

УДК 616.233-002-092:612.59:616.2-021.5:616.248
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-143-152>

Клинические и патогенетические аспекты нейтрофильного воспаления бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (обзор литературы)

Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Пирогова Н.А., Перельман Ю.М.

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания (ДНЦ ФПД)
Россия, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

РЕЗЮМЕ

Представлены данные о влиянии нейтрофилии бронхиального воспаления на клиническое течение, функцию внешнего дыхания и формирование реакции дыхательных путей к холодному воздуху у больных бронхиальной астмой (БА). Согласно результатам современных исследований, активация структурно-функционального статуса нейтрофилов при смешанном паттерне воспаления связана с утяжелением течения и более сложным достижением контроля заболевания, выраженным нарушением проходимости бронхов вследствие стимуляции эпителиальной деструкции и ремоделирования, развитием и поддержанием холодовой гиперреактивности дыхательных путей.

Механизмы активации цитокинового профиля Th1, оксидативного и галогенирующего стресса, обуславливающие активность нейтрофилов и персистенцию хронического воспаления, приводят к оксидантно-повреждению паренхимы бронхов и эпителиальной дисфункции, что способствует холодовому бронхоспазму. Цитолиз и нетоз, выступающие в качестве альтернативных апоптозу путей гибели нейтрофилов в дыхательных путях астматиков, рассматриваются с позиций финальных этапов индуцированной активности лизосом нейтрофилов при смешанном фенотипе БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, смешанный паттерн воспаления, нейтрофилы, провоспалительные цитокины, оксидативный стресс, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, обзор

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: Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Пирогова Н.А., Перельман Ю.М. Клинические и патогенетические аспекты нейтрофильного воспаления бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей (обзор литературы). *Бюллетень сибирской медицины*. 2023;22(1):143–152. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-143-152>.

Clinical and pathogenetic aspects of neutrophilic bronchial inflammation in asthma patients with cold-induced airway hyperresponsiveness (literature review)

Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Pirogova N.A., Perelman J.M.

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

✉ Пирогов Алексей Борисович, dncfpd@dncfpd.ru

ABSTRACT

The review presents data on the effect of neutrophilic bronchial inflammation on the clinical course, external respiration, and formation of the airway response to cold air in patients with asthma. According to the results of modern studies, activation of the structural and functional state of neutrophils in a mixed inflammatory pattern is associated with an increase in disease severity, more difficult achievement of asthma control, pronounced impairment of bronchial patency due to stimulation of epithelial destruction and remodeling, and development and maintenance of cold-induced airway hyperresponsiveness.

The mechanisms activating the Th1 cytokine profile and oxidative and halogenation stress and determining the activity of neutrophils and persistence of chronic inflammation lead to oxidative damage to lung parenchyma and epithelial dysfunction, which contributes to cold-induced bronchoconstriction. Cytolysis and NETosis, acting as alternative pathways of neutrophil death in the airways of asthma patients, are considered in terms of final stages of induced activity of neutrophil lysosomes in the mixed asthma phenotype.

Keywords: asthma, mixed inflammatory pattern, neutrophils, proinflammatory cytokines, oxidative stress, cold-induced airway hyperresponsiveness

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: Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Pirogova N.A., Perelman J.M. Clinical and pathogenetic aspects of neutrophilic bronchial inflammation in asthma patients with cold-induced airway hyperresponsiveness (literature review). *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023;22(1):143–152. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2023-1-143-152>.

НЕЙТРОФИЛЫ БРОНХОВ И ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Бронхиальная астма (БА) долгое время ассоциировалась с эозинофильным воспалением, но исследования показывают, что у ряда больных имеет место повышенная инфильтрация нейтрофилами дыхательных путей [1–3]. Это свидетельствует о потенциально важной роли нейтрофилов в ее развитии, связанном с фенотипическими особенностями заболевания. У определенного числа больных БА формируется смешанный тип бронхиального воспаления, который характеризуется большим количеством эозинофилов и нейтрофилов и сопровождается более тяжелым течением заболевания [4, 5]. Клинически это проявляется стойкостью симптомов, снижением контроля над астмой, ухудшением функции внешнего дыхания, в большей степени проходимости мелких дыхательных путей [3].

Предполагается, что эозинофильный воспалительный фенотип сопровождается хорошим ответом больных БА на лечение ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), антилейкотриеновыми препаратами (АЛТ), блокаторами интерлейкина (IL) 5 [6]. Тяжелые больные со смешанным фенотипом имеют более частые обострения болезни, трудно поддаются терапии ИГКС, АЛТ и требуют продол-

жительного применения системных кортикостероидов (СКС) [4, 5], часто слабо отвечая на предложенную терапию [7]. Как свидетельствуют данные литературы, нейтрофилия сопровождает невосприимчивость к кортикостероидам и терапевтическую резистентность к высоким дозам СКС, она связана не только с тяжелым течением БА, но и с серьезностью ее обострений [8].

В период крайне тяжелых обострений, фатальных атак доминирующее в дыхательных путях нейтрофильное воспаление может приводить к летальному исходу [7, 8]. Так, при изучении бронхиальных биоптатов, полученных от больных с тяжелыми обострениями БА и эндотрахеальной интубацией по поводу дыхательной недостаточности, было показано, что в стадию обострения слизистая оболочка бронхов усиленно инфильтрируется эозинофилами и, в большей степени, нейтрофилами [9]. При этом ряд исследователей не исключает наличие у таких больных нейтрофилии в бронхиальном секрете и до обострения – в связи с предшествующим тяжелым течением астмы на фоне лечения высокими дозами ИГКС [10].

Однако нейтрофилы ответственны не только за тяжесть астмы, устойчивость к терапии ИГКС, но имеют прямое отношение к характеру патологического процесса, протекающего в дыхательных путях, инициируя либо сопровождая различные экзогенные реакции, например при воздействии холодного воз-

духа [3, 11]. Агрессивное действие холода приводит к формированию у значительного числа больных БА (60–80%) холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП), что сопровождается утяжелением течения астмы в зимний период времени, сложностью в подборе адекватной терапии вследствие активации нейтрофилии, появлении смешанного (эозинофильно-нейтрофильного) паттерна бронхов [3].

Трудности в лечении таких больных связаны, прежде всего, с низкой эффективностью применения обычных режимов противовоспалительной терапии из-за поддержания высокого уровня активированного пула нейтрофилов мокроты [3]. Больные со смешанным паттерном воспаления даже при легком течении болезни, несмотря на получаемую базисную терапию ИГКС, чаще, чем больные с эозинофильным паттерном воспаления бронхов испытывают дыхательный дискомфорт и потребность в использовании препаратов неотложной помощи, имеют более низкие значения ОФВ₁ и МОС_{25–75}, более выраженную лабильность бронхов в ответ на ингаляционное введение β₂-агониста короткого действия и при бронхопровокации холодным воздухом [3]. У больных со смешанным паттерном воспаления ХГДП встречается в 2 раза чаще, чем у больных с эозинофильным типом воспаления [3]. Проблема эндогенной регуляции воспаления, хемотаксиса, пролиферации, дифференцировки, апоптоза и функционирования гранулоцитов в поддержании нарушенного гомеостаза у больных БА с ХГДП остается мало исследованной.

ЭКСПРЕССИЯ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И НЕЙТРОФИЛЬНОЕ ЗВЕНО ВОСПАЛЕНИЯ БРОНХОВ

Под воздействием холодового триггера нейтрофильный сегмент гранулоцитов генерирует в бронхах больных БА активные формы кислорода (АФК) и другие медиаторы клеточного окисления [11]. Последние представляют собой сигнальные молекулы, регулирующие активность ядерного фактора NF-κB, который является одним из главных транскрипционных факторов, отвечающих за адаптивные реакции клеток, ассоциирован с активностью воспаления при астме и экспрессией провоспалительных цитокинов [12, 13]. Повышенный уровень провоспалительных цитокинов активирует каскад воспалительных реакций, обуславливающих тяжесть течения БА [13].

Воздействие на дыхательную систему больных БА низких температур сопровождается увеличением концентрации в мокроте IL-10, IL-5 и IL-1b [14], что укладывается в концепцию антагонистических и синергических взаимоотношений цитокинов Th2 и Th1

эндотипов при БА. Доказано кардинальное влияние на ответ Th2 специфичного для БА транскрипционного фактора GATA-3, который участвует в индукции экспрессии цитокинов Th2, дифференцировке CD4+T-клеток в клетки типа Th2, ингибировании Th1 специфичных факторов и опосредующего такие компоненты клинического течения болезни, как бронхиальная гиперреактивность и ремоделирование бронхов [13, 15, 16].

Если ранее астма классифицировалась как преимущественно Th2-опосредованное воспаление, то в последние годы произошел сдвиг парадигмы. Становится все более очевидным, что ее утяжеление в значительной степени связано с нейтрофилами, которые присутствуют в большом количестве в мокроте больных БА с ХГДП [17]. Приоритетная роль в развитии нейтрофилии при смешанном паттерне хронического воспаления бронхов у больных БА принадлежит повышенной экспрессии цитокинов не Th2-типа, которыми являются IL-17 и провоспалительный интерферон (IFN) γ [1, 5]. Они могут считаться участниками иммунного ответа на воздействие физических и химических факторов окружающей среды [17, 18].

Экспрессию IL-17 связывают с явлениями нетоза нейтрофилов, часто развивающегося у астматиков по нелинейному, или «жизненному», пути с образованием «энуклеированных цитопластов», индуцирующих дифференцировку наивных CD4+T-хелперных лимфоцитов (CD4+Th0) в субпопуляцию T-хелперов 17 (Th17) – продуцентов IL-17 [5, 19]. «Энуклеированные цитопласты», найденные в легких в дополнение к «нейтрофильным внеклеточным ловушкам» (NETs), возникают вследствие десегментации ядра, распада на множество пузырьков ядерной оболочки и извержения деконденсированного хроматина через разрыв плазматической мембраны нейтрофилов с повторным запечатыванием цитолеммы. Если выброшенная двухцепочечная ДНК может взаимодействовать с дендритными клетками (ДК), локализованными среди покровных эпителиоцитов воздухоносных путей, через рецепторы TLR2, вызывая образование CD4+Th2, то активация ДК цитопластами, напротив, обуславливает дифференцировку Th0 в антигенспецифические Th17 [5, 11].

Взаимодействующие в Th17 и Th1 воспалительных ответах цитокины и активированные ферменты модифицируют структуру респираторного тракта больных БА, вызывая прогрессирование обструкции бронхов с их ремоделированием [20]. Известно, что IL-17 напрямую влияет на эпителиальные клетки дыхательных путей, фибробласты и гладкомышечные клетки [21], управляя как нейтрофильным, так и T2-звеном воспалительного каскада [22].

Интерес представляет дифференцировка клеток Th2 дыхательных путей в двойные положительные клетки Th2/Th17. Как следует из работ, выполненных *in vivo*, повышенная экспрессия клеток Th2/Th17 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости ассоциируется с наиболее тяжелой обструкцией и гиперреактивностью дыхательных путей, приводя к увеличению кортикорезистентности при астме [2, 18, 23].

Гиперпродукция связанных с Th17 цитокинов, включая IL-17A и IL-17F, считается основной движущей силой для рекрутирования и активации нейтрофилов посредством индукции цитокинов и хемокинов CXCL8, IL-6, G-CSF и GM-CSF, IL-8, CXCL1 и CXCL5, экспрессия которых коррелирует с тяжестью астмы, нейтрофилией бронхиального воспаления [24]. Так, с нейтрофильным воспалительным фенотипом астмы ($\geq 40\%$ нейтрофилов в мокроте) сопряжено ухудшение функции легких, усиление симптомов болезни, увеличение содержания в мокроте IL-1b и воспалительного белка макрофагов MIP-3 alpha/CCL20 [4].

Как участнику нейтрофильного и системного воспаления важную роль отводят IL-8, который праймирует дыхательный взрыв нейтрофилов [25]. В числе провоспалительных цитокинов и хемокинов IL-8 преактивирует респираторные реакции клеток [26]. В качестве хемокина IL-8 играет ключевую роль в хемоаттракции нейтрофилов: стимулирует миграцию нейтрофилов из кровеносного русла в очаг воспаления, повышает в них концентрацию внутриклеточного Ca^{2+} , что обеспечивает движение лейкоцитов и активирует пентозофосфатный шунт в этих клетках, вызывая продукцию свободных радикалов, дегрануляцию и экзоцитоз нейтрофильных ферментов [27]. Интеграция IL-8 с IL-1, GM-CSF, фактор некроза опухоли (TNF) α и другими провоспалительными цитокинами составляет цитокиновый фон, активирующий нейтрофилы [27], которые, в свою очередь, самостоятельно синтезируют и продуцируют цитокины – нейтрофилокины (GM-CSF, TNF α , IL-1, IL-6, IL-8), участвующие в кооперативном взаимодействии клеток фагоцитарной системы и действующие паракринно на макрофаги, аутокринно – на нейтрофилы [28].

Существует мнение, что нейтрофилы, стимулированные IL-8 при БА, путем модификации миграции эозинофилов через базальную мембрану слизистой оболочки бронхов приводят к эозинофилии дыхательных путей. Таким образом, вследствие усиленной миграции эозинофилов, индуцированной комплексом нейтрофилы + IL-8, приумножается возможность обострения болезни [29].

Экспрессия IL-8, TNF α и других хемокинов осуществляется под контролем NF-kB, оказывающего стимулирующее влияние на многочисленные гены, задействованные в иммунном, острофазовом, воспалительном ответах, реакции гладких мышц дыхательных путей [12]. В свою очередь, на активацию NF-kB оказывает синергичное прямое действие TNF α и бифункциональный фермент CD38, экспрессируемый в клетках иммунной системы, лейомиоцитах сосудов и бронхов. Молекула CD38, сочетающая активность рибозилциклазы аденозиндифосфата (АДФ) и гидролазы циклической АДФ-рибозы (цАДФР), служит маркером иммунопатологических процессов, характерных для БА [30]. Вызванная TNF α экспрессия CD38 потенцирует экспрессию множества провоспалительных генов, увеличивая сократимость гладких мышц, что приводит к повышению сопротивления дыхательных путей воздушному потоку и способствует развитию бронхиальной обструкции [30, 31]. Под воздействием холодного воздуха у больных с ХГДП происходит увеличение концентрации IL-1b, IL-8, TNF α [17]. Прослеживается тесная связь между содержанием TNF α в мокроте и выраженностью бронхоконстрикторной реакции на вдыхание холодного воздуха [17].

Кроме того, вполне вероятно, что у больных с ХГДП происходит снижение противовирусного иммунитета за счет подавления антивирусной и иммуномодуляторной активности IFN путем активации NF-kB и экспрессии генов провоспалительных цитокинов [32]. Это может являться причиной персистенции инфекции в дыхательных путях и рассматривается как один из потенциальных независимых механизмов неконтролируемого течения и обострения болезни [2, 13].

РЕСПИРАТОРНЫЙ ВЗРЫВ И АКТИВНОСТЬ МИЕЛОПЕРОКСИДАЗЫ БРОНХОВ

Провоспалительные цитокины GM-CSF, TNF α и IL-8 посредством феномена прайминга модулируют в нейтрофилах активность NADPH-оксидазы, многокомпонентной ферментной системы, катализирующей NADPH-зависимое восстановление кислорода до супероксида аниона O_2^{2-} . NADPH-оксидаза способна окислять восстановленный никотинамидадениндинуклеотидфосфат (NADPH) и передислоцировать электроны с NADPH на молекулярный кислород [26]. Этот процесс (респираторный взрыв) регулируется многими рецепторными и нерепцепторными реакциями, которые завершаются конформационными изменениями компонентов NADPH-оксидазы и их готовностью вступать во взаимодействие друг с другом [26, 33].

Сборка единого NADPH-оксидазного комплекса находится в центре респираторного взрыва, запускается активацией клеточных рецепторов, киназ и гуанозинтрифосфатаз, приводящих к фосфорилированию и мембранной передислокации оксидазных компонентов [26, 33]. Принимая первый электрон, молекула кислорода превращается в супероксид анион-радикал O_2^- , при дальнейшем восстановлении происходит присоединение либо иона H^+ с появлением гидропероксид-радикала HO_2^* , либо электрона с образованием супероксид аниона O_2^{2-} .

В ходе респираторного взрыва спонтанно или под действием супероксиддисмутазы (СОД) происходит удаление агрессивного супероксид анион-радикала. К O_2^- присоединяется либо электрон, либо ион H^+ и образуется гидропероксид анион HO_2^- , который далее восстанавливается до более устойчивого пероксида водорода H_2O_2 . На этом этапе в респираторный взрыв встраивается высвобождаемая из лизосом нейтрофилов миелопероксидаза (МПО), конвертирующая на основе синтеза высокорекреационноспособных галогенсодержащих соединений оксидативный стресс в галогенирующий [34, 35]. Главным продуктом взаимодействия МПО с H_2O_2 выступает хлорноватистая кислота (НОСЛ) – самый яркий из активных форм галогенов (АФГ) предшественник свободных радикалов [34, 35].

Каскад свободно-радикальных реакций, обусловленный оксидативным стрессом, вызывает нарушение структуры и функции биомембран, повреждение всех жизненно важных молекул в клетках респираторного тракта, приводя к дезорганизации паренхимы и стромы легких [36]. Участвующая в респираторном взрыве нейтрофилов МПО при взаимодействии с H_2O_2 катализирует окисление галогенид-ионов (Cl^- , Br^- , I^-), способствуя выработке гипогалогенитов, производных гипогалогенитов (НОСЛ, НОВr и НОI) и их ионизированных форм (гипохлорит, гипобромит и гипоиодит) [36]. В результате происходящих реакций обеспечивается связь между оксидативным и галогенирующим стрессом [34, 37].

МПО из азурофильных гранул нейтрофилов секретируется в межклеточное пространство в результате дегрануляции при респираторном взрыве. Показано, что у больных БА с ХГДП дегрануляция нейтрофилов в мокроте происходит до уровня деструкции [11]. Тотальной дегрануляции, которая в качестве предвестника деструкции реализует максимальные окислительные возможности нейтрофилов на пике респираторного взрыва, предшествует активация оксидаз, пропорциональная потребностям бронхиального воспаления в АФК и АФГ. Усиленный синтез и внутригранулярное депонирование

МПО с последующим экстрацеллюлярным экзцитозом фермента и продуктов его каталитической активности пролонгируют оксидативный стресс и провоцируют воспалительное повреждение эпителиальной паренхимы, сопровождая реакцию бронхов на холодное воздействие.

Накопление пероксидазных резервов нейтрофилов, стимулированное ускоренной утилизацией НОСЛ, гипохлорит-аниона и других ионизированных форм гипогалогенитов в матриксе бронхов, завершается функциональным истощением клеток, опустошением запаса пероксидазо-позитивных гранул, деструкцией и цитолизом с разрушением вначале цитоплазмы, затем ядра и клеточных лизисом [11]. Дифференциальным признаком трансформации физиологической дегрануляции как звена клеточной адаптации к холодному стрессу в патологическую деструкцию при БА являются вакуолизация и фрагментация цитоплазмы нейтрофилов [38].

В отличие от дегрануляции, при которой в межклеточное пространство секретируются преимущественно сохранившие структуру гранулы с депонированными в них ферментами, при деструкции нейтрофилов происходит лабилизация мембран лизосом, и во внешнюю среду проникает лизосомный матрикс. В мазках мокроты содержание гранулоцитарной МПО определяется по реакции окисления бензидина в присутствии H_2O_2 [38]. Данная реакция показывает, насколько плотно, диффузно или зернисто может располагаться в цитоплазме гранулоцитов окрашенный в черный цвет продукт, маркирующий пероксидазную активность в условиях интенсивного синтеза и аккумуляции фермента в гранулах. Вследствие компактного расположения гранул размером свыше 0,3–0,4 мкм цитоплазма нейтрофилов либо заполняется интенсивно окрашенным диффузно-гранулярным материалом, маскирующим или не полностью маскирующим ядерные сегменты, либо приобретает однородную черную окраску, при которой бензидин, окисленный МПО, препятствует обнаружению клеточного ядра [38].

На фоне вакуолизированной просветленной цитоплазмы нейтрофилов при дегрануляции и деструкции пероксидазо-позитивные включения, маркированные бензидином, присутствуют в форме разреженных или единичных неярко окрашенных мелких гранул длиной до 0,2–0,3 мкм [38]. Низкое содержание МПО в нейтрофилах расценивается как следствие усиленной утилизации фермента при генерации АФГ, дегрануляции, деструкции и цитолиза клеток, связанных с респираторным взрывом и продукцией свободных радикалов. Все перечисленное стимулирует персистенцию воспаления, формирова-

ние чрезмерного ответа бронхов на холодовое воздействие, приводит к ухудшению функции внешнего дыхания и снижению контроля БА [3, 38].

ПРОФИЛЬ НЕЙТРОФИЛОВ И ДЕСТРУКЦИЯ БРОНХИАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ

Наиболее выраженная деструкция эпителия наблюдается у больных БА со смешанным воспалительным паттерном вследствие происходящих интенсивных деструктивных процессов нейтрофильного пула [2, 39]. Деструкция эпителия слизистой оболочки бронхов оказывает негативное влияние на проходимость дыхательных путей, достижение контроля заболевания, внося свой вклад в формирование повышенного ответа бронхов на воздействие холода с появлением ХГДП [39].

Экспортируемая нейтрофилами генерация АФК и АФГ рассматривается в качестве причины свободно-радикального повреждения крист митохондрий и разрушения эндоплазматического ретикулаума бронхиального эпителия с последующей гибелью клеток [40]. Предполагается, 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 дезэнергизацией эпителиоцитов [40]. Активно развивающаяся при астме дисфункция эпителия отождествляется с низким уровнем экспрессии факторов антиоксидантной защиты, в частности СОД, которая способствует увеличению восприимчивости эпителиальных клеток к агрессивному действию оксидантов [41]. С активацией нейтрофильного звена воспаления бронхов [42] связывают и более выраженную мукоцилиарную дисфункцию у больных БА, реагирующих на холодный воздух [43]. Так, у больных с ХГДП найдена тесная связь между нарушениями в структурной организации бокаловидного эпителия, высоким числом нейтрофилов мокроты и выраженностью холодового бронхоспазма, что служило фактором риска эскалации мукоцилиарной недостаточности [43].

По данным ряда источников, окислительное повреждение воздухоносного эпителия приводит к экзоцитозу из интраэпителиально расположенных нервных окончаний С-волокон (неадренэргических и(или) нехолинэргических) субстанции Р, нейрокининов А и В – нейротрансмиттеров, обладающих выраженными бронхоконстрикторными и вазодилаторными эффектами [41]. Продуцируемые вещества активируют тучные клетки, макрофаги, Т- и В-лимфоциты, служат хемоаттрактантами для эозинофилов и нейтрофилов. Происходит ингибирование синтезируемого нейросекреторными клетками бронхиально-

го покрова вазоактивного интестинального пептида, нарушение выработки PGE₂, экспрессируются поверхностные клеточные рецепторы, провоспалительные цитокины, хемоаттрактанты, GM-CSF [41].

Имеются сведения, что эпителиальные клетки из бронхобиоптатов больных БА характеризуются значительным усилением продукции GM-CSF и экспрессией провоспалительных IL-6, IL-8, содержание которых резко возрастает под воздействием экзогенных факторов [2]. Воздействие на дыхательные пути холодного воздуха у больных с ХГДП сопровождается гиперпродукцией IL-8, TNF α , нарастанием цитоза, повышением доли нейтрофилов в мокроте, приводя к дисбалансу в системе связанных с бронхоспазмом цитокинов [17]. Параллельно происходит снижение числа клеток бронхиального эпителия, которое сопряжено с индукцией Th1 цитокинов и сдвигом гуморального воспаления в Th1 цитокиновый профиль. Помимо того, снижение связывают с эпителиальной деструкцией, паренхиматозной модификацией дыхательных путей, экспрессией фактора NF-kB и высвобождением провоспалительных медиаторов при оксидативном повреждении [2, 17]. Двухнаправленное поведение NF-kB, который индуцирует цитокины и индуцируется с помощью цитокинов, контролируя экспрессию генов провоспалительных цитокинов, является основополагающим моментом, объединяющим оксидантные функции нейтрофилов и провоспалительную активность эпителия дыхательных путей, что вносит важный вклад в патогенез гиперреактивности и ремоделирования бронхов [30].

Помимо окислительного повреждения, нейтрофилы продуцируют протеазы. Совместное действие обоих факторов вызывает прямое неспецифическое повреждение тканей легкого. Продукция матриксных металлопротеиназ (ММП) способствует деградации внеклеточного матрикса при БА [2]. Как оказалось, ММП-9 может разрушать компоненты внеклеточного матрикса, включая IV тип коллагена базальной мембраны, который вносит значительный вклад в целостность эндотелия и (или) эпителия [2]. Исследования показывают, что процессы ремоделирования вызваны дифференцировкой мезенхимальных клеток субэпителиального слоя бронхов в миофибробласты [44] с уплотнением ретикулярной базальной мембраны, интерстициальным фиброзом и атрофией покровного эпителия [45]. Следовательно, активация нейтрофильного сегмента гранулоцитарного воспаления у больных БА не только ассоциируется с разрушением эпителиального пласта респираторного тракта и бронхиальной гиперреактивностью, но и манифестирует эскалацию ремоделирования бронхов, переводя астму в более тяжелую форму.

ЦИТОЛИЗ И НЕТОЗ КАК АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ АПОПТОЗУ ВАРИАНТЫ ГИБЕЛИ НЕЙТРОФИЛОВ БРОНХОВ ПРИ АСТМЕ

Если деструкция гранулоцитов представляет собой процесс, отражающий общебиологические закономерности динамики их функциональной активности [46], то интенсификация деструкции и цитолиз трактуются как результат стимулированной функциональной активности, ассоциированной с прогрессирующей воспалительной альтерацией, лизисом клеточной мембраны, изоляцией и некрозом клетки [47].

При БА в гранулоцитах наблюдается IL-5-зависимое увеличение экспрессии генов *bcl-2*, обуславливающее супрессию апоптоза, пролонгацию повреждающей активности гранулоцитов и увеличение доли некротически гибнущих клеток [48]. Регулирующие апоптоз антиапоптозные факторы образуются в очаге воспаления, между тем как в межмембранном пространстве митохондрий нейтрофилов содержатся проапоптозные белки, проникающие при апоптозе в цитозоль [49].

При заболеваниях дыхательной системы самым уязвимым звеном в патогенезе повреждения субклеточных структур являются мембраны митохондрий. Изменения в митохондриях вызывают нарушения процессов биологического окисления и клеточного дыхания, приводят к снижению интенсивности энергообмена, дефициту аденозинтрифосфорной кислоты и развитию деструкции в других органеллах и клетке в целом [5]. Снижение способности нейтрофилов к апоптозу коррелирует с деструкцией митохондриальных крист и свидетельствует о деэнергизации клеток [46, 49], при этом у больных БА отмечается двукратное (в 2,1 раза по сравнению с контролем) увеличение пула низкоэнергизованных клеток, характеризующихся разрушением крист и наружной мембраны митохондрий [46]. К стимуляции цитолиза нейтрофилов непосредственно причастен и феномен активации лизосомных фосфатаз, обуславливающий при БА повышение активности кислой фосфатазы нейтрофилов на 22,0% [49].

Наиболее вероятно, что к механизму, ответственному за уменьшение количества нейтрофилов в дыхательных путях больных БА, помимо цитолиза, принадлежит такой альтернативный апоптозу вариант судьбы нейтрофилов, как «классический» нетоз – процесс программируемой кислородозависимой гибели клеток. Его целью является получение в ответ на действие раздражителей высокоактивных «нейтрофильных внеклеточных ловушек» (neutrophil extracellular traps, NETs) – важного инструмента фагоцитоза и элиминации патогенов и продуктов вос-

паления [50–53]. Провоспалительными агентами, стимулирующими нетоз, могут выступать H_2O_2 , бактериальные липополисахариды, митоген фоболмирилатацетат, хемокин IL-8 и продукт расщепления 5-го компонента комплемента во время его активации в сыворотке крови (C5a), но только после праймирования нейтрофилов интерферонами (IFN γ + C5a, IFN α + C5a) или GM-CSF (GM-CSF + C5a) [51]. Как полагают, способностью к нетозу обладают практически все нейтрофилы ввиду наличия в этих клетках регуляторных механизмов старта программы, завершающейся образованием NETs [50].

Формирование NETs начинается с праймирования нейтрофилов, запуска NADPH-оксидазного ферментного комплекса, дыхательного взрыва, образования АФК, индуцирующих нейтрофильную эластазу и PAD-4, превращая аргинин и остатки метиларгинина в цитруллин в гистоновых белках ядра [51, 54]. Вследствие этого происходит деконденсация хроматина с одновременным нарушением структурной целостности мембран цитоплазматических гранул [51, 53]. При смешивании деконденсированного хроматина (нити ДНК, гистоны) с ферментами гранул лизосом сетеподобные NETs секретируются во внеклеточное пространство [50–53].

В состав NETs входят МПО, нейтрофильная эластаза, катепсин G, желатиназа, антибактериальные пептиды, гистоны, гуморальный паттерн-распознающий рецептор пентраксин 3 и белки, распознающие пептидогликан [51]. В процессе образования NETs путем смешивания ядерного хроматина с содержимым лизосомных гранул активированный нейтрофил еще сохраняет свою жизнеспособность и функциональную активность. Гибель активированной («поврежденной») клетки происходит только после высвобождения сетеподобных структур во внеклеточное пространство [49]. Следовательно, речь идет о существовании «жизненных» NETs, играющих роль в воспалении не типа Th2, коррелирующих с уровнем IL-17 и нейтрофилией бронхоальвеолярного лаважа [5, 19] и обнаруживаемых в дыхательных путях больных в результате атак риновирусных инфекций, провоцирующих обострения БА [19]. Прижизненный, или витальный, выброс хроматина нейтрофилами, праймированными провоспалительными цитокинами GM-CSF и IL-5/IFN γ и сохраняющими свои эффекторные функции еще некоторое время после образования NETs, развивается значительно быстрее классического («суицидального») нетоза. Однако в любом случае после уничтожения патогена и завершения инфекционного процесса NETs должны быть элиминированы при участии ДНКазы I и лизиса макрофагами. Гиперпродукция NETs, а так-

же нарушение механизмов их устранения, например в отсутствие ДНКазы I, способны явиться причиной развития воспалительной или аутоиммунной патологии [55].

Таким образом, даже альтернативные апоптозу пути гибели нейтрофилов дыхательных путей – цитоллиз как исход индуцированной респираторным взрывом ферментативной активности клеток и нетоз как инструмент секреции медиаторов воспаления стимулированными АФК NETs – могут рассматриваться с позиций участия данных явлений в патофизиологических механизмах активности нейтрофилов при смешанном воспалительном фенотипе БА.

На основании изложенных данных можно определить некоторые потенциальные области дальнейшего исследования проблемы смешанного гранулоцитарного паттерна воспаления у больных БА с ХГДП. Так, целесообразно изучить NETs в качестве маркера IL-17-опосредованного нейтрофильного воспаления, негативно воздействующего на клинические проявления астмы, поскольку установлено индуцирующее воздействие NETs на дифференцировку CD4⁺ T-клеток в Th17 и продукцию IL-17 [19]. Как известно, IL-17A совместно с TNF α индуцирует продукцию нейтрофильного хемокина CXCL-8 бронхиальным эпителием за счет дефекта ингибиции экспрессии CXCL-8 внутренним белком-репрессором, что вызывает гиперреактивность и дисфункцию эпителия [56]. Нормализация в бронхиальном эпителии цитоплазматической транслокации белка-репрессора, ингибирующего CXCL-8, является потенциальной терапевтической мишенью при нейтрофильной астме. Помимо определения в мокроте и бронхиальном эпителии больных БА с ХГДП уровня IL-17 (IL-17A, IL-17F), играющего ключевую роль при нейтрофильном воспалительном эндотипе, необходимо определение компонентов сигнального пути IL-17, активирующего транскрипцию целевых IL-17A-генов провоспалительных цитокинов. Ключевым компонентом канонического сигнального пути IL-17 рассматривается регулятор TRAF6 (фактор 6, ассоциированный с рецептором фактора некроза опухоли), модификация которого приводит к активации NF-kB и путей MAPK.

Наконец, учитывая, что рекрутинг нейтрофилов в дыхательные пути связан с повышением уровня протеолитических ферментов, включая нейтрофильную эластазу и матриксную металлопротеиназу-9 (ММР9) [57], перспективно изучение активности в мокроте данных ферментов, вызывающих деструкцию коллагеновых волокон и участвующих в ремоделировании бронхов. Высокие уровни нейтрофильной эластазы и ММР9 могут рассматриваться в

качестве маркеров активации протеолиза, интенсифицирующего ремоделирование дыхательных путей и контролируемого эффектами IL-17A.

В качестве потенциальных мишеней для таргетной терапии БА у больных с ХГДП со смешанным гранулоцитарным паттерном воспаления следует рассматривать создание биологических препаратов на основе моноклональных антител – ингибиторов и антагонистов клеток Th17, IL-17, TNF α , IL-8, IL-6, NF-kB-зависимых провоспалительных цитокинов, иммунных реакций Th1.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Gibson P.G., Foster P.S. Neutrophilic asthma: welcome back! *Eur. Respir. J.* 2019;54(5):1901846. DOI: 10.1183/13993003.01846-2019
2. Snelgrove R.J., Patel D.F., Patel T., Lloyd C.M. The enigmatic role of the neutrophil in asthma: Friend, foe or indifferent? *Clin. Exp. Allergy.* 2018;48(10):1275–1285. DOI: 10.1111/cea.13191.
3. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Профиль воспаления бронхов и особенности течения легкой бронхиальной астмы. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания.* 2018;70:8–14. DOI: 10.12737/article_5c1261aedeb84.53569846.
4. 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):1028–1036. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.02.008.
5. Duvall M.G., Krishnamoorthy N., Levy B.D. Non-type 2 inflammation in severe asthma is propelled by neutrophil cytoplasts and maintained by defective resolution. *Allergol. Int.* 2019;68(2):143–149. DOI: 10.1016/j.alit.2018.11.006.
6. Salter B., Lacy P., Mukherjee M. Biologics in asthma: A molecular perspective to precision medicine. *Front. Pharmacol.* 2022;12:793409. DOI: 10.3389/fphar.2021.793409.
7. Огородова Л.М., Селиванова П.А., Геренг Е.А., Богомяков В.С., Волкова Л.И., Плешко Р.И. Патоморфологическая характеристика нестабильной бронхиальной астмы (фенотип brittle). *Терапевтический архив.* 2008;80(3):39–43.
8. Zhang X., Xu Z., Wen X., Huang G., Nian S., Li L. et al. The onset, development and pathogenesis of severe neutrophilic asthma. *Immunol. Cell Biol.* 2022;100(3):144–159. DOI: 10.1111/imcb.12522.
9. Qiu Y., Zhu J., Bandi V., Guntupalli K.K., Jeffery P.K. Bronchial mucosal inflammation and upregulation of CXC chemoattractants and receptors in severe exacerbations of asthma. *Thorax.* 2007;62(6):475–482. DOI: 10.1136/thx.2006.066670.
10. Turato G., Baraldo S., Zuin R., Saetta M. The laws of attraction: chemokines, neutrophils and eosinophils in severe exacerbations of asthma. *Thorax.* 2007;62(6):465–466. DOI: 1136/thx.2006.070656.
11. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Бородин Е.А., Ушакова Е.В., Макарова Г.А. и др. Особенности бронхиального воспаления у больных астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и осмо-

- тические триггеры. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(2):159–169. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-2-159-169.
12. Mindt B.C., Krisna S.S., Duerr C.U., Mancini M., Richer L., Vidal S.M. et al. The NF- κ B transcription factor c-Rel modulates group 2 innate lymphoid cell effector functions and drives allergic airway inflammation. *Front. Immunol.* 2021;12:664218. DOI: 10.3389/fimmu.2021.664218.
 13. 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.
 14. 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: 10.12737/article_5d09d1aff1f5f6.43795360.
 15. Peebles R.S. Jr., Aronica M.A. Proinflammatory pathways in the pathogenesis of asthma. *Clin. Chest Med.* 2019;40(1):29–50. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.10.014.
 16. Курбачева О.М., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Савлевич Е.Л., Ковчина В.И., Никольский А.А. и др. Особенности молекулярных механизмов патогенеза бронхиальной астмы в сочетании с полипозным риносинуситом. *Пульмонология*. 2021;31(1):7–19. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19.
 17. Пирогов А.Б., Наумов Д.Е., Гассан Д.А., Афанасьева Е.Ю., Котова О.О., Шелудько Е.Г. и др. Клеточное воспаление и профиль цитокинов бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2020;75:21–31. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-75-21-31.
 18. Irvin C., Zafar I., Good J., Rollins D., Christianson C., Gorska M.M. et al. Increased frequency of dual-positive TH2/TH17 cells in bronchoalveolar lavage fluid characterizes a population of patients with severe asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;134(5):1175–1186. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.05.038.
 19. Krishnamoorthy N., Doua D.N., Brüggemann T.R., Ricklefs I., Duvall M.G., Abdulnour R.E. et al. Neutrophil cytoplasts induce TH17 differentiation and skew inflammation toward neutrophilia in severe asthma. *Sci. Immunol.* 2018;3(26):eaao4747. DOI: 10.1126/sciimmunol.aao4747.
 20. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives. *J. Asthma Allergy*. 2018;11:267–281. DOI: 10.2147/jaa.s153097.
 21. Hynes G.M., Hinks T.S.C. The role of interleukin-17 in asthma: a protective response? *ERJ Open Res.* 2020;6(2):00364–2019. DOI: 10.1183/23120541.00364-2019.
 22. Lim H.F., Nair P. Airway inflammation and inflammatory biomarkers. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2018;39(1):56–63. DOI: 10.1055/s-0037-1606217.
 23. Никольский А.А., Шиловский И.П., Юмашев К.В., Вишнякова Л.И., Барвинская Е.Д., Ковчина В.И. и др. Влияние локального подавления экспрессии гена *Stat3* на нейтрофильное воспаление легких в экспериментальной модели на мышах. *Иммунология*. 2021;42(6):600–614. DOI: 10.33029/0206-4952-2021-42-6-600-614.
 24. Wisam A.R., Préfontaine D., Chouiali F., Martin J.G., Olivenstein R., Lemiére C. et al. TH17-associated cytokines (IL-17A and IL-17F) in severe asthma. *Allergy Clin. Immunol.* 2009;123(5):1185–1187. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.02.024.
 25. Wood L.G., Baines K.I., Fu J. Scott H.A., Gibson P.G. The neutrophilic inflammatory phenotype is associated with systemic inflammation in asthma. *Chest*. 2012;142(1):86–93. DOI: 10.1378/chest.11-1838.
 26. Sheppard F.R., Kelher M.R., Moore E.E., McLaughlin N.J.D., Banerjee A., Silliman C.C. Structural organization of the neutrophil NADPH oxidase: phosphorylation and translocation during priming and activation. *J. Leukoc. Biol.* 2005;78(5):1025–1042. DOI: 10.1189/jlb.0804442.
 27. Серебrenникова С.Н., Семинский И.Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 1). *Сибирский медицинский журнал*. 2008;81(6):5–8.
 28. Васильева Г.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. Кооперативное взаимодействие моно- и полинуклеарных фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрофилокинами. *Иммунология*. 2000;5:11–7.
 29. Kikuchi I., Kikuchi S., Kobayashi T., Hagiwara K., Sakamoto Y., Kanazawa M. et al. Eosinophil trans-basement membrane migration induced by interleukin-8 and neutrophils. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006;34(6):760–765. DOI: 10.1165/rcmb.2005-0303OC.
 30. 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):81–84. DOI: 10.18093/0869-0189-2013-0-5-81-84.
 31. 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: 10.1186/1465-9921-9-26.
 32. Wei L., Sandbulte M.R., Thomas P.G., Webby R.J., Homayouni R., Pfeffer L.M. NFkappa B negatively regulates interferon-induced gene expression and anti-influenza activity. *J. Biol. Chem.* 2006;281(17):11678–11684. DOI: 10.1074/jbc.m513286200.
 33. Маянский А.Н. НАДФ-оксидаза нейтрофилов: активация и регуляция. *Цитокины и воспаление*. 2007;6(3):3–13.
 34. Панасенко О.М., Сергиенко В.И. Галогенирующий стресс и его биомаркеры. *Вестник Российской АМН*. 2010;1:27–39.
 35. Панасенко О.М., Горудко И.В., Соколов А.В. Хлорноватистая кислота как предшественник свободных радикалов в живых системах. *Успехи биологической химии*. 2013;53:195–244.
 36. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания. *Пульмонология*. 2012;22(1):5–10. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10.
 37. Senthilmohan R., Kettle A.J. Bromination and chlorination reactions of myeloperoxidase at physiological concentrations of bromide and chloride. *Arch. Biochem. Biophys.* 2006;445(2):235–244. DOI: 10.1016/j.abb.2005.07.005.
 38. 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;53:50–56.
39. Пирогов А.Б., Гассан Д.А., Зиновьев С.В., Приходько А.Г., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Деструкция эпителия бронхов у больных тяжелой бронхиальной астмой при различных паттернах воспаления и холодовой гиперреактивности дыхательных путей. *Терапевтический архив*. 2019;91(3):31–35. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000091.
40. Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. *Cell. Mol. Immunol.* 2007;4(6):419–429.
41. Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме. *Пульмонология*. 2012;22(5):85–91. DOI: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91.
42. Mall M.A. Role of cilia, mucus, and airway surface liquid in mucociliary dysfunction: lessons from mouse models. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug. Deliv.* 2008;21(1):13–24. DOI: 10.1089/jam.2007.0659.
43. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Перельман Ю.М., Чжоу С.Д., Ли Ц. Особенности структурной организации бокаловидного эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018;67:17–24. DOI: 10.12737/article_5a9f25a71c7b18.21464221.
44. Holgate S.T. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol. Rev.* 2011;242(1):205–219. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2011.01030.x.
45. Геренг Е.А., Суходоло И.В., Плешко Р.И., Огородова Л.М., Селиванова П.А., Дзюман А.Н. Цитоморфологический анализ ремоделирования бронхиальной стенки при различных типах бронхиальной астмы. *Клиническая медицина*. 2012;90(2):24–27.
46. Киселева Р.Е., Федотова Г.Г. Апоптоз и его роль в ответе нейтрофилов. *Современные наукоемкие технологии*. 2005;8:75–76.
47. Невзорова В.А., Пазыч С.А., Бархатова Д.А., Кудрявцева В.А. Роль процессов клеточной гибели в развитии воспаления при бронхиальной астме. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2006;2:54–58.
48. Иванчук И.И., Сазонов А.Э., Петровский Ф.И., Лещева И.С., Копьева А.П., Петрова И.В. Роль интерлейкина-5 в механизмах апоптотической гибели эозинофилов периферической крови больных бронхиальной астмой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2003;2:38–43.
49. Киселева Р.Е., Федотова Г.Г. Деструктивные изменения в лейкоцитах при бронхолегочной патологии. *Современные наукоемкие технологии*. 2007;1:81–82.
50. Williams T.L., Rada B., Tandon E., Gestal M.C. “NETs and EETs, a Whole Web of Mess”. *Microorganisms*. 2020;8(12):1925. DOI: 10.3390/microorganisms8121925.
51. Köckritz-Blickwede von M., Nizet V. Innate immunity turned inside-out: antimicrobial defense by phagocyte extracellular traps. *J. Mol. Med.* 2009;87(8):775–783. DOI: 10.1007/s00109-009-0481-0.
52. Коротина О.Л., Генералов И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2012;4:23–32.
53. Кравцов А.Л. Формирование внеклеточных ловушек – эффективный механизм защиты организма от патогена. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012;112:69–74. DOI: 10.21055/0370-1069-2012-2(112)-69-74.
54. Chen F., Yu M., Zhong Y., Wang L., Huang H. Characteristics and role of neutrophil extracellular traps in asthma. *Inflammation*. 2022;45(1):6–13. DOI: 10.1007/s10753-021-01526-8.
55. Vorobjeva N.V. Neutrophil extracellular traps: new aspects. *Moscow Univ. Biol. Sci. Bull.* 2020;75(4):173–188. DOI: 10.3103/S0096392520040112.
56. Ravi A., Chowdhury S., Dijkhuis A., Bonta P.I., Sterk P.J., Lutter R. Neutrophilic inflammation in asthma and defective epithelial translational control. *Eur. Respir. J.* 2019;54(2):1900547. DOI: 10.1183/13993003.00547-2019
57. Lindén A., Dahlén B. Interleukin-17 cytokine signalling in patients with asthma. *Eur. Respir. J.* 2014;44(5):1319–1331. DOI: 10.1183/09031936.00002314.

Информация об авторах

Пирогов Алексей Борисович – канд. мед. наук, доцент, ст. науч. сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, dncfpd@dncfpd.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5846-3276>

Приходько Анна Григорьевна – д-р мед. наук, гл. науч. сотрудник, лаборатория функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, prih-anya@ya.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2847-7380>

Пирогова Наталья Алексеевна – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, ДНЦ ФПД, г. Благовещенск, dncfpd@dncfpd.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6350-7392>

Перельман Юлий Михайлович – член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, ДНЦ ФПД, jperelman@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9411-7474>

(✉) Пирогов Алексей Борисович, dncfpd@dncfpd.ru

Поступила в редакцию 14.04.2022;
одобрена после рецензирования 08.07.2022;
принята к публикации 08.09.2022