

УДК 616.248:612.225:577.112.825

DOI: 10.12737/article_59acae29427229.09098671

АКТИВНОСТЬ АЛЬФА-2-МАКРОГЛОБУЛИНА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**А.Б.Пирогов, Ю.М.Перельман, А.Г.Приходько, Г.А.Макарова, Е.В.Ушакова***Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

Целью работы явилось изучение активности альфа-2-макроглобулина (АМГ) во взаимосвязи с клинико-функциональными проявлениями болезни у больных бронхиальной астмой (БА) на фоне холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП). По результатам реакции дыхательных путей на стандартную 3-минутную изокапническую гипервентиляцию холодным (-20°C) воздухом 28 больных легкой персистирующей БА были разделены в группы: в 1 группу (18 человек) вошли пациенты с ХГДП, во 2 группу (10 человек) – пациенты с отсутствием ХГДП. У больных оценивали симптомы астмы, уровень контроля над заболеванием по данным вопросника Asthma Control Test (АСТ), исследовали функцию внешнего дыхания, в индуцированной мокроте оценивали регуляторную активность АМГ в соотношении с содержанием миелопероксидазы – провоспалительного фермента оксидативного стресса. У больных 1 группы был обнаружен более низкий, по сравнению со 2 группой, уровень активности АМГ, что ассоциировалось с признаками усугубления проявлений астмы: низким уровнем АСТ, более выраженными нарушениями вентиляционной функции легких и большим приростом $ОФВ_1$, $МОС_{50}$ на ингаляцию β_2 -агониста. Показано позитивное влияние увеличения активности АМГ на выраженность реакции мелких бронхов при воздействии холодного стимула. Показатель уровня АМГ может быть использован в качестве одного из критериев активации экссудативного воспаления, индуцированного холодом, и эскалации персистенции хронического воспаления в дыхательных путях, связанных с утяжелением течения астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодовая гиперреактивность дыхательных путей, альфа-2-макроглобулин, регуляция воспаления, контроль заболевания.

SUMMARY**ACTIVITY OF ALPHA-2-MACROGLOBULIN IN ASTHMA PATIENTS WITH COLD AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS****A.B.Pirogov, J.M.Perelman, A.G.Prikhodko, G.A.Makarova, E.V.Ushakova***Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The aim of the work was to study the activity of alpha-2-macroglobulin in connection with clinical-functional manifestations of asthma in patients with cold airway hyperresponsiveness. According to the airway response to 3-minute isocapnic hyperventilation with cold (-20°C) air, 28 patients with mild persistent asthma were divided into groups: the 1st group (18 people) included the patients with cold airway hyperresponsiveness; the 2nd group (10 people) included the patients without cold airway hyperresponsiveness. The patients were assessed upon the symptoms of asthma, the level of asthma control by the questionnaire Asthma Control Test; the lung function was studied; the regulatory activity of alpha-2-macroglobulin was assessed in the induced sputum in connection with the contents of myeloperoxidase which is a pro-inflammatory enzyme of oxidative stress. The patients of the 1st group were found to have a lower level of alpha-2-macroglobulin activity than of the 2nd group, which was associated with the signs of asthma worsening: a low level of Asthma Control Test, more expressed lung function disorders and a greater increase of FEV_1 , MEF_{50} to the inhalation with β_2 -agonist. A positive influence of alpha-2-macroglobulin activity increase on the small airway response to cold stimulus exposure was shown. The level of alpha-2-macroglobulin can be used as a criterion for activation of exudative inflammation induced by cold and escalation of chronic inflammation persistence in airways associated with asthma worsening.

Key words: asthma, cold airway hyperresponsiveness, alpha-2-macroglobulin, regulation of inflammation, asthma control.

Гиперреактивность дыхательных путей к холодovому триггеру у больных бронхиальной астмой (БА) сопровождается усугублением клинических проявлений болезни, проблемой купирования преходящего холодovого бронхоспазма и высоким риском утраты контролируемого течения астмы на фоне применения базисной комбинированной противовоспалительной терапии [6, 7, 18].

Согласно концепции о существенной роли оксидативного стресса в патогенезе заболеваний органов дыхания, молекулярно-клеточный механизм холодиндуцированного бронхоспазма инициируется свободно-радикальным повреждением бронхов в результате гиперпродукции активных форм кислорода и еще более сильных окислителей – пероксинитрита, гипохлорита [10, 11]. Гипохлорит, наряду с гипобромитом и гипоиодитом, принадлежит к группе высоко реакционноспособных гипогалогенитов, или активных

форм галогенов, образование которых при окислении галогенидов (Cl, Br, I) в присутствии H_2O_2 катализируется лизосомальной нейтрофильной (эозинофильной) миелопероксидазой (МПО) [7]. Гипогалогениды модифицируют функциональные группы липидов, белков и углеводов [12, 19, 21], галогенируют и бромруют нуклеотиды ДНК, вызывая провоцируемые окислением мутации в клетках-мишенях [17].

Повреждающее действие реактивных и токсических молекул ограничивается системным влиянием плазменных регуляторных белков – реактантов острой фазы воспаления [4]. К негативным реактантам острофазового ответа на повреждение относится представитель семейства макроглобулинов, универсальный модулятор цитокинов альфа-2-макроглобулин (АМГ) [1, 2, 4], который является транспортером провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов, полиспецифичным ингибитором всех известных протеиназ и наиболее мощным ингибитором апоптоза, существенно превосходящим по суммарной ингибирующей способности серпины и антиоксиданты [1, 2]. Вследствие высокого сродства к рецептору эндцитоза, позволяющего активировать механизм фагоцитоза, данный белок активно участвует в нейтрализации патогенов фагоцитами и презентации антигенов иммунокомпетентным клеткам. Фагоцитоз патогенов приводит как к их нейтрализации, так и антигенному распознаванию, в результате чего активируется специфический антителогенез. Падение плазменной концентрации АМГ как основного цинк-транспортирующего белка создает резерв свободного цинка в циркуляции, что способствует запуску цинкзависимого гормона тимulina, активизирующего систему цитотоксических лимфоцитов и лимфоцитов-киллеров [2].

Регуляторная функция АМГ, потенцирующая устойчивость к повреждению, сбалансированность морфофизиологических взаимодействий между повреждающими и защитно-восстановительными звеньями острофазового ответа и превалированию пролиферативно-репаративных процессов на поздних стадиях воспаления [1, 2, 4], не исследована у больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей к холодному триггеру.

Целью настоящей работы явилось изучение активности АМГ во взаимосвязи с окислительной пероксидазной активностью и клинико-функциональными проявлениями болезни у больных БА с холодной гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП).

Материалы и методы исследования

Было спланировано и проведено по единому протоколу обследование 28 больных легкой персистирующей БА неконтролируемого течения согласно критериям GINA [14]. Критерием включения в исследование служили: отсутствие острой респираторной инфекции в течение последних 4 недель; значимой патологии других органов и систем, способной повлиять на результаты исследования; объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) 80% и более от

должного значения. Испытуемые были хорошо информированы о вынужденном дискомфорте, сопровождающем ингаляционные провокационные тесты. Во избежание влияния циркадных ритмов на результаты исследования все пациенты обследовались в первую половину дня. Клиническое исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и нормативными документами «Правила надлежащей клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом №200н от 01.04.2016 МЗ РФ. Планируемая работа прошла этическую экспертизу локального комитета по биомедицинской этике ДНЦ ФПД, все пациенты были ознакомлены предстоящим исследованием и подписывали информационное соглашение об участии.

Дизайн работы предполагал первичный клинический осмотр больного, оценку симптомов астмы и уровня контроля над заболеванием по вопроснику Asthma Control Test (ACT, баллы), исследование вентиляционной функции легких, выявление ХГДП, сбор и анализ индуцированной мокроты (ИМ).

Для оценки функции внешнего дыхания проводилось спирометрическое исследование на аппарате Easy on-PC (nddMedizintechnik AG, Швейцария) с последующей проверкой параметров кривой «поток-объем» форсированного выдоха на обратимый компонент обструкции путём ингаляции 200 мкг сальбутамола.

Для верификации ХГДП выполнялась проба изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) в течение 3 минут охлаждённой до $-20^{\circ}C$ воздушной смесью, содержащей 5% CO_2 . Уровень вентиляции соответствовал 60% должной максимальной вентиляции лёгких. Контрольные исследования вентиляционной функции лёгких выполнялись перед началом холодовой провокации и после неё на 1 и 5 минутах восстановительного периода. Основным критерием оценки служило падение ОФВ₁ более чем на 10% от исходной величины сразу после провокации и более чем на 15% – через 5 минут после неё [9].

Сбор ИМ осуществлялся по стандартной методике, перед процедурой оценивали вентиляционную функцию легких путем спирометрии, затем больному через дозированный аэрозольный ингалятор вводился сальбутамол в дозе 200 мкг. Индукция мокроты осуществлялась ингаляцией 3-, 4- и 5%-го раствора NaCl с применением ультразвукового небулайзера (OMRON NE-U-17, Япония) сеансами по 7 мин, по завершении каждого сеанса определяли ОФВ₁. При снижении показателя более 10% от исходного значения и/или получения удовлетворительного образца мокроты ингаляцию прекращали. Концентрацию АМГ (нг/мл) в ИМ определяли при помощи метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческого набора $\alpha 2$ -Macroglobulin ELISA Kit (Imundiagnostik AG, Германия). Концентрацию МПО (нг/мл) в ИМ определяли методом ИФА на полуавтоматическом иммуноферментном анализаторе Multiskan

Fc (Termo Fisher Scientific, Финляндия) с использованием коммерческого набора Bender Med Systems для определения МПО (кат. №BMS2038).

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения уровня статистической значимости различий использовали непарный критерий t (Стьюдента), в случаях негауссовых распределений – непараметрический критерий Колмогорова-Смирнова. С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции (r). С целью установления формы зависимости и построения математической модели между случайной величиной и значениями нескольких переменных независимых величин проводилась пошаговая линейная регрессия. Для всех величин принимался во внимание минимальный уровень значимости

(p) 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам реакции дыхательных путей на пробу ИГХВ больные БА были объединены в следующие группы: в 1 группу (18 человек) вошли пациенты с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой стимул, во 2 группу (10 человек) – с отсутствием реакции на пробу ИГХВ (табл. 1). Пациенты обеих групп были сопоставимы по антропометрическим данным. По данным АСТ больные, reagировавшие на холодный воздух, менее эффективно контролировали своё заболевание. У пациентов 1 группы регистрировались более низкие значения параметров бронхиальной проходимости, с достоверным снижением скоростных показателей форсированного выдоха ($МОС_{50}$, $СОС_{25-75}$) и, как следствие, их высокий прирост в реакции на β_2 -агонист.

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных БА (M±m)

Показатели	1 группа	2 группа	p
Возраст, лет	34,8±2,4	39,7±2,6	0,21
Рост, см	166,9±2,8	166,3±2,5	0,88
Вес, кг	88,3±3,4	71,7±5,2	0,022
АСТ, баллы	15,3±1,2	19,3±1,4	0,044
<i>Спирометрия</i>			
ЖЕЛ, % долж.	97,6±3,3	101,3±4,5	0,51
ОФВ ₁ , % долж.	84,1±4,0	93,5±6,1	0,19
МОС ₅₀ , % долж.	54,1±5,0	83,2±15,0	0,032
СОС ₂₅₋₇₅ , % долж.	50,7±4,6	75,6±11,4	0,026
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	0,68±0,02	0,75±0,02	0,026
<i>Реакция дыхательных путей на β_2-агонист</i>			
Δ ОФВ ₁ , %	18,1±4,1	6,5±3,5	0,079
Δ МОС ₅₀ , %	43,5±10,1	11,9±7,1	0,05
Δ ОФВ ₁ /ЖЕЛ	10,1±2,6	-1,6±2,5	0,011
<i>Реакция дыхательных путей на пробу ИГХВ</i>			
Δ ОФВ ₁ , %	-15,1±2,6	-3,4±1,4	0,005
Δ СОС ₂₅₋₇₅ , %	-23,0±3,8	-4,9±3,3	0,005

Примечание: здесь и далее p – достоверность различий показателей между группами; $МОС_{50}$ – мгновенная объёмная скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ; $СОС_{25-75}$ – средняя объёмная скорость выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ.

При исследовании ИМ у пациентов 1 группы, по сравнению с больными 2 группы, регистрировался достоверно более низкий уровень АМГ (табл. 2). Достоверных межгрупповых различий концентрации МПО в ИМ у обследованных больных обнаружено не было, однако в 1 группе прослеживалась тенденция к более высокому содержанию пероксидазы. Данное обстоятельство соответствовало полученным нами ранее сведениям о повышении количества МПО и пероксидазной активности гранулоцитов в бронхах больных БА с ХГДП [6–8].

Центральными параметрами воспаления бронхов у больных БА с ХГДП выступают активированный нейтрофильный пул и праймированная провоспалительными цитокинами активность гранулоцитов в отношении синтеза, внутригранулярного депонирования

и экзоцитоза в экстрацеллюлярное пространство МПО [6–8, 20]. Активация окислительно-ферментативной функции нейтрофилов, стимулирующая респираторный взрыв, приводит к эскалации оксидативного стресса, персистенции воспаления, усилению гиперреактивности дыхательных путей, а также усугубляет клинические проявления астмы и снижает возможность достижения клинических критериев контроля над болезнью [6–8]. Установлено, что применение режима длительной терапии больных БА с ХГДП комбинированным противовоспалительным препаратом не позволяет в реальной клинической практике достигнуть контроля нейтрофильного сегмента воспаления [6]. Инерция изменений количества нейтрофилов в воспалительном инфильтрате в ответ на предложенное лечение связана с тем, что у астматиков нейтрофиль-

ный тип воспаления бронхов коррелирует с системным воспалением, отсюда клинические результаты лечения у таких больных хуже, чем у пациентов с нейтрофильным (менее 64% нейтрофилов) фенотипом астмы [23].

Таблица 2
Содержание альфа-2-макроглобулина и миелопероксидазы в индуцированной мокроте больных БА (M±m)

Показатель	1 группа	2 группа	p
АМГ, нг/мл	2,9±0,47	4,8±0,79	0,048
МПО, нг/мл	130,4±37,7	96,8±41,4	0,58

При оценке активности исследуемого белка во внимание принималась ключевая функция АМГ и всех макроглобулинов – образование белково-лигандных комплексов, лигандами которых являются биологически активные вещества и медиаторы воспаления, а также учитывалась ведущая роль АМГ в ограничении ферментативных процессов [1, 2, 4]. Активация респираторного взрыва и свободно-радикального повреждения бронхов у лиц с ХГДП (1 группа) сопровождалась более низким, чем у больных 2 группы, уровнем АМГ, что могло быть связано с усилением расходования макроглобулина при холодном бронхоспазме. Высокий показатель активности МПО свидетельствовал о поддержании в бронхах пациентов 1 группы большего, чем у представителей группы сравнения, уровня оксидативного и галогенирующего стресса. Системный контроль АМГ над локальным воспалением в дыхательных путях больных БА с ХГДП обеспечивается, вероятно, за счёт образования комплексов макроглобулина с регуляторными лигандами, инактивация которых приводит к снижению уровня повреждения в бронхах. В продукции лигандов и стимуляции воспаления задействованы оксиданты, активные формы кислорода и галогенов, генерируемые при участии МПО.

Известно, что в результате модификации оксидантами активности ядерного транскрипционного фактора карра В (NF-kB), отвечающего за адаптивные реакции клеток и ассоциированного с активностью воспаления при БА, индуцируется экспрессия генов иммунного, острофазового и воспалительного ответа, апоптоза и клеточного цикла [3, 12, 16]. Под влиянием NF-kB стимулируется синтез цитокинов и хемокинов (IL 1–6, 8, 11, 13, 16–18, TNFα), белка RANTES, индуцибельных ферментов (NO-синтазы, циклооксигеназы-2, фосфолипазы-A2), NO, бронхоконстриктора эндотелина-1, белков комплемента (B, C3, C4), молекул адгезивных контактов (ICAM-1, VCAM-1, E-селектина), молекул межклеточной и сосудистой адгезии лейкоцитов, факторов, контролирующих клеточный цикл (p53, циклин D1), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), главного комплекса гистосовместимости (MHC-I, MHC-II), ингибиторов и активаторов апоптоза (с-IAP1, с-IAP2, FasL, Bcl-2, TRAF-1, TRAF-2), рецепторов субстанции Р (NK1-рецепторов), металлопротеиназ, активатора плазмино-

гена [3]. По данным литературы, зарегистрированное в бронхиальном эпителии больных БА повышение активности NF-kB способствует персистенции воспаления и поддержанию гиперреактивности дыхательных путей у пациентов с тяжёлой неконтролируемой БА [3, 13]. Так как экспрессия NF-kB подавляет противовирусную и иммуномодуляторную активность интерферонов, активация NF-kB при астме рассматривается причиной снижения противовирусного иммунитета и персистенции инфекции в дыхательных путях и одним из потенциальных независимых механизмов неконтролируемого течения болезни [3, 22], что имеет немаловажное значение для понимания механизма холодного бронхоспазма и клинических особенностей фенотипа неконтролируемой БА с ХГДП.

Образование комплексов АМГ с медиаторами воспаления, цитокинами, хемокинами, сигнальными молекулами, экспрессируемыми активированными факторами транскрипции, осуществляется благодаря наличию у АМГ трех сайтов связывания регуляторных лигандов: первый связывает ионы цинка; второй присоединяет цитокины, факторы роста, гормоны, ферменты, вирусы и бактерии; третий захватывает гидролазы [2]. Большинство клеток организма обладают как минимум двумя типами рецепторов трансформированных макроглобулинов, из которых наиболее широко распространенный альфа-2-макроглобулиновый/липопротеиновый рецептор (LRP-рецептор), или рецептор эндоцитоза, обнаружен не только на цитоплазматических мембранах, но и на мембранах клеточных органелл. Утилизация комплексов LRP-рецепторов с лигандами происходит путём гидролиза в лизосомах или фиксации в эндосомах, также возможен перенос комплексов в ядро клеток, где транспортируемый эффектор влияет на экспрессию генов [2]. Антиапоптотическое и антинекротическое действие АМГ состоит как в блокировании гидролаз – каспаз, запускающих реакции апоптоза, так и в связывании индуцибельной NO-синтазы [2].

Более низкая концентрация АМГ в ИМ больных БА с ХГДП свидетельствует о снижении, по сравнению с пациентами, не имеющими реакции на холод, уровня системной регуляции каскада воспалительных реакций и, возможно, о нарушении их последовательности, развивающихся вследствие холодиндуцированной реакции бронхов. Следует отметить, что при использовании назальной лаважной жидкости с целью мониторинга воспалительного поражения респираторного тракта уровень АМГ трактуется в качестве маркера экссудации плазмы крови из сосудов в ткани и показателя активности экссудативной фазы воспаления слизистой оболочки дыхательных путей [15].

Снижение уровня АМГ ассоциируется с активацией трансформирующего ростового фактора TGF-beta1, активирующего гены всех иных факторов роста, гены провоспалительных цитокинов, инициирующего апоптоз и некроз [2]. Интенсивный синтез факторов роста в условиях дефицита АМГ стимулирует пролиферативно-репаративные процессы в тканях, контактирую-

щих с очагом воспаления. В случае, если избыток факторов роста вовремя не ограничивается их связыванием трансформированными макроглобулинами, избыточная пролиферация завершается некрозом [2].

Ввиду того, что связанное с клеточной пролиферацией и коллагеногенезом ремоделирование бронхов при астме является не только статическим компонентом, формирующим бронхиальную обструкцию, но и компонентом, участвующим в воспалительном каскаде и персистенции воспаления [3], можно прийти к выводу о подверженности дыхательных путей больных БА с ХГДП более раннему развитию ремоделирования, вероятно, сопряженному со снижением активности АМГ. На фоне ХГДП и дефицита АМГ в бронхах стимулируются ростовые факторы, обуславливающие

пролиферацию камбиальных клеток паренхимы и соединительной ткани, а также активируются деструкция и апоптоз бронхиального эпителия, связанные с высокой воспалительной и окислительной активностью МПО.

Влияние активности АМГ на проходимость дыхательных путей больных БА с ХГДП и его возможное участие в ремоделировании бронхов подтверждается полученными нами корреляционными связями (рис.). При более высоких значениях АМГ больные отвечают менее выраженной реакцией бронхов на пробу ИГХВ, а также зависимостью между реакцией бронхов ($\Delta\text{СОС}_{25-75}$) на пробу ИГХВ и пробой с сальбутамолом, зависимостью между уровнем контроля астмы (АСТ) и проходимостью мелких бронхов (МОС_{50}).

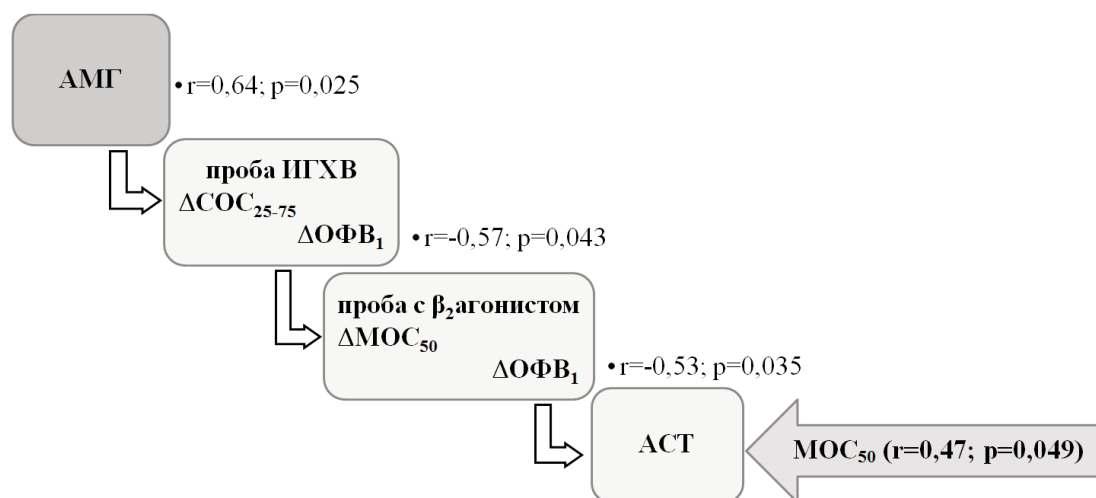


Рис. Корреляционные зависимости активности альфа-2-макроглобулина и клиничко-функциональных параметров болезни у больных БА с ХГДП.

О влиянии активности АМГ на проходимость дыхательных путей у больных БА с ХГДП свидетельствует и проведенный пошаговый регрессионный анализ, в результате которого из всей совокупности заданных переменных были отобраны наиболее значимые параметры, служащие предикторами гиперреактивности бронхов. Построено линейное уравнение регрессии:

$\Delta\text{СОС}_{25-75 \text{ ИГХВ}} = -29,9 + 4,2 \times \text{АМГ}_{\text{ИМ}} - 0,14 \times \Delta\text{МОС}_{50 \text{ БР}}$
 где $\Delta\text{СОС}_{25-75 \text{ ИГХВ}}$ – падение средней объемной скорости форсированного выдоха на уровне 25-75% ФЖЕЛ в ответ на холодовую бронхопровокационную пробу (в %), $\text{АМГ}_{\text{ИМ}}$ – содержание альфа-2-макроглобулина в индуцированной мокроте (нг/мл), $\Delta\text{МОС}_{50 \text{ БР}}$ – прирост мгновенной объемной скорости форсированного выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ в ответ на ингаляцию бронхолитика (в %). Регрессия значима с вероятностью 99,04%.

Таким образом, в дыхательных путях больных БА с ХГДП обнаружены признаки более низкой активности АМГ, соотнесенной с более значимой провоспалительной окислительной активностью МПО, чем у больных БА с отсутствием реакции на холод. Снижение системного контроля АМГ над воспалением в бронхах у больных БА с ХГДП ассоциировано с ухуд-

шением вентиляционной функции лёгких и увеличением реактивности дыхательных путей. Вследствие того, что повышение регуляторной активности АМГ оказывает позитивное влияние на функцию внешнего дыхания пациентов, параметры активности данного реактанта острой фазы воспаления можно рассматривать с диагностических позиций. Показатель уровня АМГ в мокроте может быть использован в качестве критерия активации экссудативного воспаления, индуцированного холодовым бронхоспазмом, и эскалации персистенции хронического воспаления в дыхательных путях, связанных с усугублением клиничко-функциональных проявлений болезни и нарастанием тяжести ее течения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Универсальный модулятор цитокинов α2-макроглобулин // Иммунология. 2004. Т.25, №5. С.302–304.
2. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Роль белков семейства макроглобулинов в регуляции воспалительных реакций // Биомедицинская химия. 2006. Т.52, Вып.3. С.229–238.
3. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Деев И.А., Селиванова П.А., Федосенко С.В., Кирил-

лова Н.А. Молекулярные механизмы тяжелой бронхиальной астмы // Молекулярная медицина. 2013. №2. С.24–32.

4. Назаров П.Г. Реактанты острой фазы воспаления. СПб: Наука, 2001. 423 с.

5. Панасенко О.М., Сергиенко В.И. Галогенирующий стресс и его биомаркеры // Вестник Российской академии медицинских наук. 2010. №1. С.27–39.

6. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В. Динамика воспалительно-клеточного профиля бронхов и нейтрофильного компонента воспаления у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей при применении базисной противовоспалительной терапии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.60. С.16–22. doi: 10.12737/19935

7. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В.. Влияние нейтрофильного компонента бронхиального воспаления на уровень контроля болезни и функцию внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып.61. С.16–24. doi: 10.12737/21434

8. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Бородин Е.А., Ушакова Е.В., Макарова Г.А., Перельман Ю.М. Особенности бронхиального воспаления у больных астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и осмотические триггеры // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16, №2. С.159–169. doi: 10.20538/1682-0363-2017-2-159-169

9. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.

10. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. №1. С.34–38.

11. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2012. Т.22, №1. С.5–10. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10

12. Davies M.J. Myeloperoxidase-derived oxidation: mechanisms of biological damage and its prevention // J. Clin. Biochem. Nutr. 2011. Vol.48, №1. P.8–19. doi:10.3164/jcbtn.11-006fr.

13. Gagliardo R., Chanez P., Mathieu M., Bruno A., Costanzo G., Gougat C., Vachier I., Bousquet J., Bon-signore G., Vignola A.M. Persistent activation of nuclear factor-kappa β signaling pathway in severe uncontrolled asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2003. Vol.168, №10. P.1190–1198. doi: 10.1164/rccm.200205-479OC

14. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2016). URL: <http://www.ginasthma.com>.

15. Howarth P.H., Persson C.G., Meltzer E.O., Jacobson M.R., Durham S.R., Silkoff P.E. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol.115, №3 (Suppl.1). P.414–441. doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1134

16. Jin Y.-S., Park K.-K., Park J.-Y., Kim M.J., Lee W.-L., Kim H.-Y., Lee H.-J., Park E.-K. Effects of exercise induced oxidative stress and antioxidant supplementation on NF-kB activation in peripheral mononuclear cells // Korean J. Sports Med. 2000. Vol.18, №2. P.261–270.

17. Kato Y. Neutrophil myeloperoxidase and its substrates: formation of specific markers and reactive compounds during inflammation // J. Clin. Biochem. Nutr. 2016. Vol.58, №2. P.99–104. doi: 10.3164/jcbtn.15-104

18. Kolosov V.P., Pirogov A.B., Perelman J.M., Naryshkina S.V., Maltseva T.A. Achievement of asthma control in patients with cold airway hyperresponsiveness at different variants of basic therapy // Eur. Respir. J. 2013. Vol.42, Suppl.57. P.400.

19. Malle E., Marsche G., Arnhold J., Davies M.J. Modification of low-density lipoprotein by myeloperoxidase-derived oxidants and reagent hypochlorous acid // Biochim. Biophys. Acta. 2006. Vol.1761, №4. P.392–415. doi: 10.1016/j.bbali.2006.03.024.

20. Maltseva T.A., Pirogov A.B., Kolosov V.P., Naryshkina S.V., Ushakova E.V. Cell composition of induced sputum in patients with uncontrolled asthma and its participation in the formation of cold hyperresponsiveness // Eur. Respir. J. 2013. Vol.42, Suppl.57. P.401.

21. Pattison D.I., Davies M.J. Reactions of myeloperoxidase-derived oxidants with biological substrates: gaining chemical insight into human inflammatory diseases // Curr. Med. Chem. 2006. Vol.13, №27. P.3271–3290. doi: 10.2174/092986706778773095

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

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

REFERENCES

1. Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M. α 2-macroglobulin a universal modulator of cytokines. *Immunologiya* 2004; 25(5):302–304 (in Russian).

2. Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M. The role of macroglobulin family proteins in regulation of inflammation reactions. *Biomeditsinskaya khimiya* 2006; 52(3):229–238 (in Russian).

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

4. Nazarov P.G. Acute phase reactants of inflammation. St. Petersburg: Nauka; 2001 (in Russian).

5. Panasenko O.M., Sergienko V.I. Halogenizing stress and its biomarkers. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk* 2010; (1):27–39 (in Russian).

6. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M., Zinov'ev S.V. Dynamics of inflammatory-cellular profile of the induced sputum in patients with bronchial asthma and

cold airway hyperresponsiveness under basic anti-inflammatory therapy. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2016; 60:16–22 (in Russian). doi: 10.12737/19935

7. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Perelman J.M., Zinov'ev S.V. Influence of neutrophilic component of bronchial inflammation on the level of disease control and lung function in patients with asthma. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2016; 61:16–24 (in Russian). doi: 10.12737/21434

8. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Zinov'ev S.S., Borodin E.A., Ushakova E.V., Makarova G.A., Perelman J.M. Specific features of bronchial inflammation in asthma patients with airway hyper-responsiveness to cold and osmotic stimuli. *Bulletin of Siberian Medicine* 2017; 16(2):159–169 (in Russian). doi 10.20538/1682-0363-2017-2-159–169

9. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. Airway hyperresponsiveness. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in Russian).

10. Soodaeva S.K., Klimanov I.A. Violations of oxidative metabolism in diseases of the respiratory tract and modern approaches to antioxidant therapy. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2009; 1: 34–38 (in Russian).

11. Soodaeva S.K. Free radical mechanisms of injury in respiratory disease. *Russian Pulmonology* 2012; (1):5–10 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-1-5-10

12. Davies M.J. Myeloperoxidase-derived oxidation: mechanisms of biological damage and its prevention. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2011; 48(1):8–19. doi:10.3164/jcfn.11-006fr

13. Gagliardo R., Chanez P., Mathieu M., Bruno A., Costanzo G., Gougat C., Vachier I., Bousquet J., Bon-signore G., Vignola A.M. Persistent activation of nuclear factor-kappa β signaling pathway in severe uncontrolled asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168(10):1190–1198. doi: 10.1164/rccm.200205-479OC

14. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2016). Available at: www.ginasthma.com.

15. Howarth P.H., Persson C.G., Meltzer E.O., Jacobson M.R., Durham S.R., Silkoff P.E. Objective monitoring

of nasal airway inflammation in rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115(3 Suppl.1):414–441. doi: 10.1016/j.jaci.2004.12.1134

16. Jin Y.-S., Park K.-K., Park J.-Y., Kim M.J., Lee W.-L., Kim H.-Y., Lee H.-J., Park E.-K. Effects of exercise induced oxidative stress and antioxidant supplementation on NF-kB activation in peripheral mononuclear cells. *Korean J. Sports Med.* 2000; 18(2):261–270.

17. Kato Y. Neutrophil myeloperoxidase and its substrates: formation of specific markers and reactive compounds during inflammation. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2016; 58(2):99–104. doi: 10.3164/jcfn.15-104

18. Kolosov V.P., Pirogov A.B., Perelman J.M., Naryshkina S.V., Maltseva T.A. Achievement of asthma control in patients with cold airway hyperresponsiveness at different variants of basic therapy. *Eur. Respir. J.* 2013; 42(Suppl.57):400.

19. Malle E., Marsche G., Arnhold J., Davies M.J. Modification of low-density lipoprotein by myeloperoxidase-derived oxidants and reagent hypochlorous acid. *Biochim. Biophys. Acta* 2006; 1761(4):392–415. doi: 10.1016/j.bbali.2006.03.024

20. Maltseva T.A., Pirogov A.B., Kolosov V.P., Naryshkina S.V., Ushakova E.V. Cell composition of induced sputum in patients with uncontrolled asthma and its participation in the formation of cold hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 2013; 42(Suppl.57):401.

21. Pattison D.I., Davies M.J. Reactions of myeloperoxidase-derived oxidants with biological substrates: gaining chemical insight into human inflammatory diseases. *Curr. Med. Chem.* 2006; 13(27):3271–3290. doi: 10.2174/092986706778773095

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

23. 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

Поступила 18.07.2017

Контактная информация

Алексей Борисович Пирогов,

кандидат медицинских наук, доцент,

старший научный сотрудник лаборатории профилактики неспецифических заболеваний легких,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@dncfpd.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksey B. Pirogov,

MD, PhD, Associate professor, Senior staff scientist of Laboratory

of Prophylaxis of Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: dncfpd@dncfpd.ru