

## Особенности апоптоза и блеббинга цитоплазматической мембраны лимфоцитов при бронхиальной астме

Соловьева И.А.<sup>1,2</sup>, Демко И.В.<sup>1,2</sup>, Собко Е.А.<sup>1,2</sup>, Крапошина А.Ю.<sup>1,2</sup>, Гордеева Н.В.<sup>1,2</sup>, Аникин Д.А.<sup>1</sup>, Аникина Д.А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет (КрасГМУ) имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого

Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

<sup>2</sup> Краевая клиническая больница

Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

### РЕЗЮМЕ

С учетом стойкой общемировой тенденции к нарастанию численности больных бронхиальной астмой (БА) за последние десятилетия перед исследователями встает задача всестороннего изучения патогенеза бронхиальной астмы. В многочисленных исследованиях доказано, что течение БА сопряжено с длительной персистенцией лейкоцитов (лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов) в тканях бронхов. Однако остается открытым вопрос о причинах данного явления. В данной статье представлен обзор современных научных исследований, посвященных изучению механизмов нарушения апоптоза лимфоцитов у больных бронхиальной астмой.

Рассматриваются основные механизмы молекулярной регуляции апоптоза лимфоцитов, например транскрипционные факторы, система Fas/FasL, факторы bcl-2/bcl-XL и др. Приводятся данные об участии снижения апоптоза лимфоцитов в формировании фенотипа с тяжелым течением бронхиальной астмы. Учитывая высокую распространенность ожирения среди больных бронхиальной астмой, проанализированы немногочисленные статьи, касающиеся апоптоза иммунокомпетентных клеток при ожирении. Кроме того, в статье освещаются ключевые механизмы развития блеббинга цитоплазматической мембраны (ЦПМ) с формированием лимфоцитарных микровезикул, а также их влияние на течение патологических процессов при астме.

Авторы считают, что дальнейшее углубленное изучение процессов апоптоза и некроза лимфоцитов, а также блеббинага ЦПМ сможет помочь в улучшении принципов диагностики и лечения бронхиальной астмы.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ожирение, апоптоз лимфоцитов, программируемая клеточная гибель, каспазы, блеббинг цитоплазматической мембраны.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Для цитирования:** Соловьева И.А., Демко И.В., Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Аникин Д.А., Аникина Д.А. Особенности апоптоза и блеббинга цитоплазматической мембраны лимфоцитов при бронхиальной астме. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (2): 176–183. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-176-183>.

## Features of apoptosis and blebbing of the lymphocyte plasma membrane in bronchial asthma

Solovieva I.A.<sup>1,2</sup>, Demko I.V.<sup>1,2</sup>, Sobko E.A.<sup>1,2</sup>, Kraposhina A.Yu.<sup>1,2</sup>, Gordeeva N.V.<sup>1,2</sup>, Anikin D.A.<sup>1</sup>, Anikina D.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University  
1, Partizana Zeleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

<sup>2</sup> Clinical Regional Hospital  
3a, Partizana Zeleznyaka Str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

### ABSTRACT

Given a persistent global trend towards an increase in the number of patients with bronchial asthma (BA) over the past decades, researchers are facing challenges related to a comprehensive study of the pathogenesis of BA. Numerous studies have shown that BA is associated with long-term persistence of leukocytes (lymphocytes, macrophages, and eosinophils) in the bronchial tissues. However, the causes of this phenomenon remain understudied. The article provides an overview of modern research on the mechanisms of disorders of lymphocyte apoptosis in patients with BA.

Our study considers the main mechanisms of molecular regulation of lymphocyte apoptosis, including transcription factors, the Fas/FasL system, and bcl-2/bcl-XL factors. We present the data on the role of reduced lymphocyte apoptosis in the formation of a severe BA phenotype. Taking into account high prevalence of obesity among patients with BA, we analyzed a few existing articles on the apoptosis of immunocompetent cells in obesity. In addition, the article highlights the key mechanisms of development of lymphocyte plasma membrane blebbing (PMB) with formation of microvesicles, as well as their influence on the course of pathological processes in BA.

The authors believe that further in-depth study of apoptosis, lymphocyte necrosis, and plasma membrane blebbing can help improve the principles of diagnosis and treatment of BA.

**Key words:** bronchial asthma, obesity, lymphocyte apoptosis, programmed cell death, caspase, plasma membrane blebbing.

**Conflict of interest.** The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Source of financing.** The authors state that they received no funding for the study.

**For citation:** Solovieva I.A., Demko I.V., Sobko E.A., Kraposhina A.Yu., Gordeeva N.V., Anikin D.A., Anikina D.A. Features of apoptosis and blebbing of the lymphocyte plasma membrane in bronchial asthma. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (2): 176–183. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-2-176-183>.

## ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание дыхательных путей, которое ложится серьезным социальным и экономическим бременем как на пациента, так и на общество в целом [1, 2]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) отмечают стойкую тенденцию к нарастанию численности больных БА [3].

В России также в последние годы отмечен продолжающийся рост общей заболеваемости БА [4]. Согласно статистическим данным, распространенность БА среди взрослого населения России составляет до 10,6% [5].

Известно, что астма сокращает среднюю продолжительность жизни женщин на 13,5 года, а мужчин – на 6,6 года, также служит причиной 1,4% всех госпитализаций и 1,5% случаев инвалидности. Финансовое бремя, связанное с диагностикой и лечением БА, оказывает существенное влияние на экономику страны [6].

Не менее важную проблему медико-социального характера во всем мире представляет собой ожирение, которое ВОЗ сегодня рассматривает как эпидемию, охватившую миллионы людей. С 1980 г. число лиц, страдающих ожирением, в мире увеличилось более чем в 2 раза. Избыточная масса тела (ИМТ) отмечается примерно у 1 млрд взрослого населения планеты, а у 475 млн – ожирение [7, 8].

Ожирение является наиболее распространенным сопутствующим заболеванием БА. Показано, что ожирение увеличивает распространенность и частоту возникновения БА, повышает риск обострений, ухудшения респираторных симптомов и плохого контроля заболевания. Точные механизмы взаимного влияния астмы и ожирения остаются неясными и, вероятно, являются многофакторными, обусловленные механическими изменениями дыхательных путей, системной воспалительной реакцией и метаболической дисрегуляции [9, 10].

Достаточно недавние данные подчеркивают роль программированной гибели клеток (ПГК) и аутоиммунитета как потенциально важных факторов в патогенезе хронических обструктивных заболеваний дыхательных путей. Интенсификация изучения процесса гибели клеток обусловлена тем, что в настоящее время существует несколько методов, доступных для регистрации различных проявлений ПГК и анализа молекулярных механизмов [11], которые тесно связаны с механизмами других важных событий (например, активация клетки и биологическая передача сигналов).

Именно исследование апоптоза считается продуктивным и плодотворным для понимания определенного количества важных процессов, включая иммунный гомеостаз.

## РОЛЬ ЛИМФОЦИТОВ В РАЗВИТИИ АСТМЫ

Течение БА характеризуется прогрессирующим хроническим воспалением дыхательных путей, в основе которого лежит продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкина (ИЛ) 4, 5, 9, 13, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) и др.) [12], а также длительная персистенция лейкоцитов (лимфоцитов, макрофагов, эозинофилов) в тканях бронхов [13].

Лимфоциты являются неотъемлемыми регуляторными и эффекторными клетками адаптивной иммунной системы. Совместно с антигенпрезентирующими клетками, Т- и В-лимфоциты обеспечивают иммунный ответ на патогены и формируют долговременную иммунологическую память [14].

Численность лимфоцитов регулируется за счет постоянного баланса между продукцией, пролиферацией и клеточной гибелью. Равновесие этих процессов характеризуется как лимфоцитарный гомеостаз [15].

Число Т-лимфоцитов эффекторного звена при иммунном ответе может повышаться в 1 000 раз [16], однако программированная смерть клеток регулирует накопление общего числа лимфоцитов, в том числе и при астме [17].

Таким образом, постоянное присутствие регуляторных и эффекторных клеток иммунитета при БА

может быть обусловлено не только их ускоренной миграцией в ткани, но и ограничением клеточной элиминации вследствие дисрегуляции процессов программируемой клеточной гибели.

## ТИПЫ ПРОГРАММИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ КЛЕТОК

На основании физиологических, морфологических и биохимических критериев исследователи выделяют три типа ПГК: апоптоз (ПГК I типа), аутофагия (ПГК II типа) и некроз (ПГК III типа) [18, 19].

### Аутофагия и апоптоз

Аутофагия – процесс прижизненной утилизации измененного метаболитами содержимого цитоплазмы, является процессом самообновления клеток, который при чрезмерном воздействии приводит к их гибели [20, 21].

В то же время естественное, физиологическое, запрограммированное отмирание клеток (50–500 млрд клеток ежедневно) преимущественно осуществляется путем апоптоза: после мембранного блеббинга, уменьшения клеток, конденсации хроматина и фрагментации ДНК происходит быстрое поглощение апоптотических телец фагоцитарными клетками без какой-либо воспалительной реакции [22, 23].

### Пути реализации апоптоза

Реализация ПГК I типа (апоптоза) осуществляется несколькими путями и механизмами, зависящими как от особенностей клеток, так и от воздействия внутренних и внешних сигналов [24]. После действия токсических агентов или нерепарируемого повреждения ДНК в процесс апоптотической гибели включается митохондриальный (внутренний) сигнальный путь. Основными регуляторами этого процесса являются гены *p53* и *Bcl-2* (главный супрессор апоптоза) с соответствующими белками [25, 26].

Более часто реализуется внешний, или рецептор-опосредованный, путь активации апоптоза, который инициируется многообразием внеклеточных триггеров и осуществляется при участии рецепторов фактора некроза опухоли (ФНО). Наиболее изученным активатором является Fas (APO-1 или CD95), который стимулирует апоптоз клеток после образования комплекс-соединения со своим лигандом – Fas/FasL [27, 28].

После проведения индуцирующих сигналов от триггеров через адапторные белки начинается эффекторная фаза апоптоза, главными участниками данной фазы являются цистеиновые протеазы (каспазы), которые при инициации апоптоза достаточно быстро переходят из неактивной (прокаспазы) в активную форму, обеспечивая расщепление белковых

молекул в местах расположения аспарагиновых оснований [29, 30].

Усиление интереса экспертов к вопросам ПКГ [31] привело к росту количества исследований, касающихся проблемы апоптоза. Появились методы регистрации апоптоза, анализа молекулярно-генетических механизмов, что позволило исследователям понять значительную роль апоптоза как в поддержании гомеостаза постоянно регенерирующих тканей, так и понять влияние дисрегуляции запрограммированной клеточной смерти на патогенез многих патологических процессов [32].

Самым оптимальным методом определения апоптоза в клетках был признан TUNEL-метод (terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick-end labelling), или терминальное дезоксиуридиновое мечение концов [33], поскольку во время апоптоза под действием эндонуклеаз происходят многочисленные разрывы нитей ДНК, в результате чего образуется множество 3'-концов [34]. TUNEL-метод основывается на связывании с 3'-концом нити ДНК дезоксиуридинтрифосфата, меченного биотином. Связывание производит фермент дезоксирибонуклеотид-трансфераза. Существует еще ряд оптимальных биохимических, молекулярных и генетических методов определения апоптоза [35]. В контексте существующей информации о нарушении апоптоза лимфоцитов при системных, аутоиммунных и аллергических заболеваниях исследование апоптоза при бронхиальной астме стало актуальным и важным.

Персистенция аллергического воспалительного процесса в дыхательных путях связана с избыточной активацией иммунокомпетентных клеток (ИКК), которая, в свою очередь, приводит к накоплению аутореактивных клонов с одновременным снижением активности апоптоза (позитивная активация и отсутствие апоптоза) [36–38]. Возможно, апоптоз лимфоцитов тесно связан с их миграцией к очагу воспаления в результате воздействия аллергена, т. е. апоптоз действует как механизм антигенуправляемой селекции лимфоцитов [39].

## АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

При БА в ИКК запускается несколько путей гибели, причем в течение болезни они способны переключаться [40]. При астме происходит выраженное угнетение механизмов ПКГ лимфоцитов, связанное с увеличением экспрессии мРНК IL-5 и основных антиапоптотических факторов (bcl-2, bcl-XL), ингибирующих апоптоз по рецепторному и митохондриальному путям, что прямо коррелирует со степенью тяжести астмы [41].

Одним из молекулярных механизмов, играющих важную роль в регуляции апоптотической программы, являются транскрипционные факторы, например JAK-STAT (janus kinases – signal transducer and activator of transcription), а также PAX-5, NF-κB, p53 и др. Транскрипционные факторы регулируют экспрессию белков, таких как ИЛ-4, -15, -13, IgE, рецепторных молекул Fas и других, а также пролиферацию клеток – лимфоцитов и эозинофилов [42, 43].

Доказано, что антиапоптотическим эффектом обладают снижение экспрессии гена и активности транскрипционного фактора p53 и стимуляция активности – NF-κB. А высокие уровни экспрессии STAT6 при сниженных – PAX-5 и повышенных уровнях NF-κB приводят к формированию и утяжелению течения БА [44].

Соотношение Bcl-2/Bax у пациентов с тяжелой БА намного выше, что подтверждает многие исследования, в которых было продемонстрировано, что NF-κB стимулирует экспрессию и активность Bcl-2, который сам действует как мощная антиапоптотическая молекула и ингибирует проапоптотические молекулы Bax [45, 46].

В процессе недавних исследований установлено, что уровни Bcl-2 или отношение Bcl-2/Bax выше у астматиков, чем у здоровых людей. Уровень экспрессии NF-κB положительно коррелирует с соотношением Bcl2/Bax у пациентов с астмой [47].

Интересно, что система Fas/FasL, запускающая рецептор-опосредованный путь активации апоптоза, менее активна в Th2-лимфоцитах, типичных для астмы, что говорит об их эволюционной предрасположенности к снижению уровню апоптоза [48, 49]. Согласно проведенным исследованиям, стероиды могут усиливать апоптоз, но также и снижать экспрессию Fas (CD95) и регуляторов CD25, переключая апоптоз на другой путь [50].

В ряде исследований продемонстрирована связь между активностью апоптоза и тяжестью БА [51], показано наличие обратной корреляционной связи между количеством апоптотических клеток и тяжестью БА [52]. В другом исследовании отмечено, что при тяжелой БА в сравнении с легкой степенью количество лимфоцитов в апоптозе значительно меньше на фоне 6-дневной инкубации в растворе с добавлением индуктора апоптоза – дексаметазона, что может говорить о торможении ПКГ I типа у больных с тяжелой астмой [53].

## Некроз

В настоящее время важную роль отводят не только изучению последствий апоптоза, но и ПКГ III типа – некроза для окружающих клеток и организма в целом.

Гибель клетки по типу некроза сопровождается разрушением клеточной мембраны и поступлением во внеклеточное пространство внутриклеточных молекул с развитием альтерации окружающих клеток и воспалением, а фагоцитоз погибших клеток – развитием полноценного иммунного ответа [54]. Некротическая гибель лимфоцитов всегда сопряжена с экскрецией пула медиаторов воспаления, оказывающих цитотоксическое и гистохимическое действие, что также сопровождается активной пролиферацией и миграцией в дыхательные пути новых клеток-эффекторов, утяжеляющих воспаление дыхательных путей [55].

А.П. Парахонский в своей публикации подчеркивает, что развитие БА тесно связано не только с нарушением реализации апоптотической программы гибели ИКК крови, но и с увеличением некроза лимфоцитов [56]. В немногочисленных исследованиях доказано, что у больных с тяжелой персистирующей астмой преобладает некротическая гибель лимфоцитов [57].

## **БЛЕББИНГ ЦИТОПЛАЗМАТИЧЕСКОЙ МЕМБРАНЫ (ЦПМ) И БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА**

При окислительном стрессе, апоптозе и некрозе лимфоцитов идет активное образование мембранных микровезикул (МВ) в результате интенсивного блеббинга цитоплазматической мембраны (ЦПМ) [58, 59].

Развитие блеббинга ЦПМ возникает в результате нарушения мембран-цитоскелетных взаимодействий в исходе активации ферментативных реакций, развития энергетического и ионного дисбаланса в клетке, а также окислительного повреждения цитоскелета. Блеббину предшествуют дисбаланс актин-миозиновых контактов и экстернализация фосфатидилсерина, что характеризуется пузырьвидным выпячиванием мембраны, сопровождается миграцией органелл и антигенов в образующиеся блеббы, приобретающие воспалительный и аутоантигенный потенциал. Например, экстрацеллюлярные частицы, происходящие из Т-клеток, несут на себе антигены CD4, CD3 или CD8 [60, 61].

### **Микровезикулы**

Свидетельства роли везикул ЦПМ ИКК пока значительно ограничены. Обсуждается их роль в регуляции гомеостаза путем транспорта сигналов между клетками, вплоть до презентации антигена клеткам иммунной системы [62].

Микровезикулы могут оказывать влияние на клетки по двум основным путям – взаимодействия с рецепторами и переноса микроРНК [63], способны регулировать экспрессию генов и дифференцировку клеток, что вовлекает их в патогенез многих процес-

сов [64]. Значительная часть исследований посвящена провоспалительной роли и проблеме содержащихся в МВ микроРНК – высококонсервативных некодирующих РНК длиной 18–24 нуклеотидов [65].

Другим фактором, влияющим на воспалительный процесс, может быть способность МВ индуцировать апоптоз ИКК. Апоптогенную активность микровезикул возможно объяснить влиянием содержащихся в везикулах каспаз и других биологически активных веществ, индуцирующих апоптоз [66].

Однако недостаточно исследований посвящено патогенному влиянию лимфоцитарных микровезикул (ЛМВ) на течение патологических процессов, в частности на патогенез БА. Известно, что ЛМВ индуцируют активацию фермента НАДФ-оксидазы, что ведет к активации механизмов окислительного стресса [67].

Высокое содержание циркулирующих везикулярных микрочастиц у больных с астмой может служить полезным биомаркером активности апоптоза и воспалительного процесса в дыхательных путях, потенциальным предиктором прогрессирования степени тяжести БА, отражая действие важного элемента патогенеза астмы, а не просто появление инертной «клеточной пыли», как считалось долгое время.

## **АПОПТОЗ И ОЖИРЕНИЕ**

Крайне мало исследований и публикаций посвящено проблеме апоптоза ИКК, в частности лимфоцитов, при ожирении. Известно, что метаболические изменения в белой жировой ткани людей с ожирением приводят к персистенции ИКК в жировой ткани. Местно наблюдаются повышенные уровни провоспалительных цитокинов и активных свободных радикалов, способствующих окислительному стрессу и прогрессированию системного воспаления [68].

При ожирении происходит повышение активности апоптоза лимфоцитов крови, при котором взаимодействие рецептора гибели Fas с FasL приводит к активации каспазы 8, 10, 3. В одной из работ было показано, что у пациентов с ожирением увеличена концентрация индуктора апоптоза – белка p53, а его уровень прямо коррелирует с индексом массы тела, объемом талии и индексом НОМА-IR [69, 70].

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В физиопатологическом контексте астма является хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, и исследование ПКГ, в частности апоптоза, обусловлено тем фактом, что лимфоциты играют большую роль в патогенезе БА. Несмотря на многочисленные данные о БА, концепция апоптоза в патогенезе астмы является противоречивой. Результаты иммунологических исследований свидетель-

ствуют о ряде изменений функционального состояния лимфоцитов у больных астмой. Исследования апоптоза продолжаются и в настоящее время. Особую актуальность такие работы имеют при изучении синтропии БА и ожирения. Важно отметить, что все больше доказательств того, что ожирение причинно связано с астмой. Лучшее понимание этой взаимосвязи на уровне патогенеза может привести к появлению новых методов лечения для терапевтически резистентной когорты пациентов.

Таким образом, дальнейшее изучение всех аспектов апоптоза и блеббинга ЦПМ лимфоидных клеток при ассоциации БА и ожирения, установление их цитологических, молекулярных и биохимических маркеров может способствовать более полному пониманию механизмов патогенеза астмы, улучшению принципов диагностики, созданию нового ориентира дифференциальной диагностики, а также служить базисом для создания высокоэффективных, современных методов лечения, прогнозирования эффективности терапии трудно контролируемых и резистентных к терапии форм БА.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Global Strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma. GINA. URL: <http://www.slideshare.net/cristobalbunuel/gina-report-2016>; 2016. URL: [http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA.Report\\_2016.pdf](http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA.Report_2016.pdf).
- Федеральные клинические рекомендации по бронхиальной астме. 2016: 64. URL: <http://spulmo.ru/obshchestvonews/news-812>.
- Reddel H.K., Hurd S.S., FitzGerald J.M. World Asthma Day. GINA 2014: A global asthma strategy for a global problem. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2014; 18 (5): 505–506. DOI: 10.5588/ijtld.14.0246.
- Бельтюков Е.К., Братухин К.П. Эпидемиология аллергического ринита и бронхиальной астмы в Свердловской области. *Доктор.ру.* 2015; 108 (7): 11–14.
- Ушакова Д.В., Никонов Е.Л. Эпидемиология бронхиальной астмы. *Терапия.* 2018; 20 (2): 90–95.
- Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Сергеева Г.Р., Иванова Н.И., Зибрина Т.М., Максименко И.Н., Цуканова И.В. Распространенность бронхиальной астмы и аллергического ринита среди взрослого населения Санкт-Петербурга. *Терапевтический архив.* 2003; 75 (1): 523–526.
- Guzzardi M.A., Iozzo P., Salonen M.K., Kajantie E., Eriksson J.G. Maternal adiposity and infancy growth predict later telomere length: a longitudinal cohort study. *Int. J. Obes.* 2016; 40 (7): 1063–1069. DOI: 10.1038/ijo.2016.58.
- Минеев В.Н., Лалаева Т.М., Васильева Т.С., Трофимов В.И. Фенотип бронхиальной астмы с ожирением. *Пульмонология.* 2012; (2): 102–107. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-2-102-107.
- Baffi C.W., Winnica D.E., Holguin F. Asthma and obesity: mechanisms and clinical implications. *Asthma Res. Pract.* 2015; 1: 1. DOI: 10.1186/s40733-015-0001-7.
- Глушкова Е.Ф., Шартанова Н.В., Лусс Л.В. Ожирение и бронхиальная астма: клинко-аллергологическая характеристика. *Русский Медицинский Журнал.* 2018; 8 (1): 4–8.
- Vodounon C.A., Chabi C.B., Skibo Yu.V., Ezin V., Aikou N., Kotchoni S.O., Akpona S.A., Baba-Moussa L., Abramova Z.I. Influence of the programmed cell death of lymphocytes on the immunity of patients with atopic bronchial asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2014; 10 (1): 14. DOI: 10.1186/1710-1492-10-14.
- Shore S.A. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121 (5): 1087–1093. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.03.004.
- Miranda C., Busacker A., Balzar S., Trudeau J., Wenzel S.E. Distinguishing severe asthma phenotype: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113 (1): 101–108. DOI: 10.1016/j.jaci.2003.10.041.
- Wiik A.S., Gordon T.P., Kavanaugh A.F., Lahita R.G., Reeves W., van Venrooij W.J., Wilson M.R., Fritzler M. Cutting edge diagnostics in rheumatology: the role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of auto-immune serology. *Arthritis Rheum.* 2004; 51 (2): 291–298. DOI: 10.1002/art.20229.
- Jameson S.C. Maintaining the norm: T-cell homeostasis. *Nat. Rev. Immunol.* 2002; 8 (2): 547–556. DOI: 10.1038/nri853.
- Plas D.R., Rathmell J.C., Thompson C.B. Homeostatic control of lymphocyte survival: potential origins and implications. *Nat. Immunol.* 2002; 3 (6): 515–521. DOI: 10.1038/ni0602-515.
- Badovinac V.P., Harty J.T. Programming, demarcating, and manipulating CD8+ T-cell memory. *Immunol. Rev.* 2006; 211 (1): 67–80. DOI: 10.1111/j.0105-2896.2006.00384.x.
- Скибо Ю.В., Пономарева А.А., Решетникова И.Д., Абрамова З.И. Индукция аутофагии в Т-лимфоцитах периферической крови больных атопической бронхиальной астмой. *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия.* 2012; 7 (3): 146–150.
- Green D.R. The end and after: how dying cells impact the living organism. *Immunity.* 2011; 35 (4): 441–445. DOI: 10.1016/j.immuni.2011.10.003.
- Черников В.П., Белоусова Т.А., Кактурский Л.В. Морфологические и биохимические критерии клеточные гибели. *Архив патологии.* 2010; 72 (3): 48–54.
- Romao S., Gannage M., Munz C. Checking the garbage bin for problems in the house, or how autophagy assists in antigen presentation to the immune system. *Semin. Cancer Biol.* 2013; 23 (5): 391–396. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.03.001.
- Walsh C.M., Edinger A.L. The complex interplay between autophagy, apoptosis and necrotic signals promotes T-cell homeostasis. *Immunol. Rev.* 2010; 236 (1): 95–109. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00919.x.
- Варга О.Ю., Рябков В.А. Апоптоз: понятие, механизмы реализации, значение. *Экология человека.* 2006; (7): 28–32.
- Zhao Y.X., Zhang H.R., Yang X.N., Zhang Y.H., Feng S., Yu F.X., Yan X.X. Fine particulate matter-induced exacerbation of allergic asthma via activation of T-cell immunoglobulin and mucin domain 1. *Chinese Medical Journal* 2018; 131 (20): 2461–2473. DOI: 10.4103/0366-6999.243551.
- Чечина О.Е., Биктасова А.К., Сазонова Е.В. Роль цитокинов в редокс-зависимой регуляции апоптоза. *Бюл-*

- леть сибирской медицины. 2009; 8 (2): 67–71. DOI: 10.20538/1682-0363-2009-2-67-71.
26. Tian B.P., Xia L.X., Bao Z.Q., Zhang H., Xu Z.W., Mao Y.Y. Bcl-2 inhibitors reduce steroid-insensitive airway inflammation. *J. Allergy Clin Immunol.* 2017; 140 (2): 418–430. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.11.027.
  27. Лунев Д.А., Заклякова Л.В., Овсянникова Е.Г., Сарсенгалиева А.К. Роль апоптоза в поддержании гомеостаза живых систем. *Астраханский медицинский журнал.* 2010; 5 (1): 11–20.
  28. Brison D.R. Apoptosis in mammalian preimplantation embryos: regulation by survival factors. *Pathol. Int.* 2001; 51 (12): 948–953.
  29. Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis. *Nature.* 2000; 407 (6805): 770–776. DOI: 10.1038/35037710.
  30. Marsden V.S., O’connor L., O’reilly R.A.. Apoptosis initiated by Bcl-2-regulated caspase activation independently of the cytochrome c/Apaf-1/caspase-9 apoptosome. *Nature.* 2002; 419 (6907): 614–617. DOI: 10.1038/nature01101.
  31. Kroemer G., Martin S.J. Caspase-independent cell death. *Nat. Med.* 2005; 11 (7): 725–730. DOI: 10.1038/nm1263.
  32. Milner T.A., Waters E.M., Robinson D.C., Pierce J.P. Degrading processes identified by electron microscopic immunocytochemical methods. *Meth. Mol. Biol.* 2011; 793: 23–59. DOI: 10.1007/978-1-61779-328-8\_3.
  33. Whelan R.S., Kaplinskiy V., Kitsis R.N. Cell death in the pathogenesis of heart disease: mechanisms and significance. *Annu. Rev. Physiol.* 2010; 72 (1): 19–44. DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163111.
  34. Yang F., Tu J., Pan J.Q., Luo H.L., Liu Y.H., Wan J., Zhang J., Wei P.F., Jiang T., Chen Y.H., Wang L.P. Light-controlled inhibition of malignant glioma by opsin gene transfer. *Cell Death Dis.* 2013; 4(10): 893–907. DOI: 10.1038/cddis.2013.425.
  35. Zeng W., Wang X., Xu P., Liu G., Eden H.S., Chen X. Molecular imaging of apoptosis: from micro to macro. *Theranostics.* 2015; 5 (6): 559–582. DOI: 10.7150/thno.11548.
  36. Сергеева Т.Ф., Ширманова М.В., Загайнова Е.В., Лукьянов К.А. Современные методы исследования апоптотической гибели клеток. *Современные технологии в медицине.* 2015; 7 (3): 172–182. DOI: 10.17691/stm2015.7.3.21.
  37. Todo-Bom A., Mota P.A., Alves V., Vale P.S., Santos R.M. Apoptosis and Asthma in the Elderly. *J. Investig Allergol. Clin. Immunol.* 2007; 17 (2): 107–112.
  38. Deponte M. Programmed cell death in protists. *Biochem Biophys Acta.* 2008; 1783 (7): 1396–1405. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2008.01.018.
  39. Potapinska O., Demkow U. T-lymphocyte apoptosis in asthma. *Eur. J. Med. Res.* 2009; 14 (4): 192–195. DOI: 10.1186/2047-783X-14-S4-192.
  40. Rottem M., Shoenfeld Y. Asthma as a paradigm for autoimmune disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2003; 132 (3): 210–214. DOI: 10.1159/000074301.
  41. Яровая Г.А., Нешкова Е.А., Мартынова Е.А., Блохина Т.Б. Роль протеолитических ферментов в контроле различных стадий апоптоза. *Лабораторная медицина.* 2011; (11): 39–53.
  42. Огородова Л.М., Деев И.А., Иванчук И.И. Клиническая и патогенетическая эффективность различных фармакотерапевтических режимов при тяжелой бронхиальной астме у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2006; 3 (3): 26–31.
  43. Murray P.J. The JAK-STAT signaling pathway: input and output integration. *J. Immunol.* 2007; 178 (5): 2623–2629. DOI: 10.4049/jimmunol.178.5.2623.
  44. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Иванов В.А., Липкин Г.И. Роль транскрипционного фактора PAX-5 в патогенезе бронхиальной астмы. *Медицинская иммунология.* 2012; 14 (4–5): 347–352.
  45. Bittner S. Ehrenschwender M. Multifaceted death receptor 3 signaling—promoting survival and triggering death. *FEBS Letters.* 2017; 591 (17): 2543–2555. DOI: 10.1002/1873-3468.12747.
  46. Chen G.G., Liang N.C., Lee J.F., Chan U.P., Wang S.H., Leung B.C., Leung K.L. Over-expression of Bcl-2 against Pteris semipinnata L-induced apoptosis of human colon cancer cells via a NF-kappa B-related pathway. *Apoptosis.* 2004; 9 (5): 619–627. DOI: 10.1023/b:appt.0000038041.57782.84.
  47. Viatour P., Bentires-Alj M., Chariot A., Derogowski V., de Leval L., Merville M.P., Bours V. NF-kappa B2/p100 induces Bcl-2 expression. *Leukemia.* 2003; 17 (7): 1349–1358. DOI: 10.1038/sj.leu.2402982.
  48. Abdulmir A.S., Kadhim H.S., Hafif R.R., Ali M.A., Faik I., Abubakar F., Abbas K.A. Severity of asthma: the role of CD25+, CD30+, NF-kappaB, and apoptotic markers. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009; 19 (3): 218–224.
  49. Ying S., Khan L.N., Meng Q., Barnes N.C., Kay A.B. Cyclosporin A, apoptosis of BAL T-cells and expression of Bcl-2 in asthmatics. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (2): 207–212. DOI: 10.1183/09031936.03.00098902.
  50. Akha A.S., Miller R.A. Signal transduction in the aging immune system. *Curr. Opin. Immunol.* 2005; 17 (5): 486–491. DOI: 10.1016/j.coi.2005.07.004.
  51. Melis M., Siena L., Pace E., Gjomarkaj M., Profita M., Pirazzoli A., Todaro M., Stassi G., Bonsignore G., Vignola A.M. Fluticasone induces apoptosis in peripheral T-lymphocytes: a comparison between asthmatic and normal subjects. *Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 257–266. DOI: 10.1183/09031936.02.00239202.
  52. Buc M., Dzurilla M., Bucova M. Immunopathogenesis of bronchial asthma. *Arch. Immunol. Ther. Ex.* 2009; 57 (5): 331–434. DOI: 10.1007/s00005-009-0039-4.
  53. Чубарова С.В., Чернова И.А., Крапошина А.Ю., Соловьева И.А., Демко И.В., Салмина А.Б., Малиновская Н.А. Апоптоз лимфоцитов периферической крови при бронхиальной астме различной степени тяжести. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2013; (48): 28–33.
  54. Vodounon C.A., Chabi C.B., Skibo Y.V., Ezin V., Aikou N., Kotchoni S.O., Akpona S.A., Baba-Moussa L., Abramova Z.I. Influence of the programmed cell death of lymphocytes on the immunity of patients with atopic bronchial asthma. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology.* 2014; 10 (1): 1–11. DOI: 10.1186/1710-1492-10-14.
  55. Peter C., Wesselborg S., Herrman M., Lauber K. Dangerous attraction: phagocyte recruitment and danger signals of apoptotic and necrotic cells. *Apoptosis.* 2010; 15 (9): 1007–1028. DOI: 10.1007/s10495-010-0472-1.
  56. Потапнев М.П. Аутофагия, апоптоз, некроз клеток и иммунное распознавание своего и чужого. *Иммунология.* 2014; 35 (2): 95–102.

57. Парахонский А.П., Егорова С.В., Цыганок С.С. Механизмы программируемой гибели клеток периферической крови у больных бронхиальной астмой. *Успехи современного естествознания*. 2008; (8): 107–108.
58. Нсангу М.М.Д., Водунон А.С., Абрамова З.И., Лунцов А.В., Цибулькина В.Н. Особенности морфологических показателей и количественной оценки лимфоцитов периферической крови больных атопической бронхиальной астмой. *Казанский медицинский журнал*. 2007; 88 (2): 168–171.
59. Carmen M.M., Angela T., Fatina Z. Shed membrane microparticles from circulating and vascular cells in regulating vascular function. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005; 288 (3): 1004–1009. DOI: 10.1152/ajpheart.00842.2004.
60. Инжутова А.И., Салмина А.Б., Петрова М.М. Регистрация блеббинга плазматической мембраны лимфоцитов периферической крови как экспресс-метод оценки тяжести состояния больных осложненными формами гипертонической болезни. *Бюллетень СО РАМН*. 2007; (1): 6–10.
61. Akers J.C., Gonda D., Kim R., Carter B.S., Chen C.C. Biogenesis of extracellular vesicles (EV): exosomes, microvesicles, retrovirus-like vesicles, and apoptotic bodies. *J. Neurooncol.* 2013; 113 (1): 1–11. DOI: 10.1007/s11060-013-1084-8.
62. Buzas E.I., György B., Nagy G. Emerging role of extracellular vesicles in inflammatory diseases. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2014; 10 (6): 356–364. DOI: 10.1038/nrrheum.2014.19.
63. Hwang I. Cell-cell communication via extracellular membrane vesicles and its role in the immune response. *Molecules and Cells*. 2013; 36 (2): 105–111. DOI: 10.1007/s10059-013-0154-2.
64. Пантелеева М.А., Абаева А.А., Баландина А.Н., Беляева А.В., Нечипуренкова Д.Ю., Обыденный С.И., Свешникова А.Н., Шибекова А.М., Атауллаханова Ф.И. Внеклеточные везикулы плазмы крови: состав, происхождение, свойства. *Биологические мембраны*. 2017; 34 (3): 155–161. DOI: 10.7868/S0233475517030069.
65. Hargett L.A., Bauer N.N. On the origin of microparticles: From “platelet dust” to mediators of intercellular communication. *Pulm. Circ.* 2013; 3 (2): 329–340. DOI: 10.4103/2045-8932.114760.
66. Redzic J.S., Balaj L., van der Vos K.E., Breakefield X.O. Extracellular RNA mediates and marks cancer progression. *Semin Cancer Biol.* 2014; 28: 14–23. DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.04.010.
67. Mostefaï H.A., Agouni A., Carusio N., Mastronardi M.L., Heymes C., Henrion D., Andriantsitohaina R., Martinez M.C. Phosphatidylinositol 3-kinase and xanthine oxidase regulate nitric oxide and reactive oxygen species productions by apoptotic lymphocyte microparticles in endothelial cells. *J. Immunol.* 2008; 180 (7): 5028–5035. DOI: 10.4049/jimmunol.180.7.5028.
68. Franceschi C., Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2014; 69 (1): 4–9. DOI: 10.1093/gerona/glu057.
69. Locksley R.M., Killeen N., Lenardo M.J. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*. 2001; 104 (4): 487–501. DOI: 10.1016/S0092-8674(01)00237-9.
70. Чернышева Е.Н., Панова Т.Н. Взаимосвязь апоптоза и процессов преждевременного старения у больных с метаболическим синдромом. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2012; 8 (2): 251–255.

## Сведения об авторах

**Соловьева Ирина Анатольевна**, д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования, проректор по учебной работе, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-пульмонолог, Краевая клиническая больница, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-1999-9534.

**Демко Ирина Владимировна**, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; зав. легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница, г. Красноярск. ORCID 0000-0001-8982-5292.

**Собко Елена Альбертовна**, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; зав. отделением аллергологии, Краевая клиническая больница, г. Красноярск.

**Крапошина Ангелина Юрьевна**, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-пульмонолог, Краевая клиническая больница, г. Красноярск. ORCID 0000-0001-6896-877X.

**Гордеева Наталья Владимировна**, канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом постдипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого; врач-пульмонолог, Краевая клиническая больница, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-0586-8349.

**Аникин Дмитрий Александрович**, клинический ординатор, кафедра внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск. ORCID 0000-0002-1598-436X.

**Аникина Диана Андреевна**, клинический ординатор, кафедра внутренних болезней № 2 с курсом постдипломного образования, КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.

(✉) Соловьева Ирина Анатольевна, e-mail: solovieva.irina@inbox.ru

Поступила в редакцию 28.04.2020

Подписана в печать 29.09.2020