Вес, кг Weight, kg	76,9 $\pm$ 2,7	80,3 $\pm$ 3,7	$p = 0,552$
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	25,9 $\pm$ 1,5	27,6 $\pm$ 1,2	$p = 0,423$
ЖЕЛ, % долж. VC, % pred.	98,1 $\pm$ 4,2	102,3 $\pm$ 2,3	$p = 0,361$
ОФВ ₁ , % долж. FEV ₁ , % pred.	88,1 $\pm$ 3,1	96,6 $\pm$ 2,2	$p = 0,044$
ОФВ ₁ /ЖЕЛ, % FEV ₁ /VC, %	74,4 $\pm$ 3,4	79,2 $\pm$ 1,5	$p = 0,220$
МОС ₅₀ , % долж. FEF ₅₀ , % pred.	65,8 $\pm$ 3,0	78,3 $\pm$ 3,8	$p = 0,012$
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж. MMEF ₂₅₋₇₅ , % pred.	62,40 $\pm$ 3,87	75,6 $\pm$ 3,7	$p = 0,013$
$\Delta O\Phi B_{1\beta}$, % $\Delta FEV_{1\beta}$, %	4,5 (-3,0-14,0)	4,0 (1,5-8,5)	$p = 0,491$

Примечание. p – значимость различий показателей между 1-й и 2-й группами; ИМТ – индекс массы тела; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1 сек; МОС₅₀ – максимальная объемная скорость выдоха на уровне 50%-ной форсированной ЖЕЛ; СОС₂₅₋₇₅ – средняя скорость выдоха на уровне 25-75%-ной форсированной ЖЕЛ; $\Delta O\Phi B_{1\beta}$ – изменение ОФВ₁ после бронходилатационной пробы с β_2 -адреномиметиком короткого действия.

Note. p , significance of differences between groups 1 and 2; BMI, body mass index; VC, vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 sec.; FEF₅₀, forced expiratory flow in the level of 50% forced VC; MMEF₂₅₋₇₅, maximal midexpiratory flow; $\Delta FEV_{1\beta}$, change of FEV₁ after bronchodilation test with short-acting β_2 -adrenomimetic.

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИЯ IL-17A, IL-6, IL-22, IL-4 И IL-13 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ, Ме ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 2. CONCENTRATIONS OF IL-17A, IL-6, IL-22, IL-4 AND IL-13 IN BLOOD SERUM, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Показатели Indicators	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	Значимость Value (p)
IL-17A, пг/мл IL-17A, pg/mL	0,76 (0,22-3,44)	0,10 (0,06-0,38)	p = 0,031
IL-6, пг/мл IL-6, pg/mL	10,94 (6,59-16,88)	6,7 (2,64-10,80)	p = 0,049
IL-22, пг/мл IL-22, pg/mL	5,66 (3,54-30,74)	5,55 (3,73-10,30)	p = 0,780
IL-4, пг/мл IL-4, pg/mL	11,48 (10,82-22,48)	1,88 (0,66-5,96)	p = 0,021
IL-13, пг/мл IL-13, pg/mL	4,23 (1,72-9,47)	4,57 (2,31-8,59)	p = 0,690

Примечание. p – значимость различий показателей между 1-й и 2-й группами.

Note. p, significance of differences in indicators between groups 1 and 2.

ризовались более низкими значениями основных скоростных показателей форсированного выдоха (табл. 1) при отсутствии возрастных и антропометрических различий. В обеих группах средние значения индекса массы тела (ИМТ) превышали область диапазона нормы по критериям ВОЗ, рекомендованного для лиц старше 18 лет. 43% больных 1-й группы и 24% больных 2-й группы курили ($\chi^2 = 0,80$; $p > 0,05$).

Оценивая базовый уровень цитокинов в сыворотке крови больных с различной реакцией бронхов на пробу ИГХВ, мы обратили внимание на существенные различия в их содержании (табл. 2). Так, медианные значения IL-17A, IL-6, IL-4 у лиц с ХГДП были значимо выше, чем у лиц с отсутствием бронхоконстрикции в ответ на пробу ИГХВ. В общей группе больных прослеживалась корреляционная связь между содержанием IL-17A в крови и выраженностью реакции бронхов ($\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГХВ}}$) на пробу ИГХВ ($R_s = -0,33$; $p = 0,049$).

Обсуждение

Развившийся в результате ингаляции холодного воздуха бронхоспазм у больных 1-й группы подтверждал клинический синдром ХГДП, обусловленный комплексом генетически детерминированных реакций дыхательных путей в ответ на воздействие низкой температуры и влажности воздуха – условий внешней среды, которые присущи резко континентальному климату [3]. Согласно нашим данным, чрезмерная реакция бронхов на холодовой стимул выявляется у большинства (60-80%) не получавших лечения больных БА, проживающих на северо-восточных территориях России, зачастую ассоциируется с

неаллергическим фенотипом астмы, смешанным клеточным паттерном бронхиального воспаления и проблемой достижения контроля над заболеванием [2, 3].

Наблюдаемые в 1-й группе более низкие значения параметров бронхиальной проходимости (табл. 1), по всей видимости, были обусловлены длительно текущим активным хроническим воспалением, имеющим ключевое значение для механизмов формирования ХГДП. Персистенция воспаления в малых дыхательных путях является фактором, стимулирующим гиперреактивность бронхов, влекущим за собой формирование легочной дисфункции уже при легкой форме БА, утяжеляя течение и увеличивая частоту обострений болезни [2]. Воспалительные клетки в стенках мелких бронхов обладают более высокой плотностью распределения и глубиной распространения по сравнению с плотностью клеточного инфильтрата, пронизывающего слизистую оболочку бронхов среднего и крупного калибров, и отличаются высоким уровнем экспрессии цитокинов [2].

Принимая во внимание исследуемые цитокины, предполагалось, что индукция ХГДП в первую очередь должна быть обусловлена активностью IL-13, который способствует реализации гиперергического ответа гладкой мускулатуры бронхов на действие бронхоконстрикторов [14]. В гладкомышечных клетках, снабженных рецепторами к IL-13, данный цитокин регулирует экспрессию плейотропного белка CD38. Последний экспрессируется лейомиоцитами и иммунокомпетентными клетками бронхов, являясь маркером иммунопатологических процессов, характерных для БА, совмещая ферментативную

и рецепторную функции и контролируя кальций-зависимые процессы сокращения гладких мышц [14]. Однако анализ цитокинового статуса показал, что базовый уровень IL-13 в сыворотке крови больных с ХГДП достоверно не отличался от лиц, не реагировавших на холодовой триггер (табл. 2). Передача сигналов IL-13 в большей степени сопряжена с IgE-инициированным эозинофильным воспалением, мобилизацией эозинофилопоза, пролонгированием выживания, активацией и транспортировкой эозинофилов в дыхательные пути [8, 14] и в меньшей степени имеет отношение к формированию бронхиального ответа на холодовой стимул.

Зарегистрированное более высокое базовое содержание IL-4 в 1-й группе (табл. 2) указывало на первостепенную роль Th2 иммунного ответа, вызванного усиленным синтезом данного цитокина, активацией воспаления аллергического типа и сопряженных с ним гиперреактивностью и ремоделированием дыхательных путей. Секреция Th2-цитокинов, обуславливающих развитие такого воспаления, реализуется в результате каскадов сигнальных реакций, ассоциированных с IL-4 (и/или IL-13). Данные реакции индуцируют STAT6-опосредованную экспрессию фактора транскрипции Th2 GATA-3, ингибирующего специфичные факторы транскрипции Th1-типа (сигнального пути $IFN\gamma/STAT1$, пути T-bet) [15, 18].

О заинтересованности Th1/Th17-иммунного ответа в формировании реакции дыхательных путей на холодовой стимул свидетельствовало более высокое содержание IL-17A в сыворотке крови больных 1-й группы. Как известно, IL-17A в результате активации эффекторных функций макрофагов и нейтрофилов стимулирует синтез $TNF\alpha$ [16]. В свою очередь $TNF\alpha$ следует рассматривать как фактор индукции холодового бронхоспазма ввиду его возможности, наряду с IL-13, регулировать экспрессию CD38 в лейомиоцитах. Способность $TNF\alpha$ влиять на сопротивление воздушному потоку, прогрессирование обструкции дыхательных путей, увеличение сократимости мускулатуры бронхов связывают с активацией сигнального пути NF- κ B, стимулирующего транскрипцию CD38 в лейомиоцитах [18].

К высокому содержанию IL-17A в профиле цитокинов в 1-й группе, по всей вероятности, причастен и IL-6, продукция которого в крови была более высокой у этих больных. Кроме того, известно прямое влияние IL-6 на экспрессию генов IL-17A. Продукция IL-6 при БА также сопряжена с активацией бифункционального CD38, участвующего в поддержании персистенции хронического воспаления дыхательных путей, контролирующего пролиферацию, хемотаксис

и трансэндотелиальную миграцию лейкоцитов. Ранее показано, что экспрессия CD38 на лимфоцитах периферической крови пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением БА достоверно превышает контрольные значения и коррелирует с содержанием IL-6 в плазме [18].

В Th17-клетках IL-6 действует через тирозиновые остатки сигнального преобразователя (субъединицы рецептора IL-6R) gp130, что необходимо для активации STAT3, регулирующего дифференцировку Th17-клеток. Стимулированные Th17-клетки характеризуются повышенной экспрессией генов IL-17A и STAT3 [1, 21, 26]. По мнению ряда авторов, активация сигнального пути IL-6-gp130/STAT3 выступает в качестве IL-6/STAT3-зависимого механизма нейтрофильного воспаления в легких, делающего его компоненты перспективными терапевтическими мишенями при кортикостероид-резистентной нейтрофильной БА [1]. Также IL-6 считается тем критическим фактором, в присутствии которого TGF- β поляризует обладающие регуляторной функцией $CD4^+CD25^+FoxP3^+$ Treg в контролирующие воспаление клетки Th17 [6, 22, 26]. Индуцируемую IL-17A экспрессию IL-6, как и экспрессию $TNF\alpha$, связывают со стимуляцией макрофагов и активацией транскрипции многочисленных IL-17A-целевых генов-мишеней, играющих ведущие роли при воспалении [27].

Усиление транскрипции IL-17A-зависимых генов, участвующих в кодировании экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов ($TNF\alpha$, IL-6, IL-1 β , IL-8, IL-12, GM-CSF, MIP1 α , RANTES, эотоксина), белков острой фазы, молекул межклеточной адгезии ICAM-1, ICAM-3, ICAM-4, ICAM-5, ICAM-6, индуцибельных эффекторов ферментов (iNOS, COX-2), ассоциируют с каноническим путем активации транскрипционного фактора NF- κ B [20, 22, 27]. Последний контролирует экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточной пролиферации, способствующих формированию хронического воспалительного процесса в дыхательных путях [22, 27]. Особенностью сигнального пути IL-17A, приводящего к активации NF- κ B после взаимодействия с трансмембранным рецептором IL-17Ra (вторая молекула, определяющая лиганд, который связывается с рецептором — IL-17RC), является привлечение к передаче сигнала фактора 6, ассоциированного с рецептором фактора некроза опухоли (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6). Регулятор TRAF6 указывается как ключевой компонент сигналинга IL-17A, требуемый для реализации регуляторной провоспалительной функции цитокина [17].

Широкий спектр воспалительных эффектов IL-17A в дыхательных путях больных БА не

ограничивается индукцией транскрипции генов провоспалительных цитокинов и хемокинов, рекрутирующих в воспалительный инфильтрат нейтрофилы. IL-17A активирует продукцию цитокинов, которые мобилизуют, помимо нейтрофилов, макрофаги и эозинофилы. Он вызывает накопление в дыхательных путях бронхоконстрикторных лейкотриенов, протеолитических ферментов (нейтрофильной эластазы, матриксной металлопротеиназы-9), миелопероксидазы, способствует гиперсекреции бокаловидного эпителия путем стимуляции экспрессии гена муцина MUC5B, приводит к ремоделированию бронхов вследствие активации пролиферации и гипертрофии лейомиоцитов [11, 13, 23].

При астме IL-17A выступает первичным эффекторным цитокином линии Th17 [6], очевидно более значимым, чем IL-22, который тем не менее вместе с IL-17A стимулирует гиперпластически-гипертрофические процессы в гладкомышечных клетках бронхов [23]. В нашем исследовании содержание IL-22 в группах значимо не различалось (табл. 2), что расценивалось как свидетельство лишь косвенного участия этого цитокина в генезе холодового бронхоспазма и отсутствия его непосредственной причастности к формированию воспалительного фенотипа, сопряженного с этим видом гиперреактивности бронхов.

Высокое содержание IL-17A у лиц 1-й группы и полученные корреляции позволяют рассуждать о причастности данного цитокина к формированию ХГДП и его роли как движущей силы эскалации смешанного паттерна бронхиального воспаления, наиболее часто встречающегося у данных больных [2]. Опубликованы свидетельства, подтверждающие связь между нейтрофилией бронхиального инфильтрата и высоким содержанием IL-17A в мокроте, БАЛ жидкости, бронхобиоптатах (в эпителиоцитах, субэпителиальном слое слизистой оболочки, лейомиоцитах) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой неатопической стероидорезистентной БА [5, 9, 13, 14]. Доказано, что тяжелое неконтролируемое течение астмы неаллергического фенотипа ассоциируется с развитием Th1/Th17-иммунного ответа, увеличением в дыхательных путях провоспалительных

цитокинов, модифицирующих структуру респираторного тракта и индуцирующих обструкцию бронхов с их дальнейшим ремоделированием [9, 13]. Количество Th17-клеток в периферической крови, мокроте и бронхоальвеолярной лаважной жидкости у больных БА имеет прямую корреляционную связь с тяжестью ремоделирования дыхательных путей [26]. Судя по более низким параметрам бронхиальной проходимости у лиц с ХГДП, можно предположить, что развивающаяся морфофункциональная перестройка мелких бронхов была стимулирована высокими значениями IL-17A.

Заключение

Представленные результаты цитокинового профиля больных БА с ХГДП позволяют прийти к выводу об участии в регуляции холод-индуцированного бронхоспазма и иммунного ответа бронхов как Th2-, так и Th1/Th17-цитокинов, обладающих многообразными воспалительными эффектами. Высокие концентрации IL-17A, IL-6 и IL-4 и смещение баланса в сторону провоспалительного спектра Th1/Th17 создают фон для развития в дыхательных путях таких пациентов иммунного воспаления «Th2-низкого» подтипа и формирования неатопического фенотипа астмы. В случае утяжеления клинко-функциональных проявлений болезни эскалации содержания IL-17A в периферической крови или в дыхательных путях может быть отведена роль предиктора Th1/Th17-эндотипа неаллергической БА, а сигнальный путь IL-17A стать целью антицитокиновой терапии в дополнение к традиционно используемым в повседневной клинической практике комбинированным препаратам ингаляционных кортикостероидов и длительно действующих β_2 -адреномиметиков для достижения максимального противовоспалительного эффекта. Необходимы дальнейшие исследования для изучения механизмов, лежащих в основе этих взаимодействий, и их значения при ХГДП у больных БА.

Список литературы / References

1. Никольский А.А., Шиловский И.П., Юмашев К.В., Вишнякова Л.И., Барвинская Е.Д., Ковчина В.И., Корнеев А.В., Туренко В.Н., Каганова М.М., Брылина В.Е., Никонова А.А., Козлов И.Б., Кофиади И.А., Сергеев И.В., Маерле А.В., Петухова О.А., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Влияние локального подавления экспрессии гена Stat3 на нейтрофильное воспаление легких в экспериментальной модели на мышах // Иммунология, 2021. Т. 42, № 6. С. 600-614. [Nikolskii A.A., Shilovskiy I.P., Yumashev K.V., Vishniakova L.I., Barvinskaya E.D.,

Kovchina V.I., Korneev A.V., Turenko V.N., Kaganova M.M., Brylina V.E., Nikonova A.A., Kozlov I.B., Kofiadi I.A., Sergeev I.V., Maerle A.V., Petukhova O.A., Kudlay D.A., Khaitov M.R. Effect of local suppression of Stat3 gene expression in a mouse model of pulmonary neutrophilic inflammation. *Immunologiya = Immunologiya*, 2021, Vol. 42, no. 6, pp. 600-614. (In Russ.)]

2. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Н.Л., Афанасьева Е.Ю., Кочегарова Е.Ю., Ошур Л.Ю., Перельман Ю.М. Возможности достижения контроля бронхиальной астмы при базисной терапии экстра-мелкодисперсным беклометазоном/формотеролом: открытое наблюдательное проспективное исследование // Фарматека, 2020. Т. 27, № 10. С. 80-87. [Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman N.L., Afanasyeva E.Yu., Kochegarova E.Yu., Oshur L.Yu., Perelman J.M. Possibilities of achieving of bronchial asthma control against the background of baseline therapy with beclomethasone/formoterol extrafine fixed combination: an open observational prospective study. *Farmateka = Farmateka*, 2020, Vol. 27, no. 10, pp. 80-87. (In Russ.)]

3. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с. [Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dalnauka, 2011. 204 p.]

4. Ульянычев Н.В. Системность научных исследований в медицине. Саарбрюккен: LAP LAMBERT, 2014. 140 с. [Ulyanychev N.V. Systematic research in medicine. Saarbrücken: LAP LAMBERT, 2014. 140 p.]

5. Bedoya S.K., Lam B., Lau K., Larkin J. 3rd. Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clin. Dev. Immunol.*, 2013, Vol. 2013, 986789. doi: 10.1155/2013/986789.

6. Chen W., Cao Y., Zhong Y., Jing Sun, Dong J. The mechanisms of effector Th cell responses contribute to Treg cell function: New insights into pathogenesis and therapy of asthma. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 11, no. 13, 862866. doi: 10.3389/fimmu.2022.862866.

7. Desai M., Oppenheimer J. Elucidating asthma phenotypes and endotypes: progress towards personalized medicine. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2016, Vol. 116, no. 5, pp. 394-401.

8. Doran E., Cai F., Holweg C.T.J., Wong K., Brumm J., Arron J.R. Interleukin-13 in asthma and other eosinophilic disorders. *Front. Med.*, 2017, Vol. 4, 139. doi: 10.3389/fmed.2017.00139.

9. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasm and maintained by defective resolution. *Allergol. Int.*, 2019, Vol. 68, no. 2, pp. 143-149.

10. Frey A., Lunding L.P., Ehlers J.C., Weckmann M., Zissler U.M., Wegmann M. More than just a barrier: The immune functions of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 761. doi: 10.3389/fimmu.2020.00761.

11. Fujisawa T., Chang M.M., Velichko S., Thai P., Hung L.Y., Huang F., Phuong N., Chen Y., Wu R. NF-κB mediates IL-1β- and IL-17A-induced MUC5B expression in airway epithelial cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 2011, Vol. 45, no. 2, pp. 246-252.

12. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (2023 update). Available at: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf.

13. Habib N., Pasha M.A., Tang D.D. Current understanding of asthma pathogenesis and biomarkers. *Cells*, 2022, Vol. 11, no. 17, 2764. doi: 10.3390/cells11172764.

14. Howell I., Howell A., Pavord I.D. Type 2 inflammation and biological therapies in asthma: Targeted medicine taking flight. *J. Exp. Med.*, 2023, Vol. 220, no. 7, e20221212. doi: 10.1084/jem.20221212.

15. Junttila I.S. Tuning the cytokine responses: An update on interleukin (IL)-4 and IL-13 receptor complexes. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 888. doi: 10.3389/fimmu.2018.00888.

16. Kingston H., Mills G. IL-17 and IL-17- producing cells in protection versus pathology. *Nat. Rev. Immunol.*, 2023, Vol. 23, pp. 38-54.

17. Koh C.-H., Kim B.-S., Kang C.-Y., Chung Y., Seo H. IL-17 and IL-21: Their immunobiology and therapeutic potentials. *Immune Netw.*, 2024, Vol. 24, no. 1, e2. doi: 10.4110/in.2024.24.e2.

18. McFarlane A., Pohler E., Moraga I. Molecular and cellular factors determining the functional pleiotropy of cytokines. *FEBS J.*, 2023, Vol. 290, no. 10, pp. 2525-2552.

19. McIntyre A.P., Viswanathan R.K. Phenotypes and endotypes in asthma. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2023, Vol. 1426, pp. 119-142.

20. Mills K.H.G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat. Rev. Immunol.*, 2023, Vol. 23, no. 1, pp. 38-54.

21. Nishihara M., Ogura H., Ueda N., Tsuruoka M., Kitabayashi C., Tsuji F., Aono H., Ishihara K., Huseby E., Betz U.A., Murakami M., Hirano T. IL-6-gp130-STAT3 in T cells directs the development of IL-17+ Th with a minimum effect on that of Treg in the steady state. *Int. Immunol.*, 2007, Vol. 19, no. 6, pp. 695-702.

22. Ono M. Control of regulatory T-cell differentiation and function by T-cell receptor signalling and Foxp3 transcription factor complexes. *Immunology*, 2020, Vol. 160, no. 1, pp. 24-37.

23. Varricchi G., Brightling C.E., Grainge C., Lambrecht B.N., Chanez P. Airway remodelling in asthma and the epithelium: on the edge of a new era. *Eur. Respir. J.*, 2024, Vol. 63, no. 4, 2301619. doi: 10.1183/13993003.01619-2023.

24. Xie Y., Abel P.W., Casale T.B., Tu Y. TH17 cells and corticosteroid insensitivity in severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2022, Vol. 1, no. 49, pp. 467-479.
25. Yu X., Li L., Cai B., Zhang W., Liu Q., Li N., Shi X., Yu L., Chen R., Qiu C. Single-cell analysis reveals alterations in cellular composition and cell-cell communication associated with airway inflammation and remodeling in asthma. *Respir. Res.*, 2024, Vol. 25, 76. doi: 10.1186/s12931-024-02706-4.
26. Zeng J., Li M., Zhao Q., Chen M., Zhao L., Wei S., Yang H., Zhao Y., Wang A., Shen J., Du F., Chen Y., Deng S., Wang F., Zhang Z., Li Z., Wang T., Wang S., Xiao Z., Wu X. Small molecule inhibitors of ROR γ t for Th17 regulation in inflammatory and autoimmune diseases. *J. Pharm. Anal.*, 2023, Vol. 13, no. 6, pp. 545-562.
27. Zhang X., Xu Z., Wen X., Huang G., Nian S., Li L., Guo X., Ye Y., Yuan Q. The onset, development and pathogenesis of severe neutrophilic asthma. *Immunol. Cell Biol.*, 2022, Vol. 100, no. 3, pp. 144-159.

Авторы:

Пирогов А.Б. — к.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Благовещенск, Россия

Приходько А.Г. — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Благовещенск, Россия

Пирогова Н.А. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Благовещенск, Россия

Authors:

Pirogov A.B., PhD (Medicine), Associate Professor, Senior Research Associate, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Research Center of Respiratory Physiology and Pathology, Blagoveshchensk, Russian Federation

Prihodko A.G., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Research Center of Respiratory Physiology and Pathology, Blagoveshchensk, Russian Federation

Pirogova N.A., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Research Center of Respiratory Physiology and Pathology, Blagoveshchensk, Russian Federation

Наумов Д.Е. — к.м.н., заведующий лабораторией молекулярных и трансляционных исследований ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Благовещенск, Россия

Гассан Д.А. — к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Благовещенск, Россия

Перельман Ю.М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий лабораторией функциональных методов исследования дыхательной системы ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Благовещенск, Россия

Naumov D.E., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Research Center of Respiratory Physiology and Pathology, Blagoveshchensk, Russian Federation

Gassan D.A., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Molecular and Translational Research, Far Eastern Research Center of Respiratory Physiology and Pathology, Blagoveshchensk, Russian Federation

Perelman J.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Research Center of Respiratory Physiology and Pathology, Blagoveshchensk, Russian Federation

Поступила 13.06.2024
Принята к печати 14.09.2024

Received 13.06.2024
Accepted 14.09.2024