

УДК (616.248+612.225/.235)616.233:611-018.7]612-092.18

DOI: 10.12737/article_5a9f25a71c7b18.21464221

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ БОКАЛОВИДНОГО ЭПИТЕЛИЯ БРОНХОВ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ С ХОЛОДОВОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

А.Б.Пирогов¹, С.В.Зиновьев², А.Г.Приходько¹, Ю.М.Перельман¹, Сян Дун Чжоу³, Ци Ли³

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

³Госпитальная клиника Хайнаньского медицинского университета, КНР, г. Хайкоу, просп. Лонгхуа, 31

РЕЗЮМЕ

У 46 больных легкой персистирующей бронхиальной астмой проводили сбор и цитологическое исследование индуцированной мокроты (ИМ) с оценкой воспалительного паттерна бронхов, структурной организации бронхиального эпителия и секреторных бокаловидных клеток, оценивали уровень контроля над заболеванием по данным валидизированного вопросника Asthma Control Test, определяли базовую вентиляционную функцию легких (ОФВ₁), исследовали реакцию дыхательных путей на стандартную 3-минутную изокапническую гипервентиляцию холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ). По результатам пробы ИГХВ пациенты были на 2 группы: с холодной гиперреактивностью дыхательных путей (1 группа); с отсутствием реакции на пробу ИГХВ (2 группа). Больные 1 группы по отношению ко 2 группе характеризовались более низким уровнем спирометрических показателей и контроля над заболеванием. В 1 группе выявлены более значимые изменения в структурной организации и деструктивно-цитолитической активности бокаловидных клеток на фоне снижения числа эпителиоцитов ИМ и активации нейтрофильного пула при эозинофильном паттерне воспаления. У больных с холодной гиперреактивностью дыхательных путей была установлена тесная связь между выявленными нарушениями в структурной организации бокаловидного эпителия, числом нейтрофилов ИМ и выраженностью реакции бронхов на пробу ИГХВ. Сопряженность между дезорганизацией бокаловидного эпителия и реакцией бронхов на холодный стимул на фоне особенностей паттерна воспаления может быть рассмотрена в качестве фактора риска эскалации мукоцилиарной недостаточности, ухудшения клинического течения болезни и уровня контроля над ней.

Ключевые слова: бронхиальная астма, холодная гиперреактивность дыхательных путей, бокаловидные клетки, деструкция, интенсивность цитолиза, мукоцилиарная недостаточность.

SUMMARY

FEATURES OF STRUCTURAL ORGANIZATION

OF GOBLET EPITHELIUM OF BRONCHI IN ASTHMA PATIENTS WITH COLD AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

A.B.Pirogov¹, S.V.Zinoviev², A.G.Prikhodko¹, J.M.Perelman¹, Xiangdong Zhou³, Qi Li³

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

³The Affiliated Hospital of Hainan Medical College, 31 Longhua Road, Longhua District, Haikou, Hainan, China

In 46 patients with mild persistent asthma the collection and cytological study of the induced sputum (IS) was done to assess the inflammatory pattern of bronchi, structural organization of bronchial epithelium and secretory goblet cells; the level of the disease control by the data of the validated questionnaire Asthma Control Test was found out; the base lung function (FEV₁) was determined; the response of airways to standard 3-minute isocapnic hyperventilation by cold (-20°C) air (IHCA) was studied. By the results of IHCA test the patients were divided into 2 groups: with cold airway hyperresponsiveness (1st group) and without any response to IHCA test (2nd group). The patients of the 1st group in comparison with the ones of the 2nd group had a lower level of spirometric parameters and control over the disease. In the 1st group there were found more significant changes in the structural organization and destructive-cytological activity of goblet cells against the decrease of a number of epithelial cells of IM and activation of a neutrophilic pool under eosinophilic pattern of inflammation. The patients with cold airway hyperresponsiveness were found to have a close correlation between identified disorders in the structural organization of the goblet epithelium, the number of neutrophils of IS and severity of the bronchial response to IHCA test. The association of disorganization of the goblet epithelium and bronchial response to cold stimulus against the features of inflammatory pattern can be considered a risk factor of escalation of mucociliary insufficiency and worsening of clinical course of a disease and the level of asthma control.

Key words: asthma, cold airway hyperresponsiveness, goblet cells, destruction, intensiveness of cytolysis, mucociliary insufficiency.

Развитие бронхоспастической реакции у больных бронхиальной астмой (БА) в ответ на вдыхание холодного атмосферного воздуха ассоциируется с высокой чувствительностью рецепторов дыхательных путей [11], в частности, холодовых рецепторов TRPM8, функционирующих в эпителиальных клетках бронхов как термочувствительные ионные каналы [24] и индуцирующих экспрессию гена муцина MUC5AC [21]. В свою очередь, секретлируемые бокаловидными клетками слизистой оболочки и мукоцитами желёз подслизистой основы бронхов муцины MUC5AC и MUC5B являются основными макромолекулярными компонентами бронхиальной слизи [25], обеспечивающими барьерную функцию и клиренс проксимальных и дистальных отделов воздухоносного тракта и манифестирующими в случае гиперпродукции развитие бронхолегочной патологии [4, 15]. У больных БА гиперпродукция муцинов MUC5B (в 3-10 раз), MUC5AC (в 40-200 раз), MUC2, MUC6, MUC7, MUC8 сопровождается дегидратацией муцинового геля, повышением его вязкости и более прочным связыванием с поверхностью эпителия, что приводит к замедлению скорости движения бронхиального секрета, нарушению мукоцилиарного клиренса (МЦК) и формированию мукоцилиарной недостаточности (МЦН) [15, 22].

По мере нарастания тяжести БА и активации воспаления в слизистой оболочке бронхов снижается количество цилиарных и бокаловидных эпителиальных клеток, прогрессирует склероз стромы и микрососудов, нарушается циркуляция тканевой жидкости, увеличивается содержание в просвете бронхов хондроитинсульфатов, снижается уровень гиалуроновой кислоты и гепарина, что повышает вязкость бронхиального секрета [2]. В исследованиях *in vitro* установлено, что синтезируемые бокаловидными клетками комплексы муцины-сульфаты при длительном холодом воздействии на бронхи составляют 60-70% вещества гелеобразного слоя слизи. Они определяют сложную фибриллярную структуру и значительное утолщение слизистого слоя, препятствуя движению ресничек цилиарных эпителиоцитов, подвергающихся деструктивным изменениям [13]. В базальном отделе эпителиального пласта, базальной мембране слизистой оболочки бронхов увеличивается реакция на гликозаминогликаны (ГАГ), в соединительной ткани по ходу волокнистых структур и в стенке кровеносных сосудов – реакция на ШИК-позитивные полисахариды [14].

Как известно, мукоцилиарная дисфункция является общей характеристикой всех хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей [23]. Ремоделирование и фиброз бронхов, связанные с ростом бронхиальной обструкции и степени тяжести болезни у больных БА, в том числе формирующиеся на фоне длительного холодом воздействия, как показали исследования *in vitro*, инициируются комплексом нарушений углеводного обмена. При этом гиперпродукция

секреторными эпителиальными и соединительнотканскими клетками десмо-эпителиального барьера бронхов мукопротеидов, полисахаридов и кислых ГАГ развивается на фоне деструкции, дедифференцированности и плоскоклеточной метаплазии покровного эпителия [2, 14]. В аспекте значения трансформации эпителия для формирования МЦН, персистенции воспаления, индукции ремоделирования и эскалации нарушения проходимости бронхов особую актуальность приобретает изучение морфофункциональной активности секреторного отдела бронхиальной паренхимы у больных БА с гиперреактивностью дыхательных путей на воздействие холодного воздуха.

Целью настоящей работы явилось изучение структурной организации и деструктивно-цитолитической активности бокаловидного бронхиального эпителия в зависимости от профиля воспалительного паттерна бронхов и клинических проявлений болезни у больных БА с холодной гиперреактивностью дыхательных путей (ХГДП).

Материалы и методы исследования

У 45 больных легкой персистирующей формой БА согласно критериям GINA [16] (средний возраст $39,3 \pm 1,6$ года) изучали клиническое течение заболевания, уровень контроля над ним по данным валидизированного вопросника Asthma Control Test, в баллах (ACT, Quality Metric Inc., 2002); исследовали базовую функцию внешнего дыхания (ОФВ₁) по стандартной методике на аппарате Easy on-PC (niddMedizintechnik AG, Швейцария) с оценкой реакции дыхательных путей (Δ ОФВ₁) в ответ на введение β_2 агониста и при проведении стандартной 3-минутной изокапнической гипервентиляции холодным (-20°C) воздухом (ИГХВ) [5]; осуществляли сбор индуцированной мокроты (ИМ) по стандартной методике, описанной нами ранее [10, 16].

Цитологическое исследование индуцированной мокроты (ИМ) проводили не позднее 2 часов после ее получения. Отбирался материал с минимальным уровнем контаминации плоскоклеточным эпителием (менее 20% плоских эпителиоцитов от всех клеток). Подсчитанное количество клеток выражали в процентах от общего числа [10, 16].

Степень деструкции и интенсивности цитолиза клеток бронхиального эпителия, бокаловидных эпителиальных клеток, эозинофилов и нейтрофилов определяли по методу Л.А.Матвеевой [3]. Выделяли пять классов деструкции клеток в зависимости от изменений структурной целостности клеточных элементов: 0 – нормальная структура; 1 – частичное (не более 1/2) деструктивное повреждение цитоплазмы, нормальная структура ядра; 2 – значительная (более 1/2), но неполная деструкция цитоплазмы, частичное повреждение ядра; 3 – полная деструкция цитоплазмы, значительная деструкция ядра; 4 – полная деструкция с распадом цитоплазмы и ядра. Вычисляли суммарный индекс деструкции клеток (ИДК) и индекс интенсивности цитолиза клеток (ИЦК, как отношение наиболее

разрушенных клеток к содержанию остальных поврежденных клеток): $ИДК = (n1+n2+n3+n4)/100$; $ИЦК = n4/(n0+n1+n2+n3+n4)$, где 0, 1, 2, 3, 4 – номера классов деструкции; $n0, n1, n2, n3, n4$ – количество клеток соответствующего класса.

Обследованные больные были разделены на 2 группы. В 1 группу были включены пациенты с ХГДП, в группу сравнения (2 группа) – с отсутствием реакции бронхов в ответ на пробу ИГХВ ($\Delta OFV_1 - 19,9 \pm 1,6$ и $-4,2 \pm 1,0$, соответственно, $p = 0,000001$). Протокол клинического исследования был одобрен локальным Комитетом по биомедицинской этике ДНЦ ФПД. Больные, после знакомства с протоколом, давали своё письменное согласие на участие в проведении исследований.

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности

различий использовали непарный критерий t (Стьюдента). С целью определения степени связи между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции (r). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05 и выше.

Результаты исследования и их обсуждение

Клинически больные 1 группы характеризовались большей выраженностью основных респираторных симптомов в последние 4 недели до момента обследования: числом эпизодов затруднённого дыхания, ночным дыхательным дискомфортом, кашлем, более частым использованием короткодействующего бронхолитика, что проявляло себя в низком количестве набранных баллов при ответе на вопросы АСТ, а также более низкими спирометрическими показателями бронхиальной проходимости ($OFV_1/ЖЕЛ$) (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-функциональная характеристика больных ($M \pm m$)

Показатель	1 группа (n=26)	2 группа (n=19)	p
Возраст, лет	41,3±1,7	39,4±2,3	0,50
АСТ, баллы	15,2±1,3	19,5±1,4	0,043
OFV_1 , %долж.	85,8±3,4	93,7±4,5	0,16
$OFV_1/ЖЕЛ$, %	71,2±1,9	77,2±2,2	0,047
ΔOFV_1 , % _{БЛ}	15,1±3,1	9,9±2,5	0,21

Примечание: здесь и в таблице 2: p – достоверность различий показателей между группами; БЛ – изменение показателя в ответ на введение бронхолитика.

Дифференцировка клеток по классам деструкции для бронхиального эпителия отличалась более выраженным полиморфизмом, чем для бокаловидных клеток, при отсутствии статистически значимых различий между группами. Обращает на себя внимание, что если у пациентов 1 группы в мокроте прослеживалась лишь незначительная тенденция к увеличению числа клеток бронхиального эпителия, подвергающихся тотальному распаду цитоплазмы и ядра (IV класс деструкции), то количество некротизированных клеток бокаловидного эпителия IV класса деструкции у этих больных статистически значимо превосходило число некротизированных бокаловидных клеток в мокроте больных 2 группы (табл. 2). Для бокаловидного эпителия число клеток 0 класса деструкции, сохранивших структурную целостность, в 1 группе было достоверно более низким по отношению ко 2 группе, что указывало на значительную морфофункциональную перестройку секреторного сегмента эпителия, связанную с активным разрушением полноценно функционирующих клеток, нарушением синтеза муцинов и формированием МЦН. В обеих группах мы наблюдали минимальное количество бокаловидных клеток с деструктурированной, лизированной цитоплазмой и

существенно повреждённым ядром, отнесённых к III классу деструкции. Содержание бокаловидных клеток I и II классов деструкции, представляющих начальные этапы повреждения цитоплазмы без повреждения или с частичным повреждением ядра, характеризовалось тенденцией к увеличению в 1 группе по сравнению со 2 группой.

Анализ показателей деструктивно-цитолитических изменений бокаловидных клеток больных 1 группы, свидетельствующий о повышенной морфофункциональной уязвимости секреторного компонента эпителия, позволил сделать предположение о наличии связи между чрезмерной реакцией дыхательных путей больных БА на острую пробу ИГХВ и формированием МЦН. Подтверждением может служить зависимость степени тяжести МЦН от выраженности структурных нарушений слизистой оболочки бронхов: снижения частоты биения ресничек и гибели цилиарного эпителия, хронического воспаления, стромального склероза и повышения вязкости бронхиального секрета [2, 12]. К последнему непосредственно причастны активация деструкции и цитолиза, структурная дезорганизация бокаловидных клеток, которые были обнаружены у больных БА с ХГДП.

Таблица 2

Индексы деструкции (ИДК) и интенсивности цитолиза клеток (ИЦК), классы деструкции клеток (в %) и клеточные элементы (в %) индуцированной мокроты (M±m)

Показатель	1 группа	2 группа	p
ИДК, ИЦК и классы деструкции клеток бронхиального эпителия			
ИДК	0,46±0,04	0,46±0,05	0,94
ИЦК	0,24±0,05	0,22±0,06	0,90
n0	53,8±4,20	54,4±5,0	0,94
n1	13,5±0,78	14,2±0,5	0,53
n2	6,4±0,72	5,7±1,49	0,60
n3	3,6±0,87	3,4±1,23	0,97
n4	23,6±4,80	20,8±6,20	0,71
ИДК, ИЦК и классы деструкции бокаловидных клеток			
ИДК	0,45±0,04	0,37±0,04	0,20
ИЦК	0,21±0,02	0,15±0,02	0,04
n0	55,4±2,4	63,0±2,7	0,047
n1	14,4±1,8	13,7±2,2	0,63
n2	8,4±0,89	6,3±0,82	0,13
n3	1,5±0,59	1,8±0,68	0,72
n4	21,3±2,3	14,6±2,3	0,045
Клеточные элементы ИМ			
Цитоз	2,7±0,31	2,5±0,18	0,60
Н	51,2±3,4	41,1±3,3	0,044
М	26,9±2,8	37,5±2,5	0,02
Э	17,7±3,5	13,3±3,3	0,50
Л	2,9±0,39	2,9±0,43	0,77
БЭ	2,0±1,23	3,3±1,76	0,59
БК	0,17±0,08	0,18±0,11	0,96

Примечание: здесь и в таблице 3: n0, n1, n2, n3, n4 – количество клеток 0, I, II, III, IV классов деструкции; Н – нейтрофилы, М – макрофаги, Э – эозинофилы, Л – лимфоциты, БЭ – бронхиальный эпителий, БК – бокаловидные клетки.

Доказательством сопряженности между разрушением эпителия, формированием МЦН и холодовой гиперреактивностью дыхательных путей можно рассматривать данные о содержании эпителиальных клеток в составе ИМ. Так, у пациентов 1 группы общее количество клеток бронхиального эпителия в ИМ было более низким, чем у больных 2 группы (табл. 2). Как известно, чем меньше клеток, продуцирующих жидкий секрет, насчитывается в структуре эпителия, тем больше вероятность развития в дыхательных путях ситуации ухудшения эскалации бронхиального секрета во внешнюю среду [2].

В работах *in vitro*, посвящённых исследованию секреции муцинов в воздухоносном тракте под действием холодного воздуха, выявлено, что даже непродолжи-

тельное влияние холодового триггера стимулирует резкое повышение секреторной активности и выраженную гиперплазию бокаловидных клеток [14]. В норме в апикальном полюсе бокаловидных клеток слизистой оболочки бронхов накапливается секрет, содержащий нейтральные мукополисахариды и ГАГ, выделяющиеся в результате мерокриновой секреции и равномерно распределяющиеся в слизистом слое на поверхности ресничек цилиарного эпителия [14]. При длительном холодовом воздействии бронхиальный эпителий трансформируется в многослойный плоский, базальная мембрана гиалинизируется, нейтральные полисахариды и кислые ГАГ накапливаются в поверхностных слоях эпителия и утолщенной базальной мембране. В базальном слое эпителия появляются мигрирующие эозино-

фили и тучные клетки, на поверхности эпителия накапливается большое количество неравномерно распределенного вязкого секрета, имеющего ШИК-позитивную реакцию. Активный фибриллогенез и склероз в строме сопровождаются накоплением ГАГ и мукопротеидов [14].

Активация финальных фаз деструкции и уменьшение общего количества бронхиального эпителия у больных БА с ХГДП, скорее всего, свидетельствуют о более активном, чем у больных с отсутствием реакции на ИГХВ повреждении не только бокаловидных, но и цилиарных клеток, что значительно снижает эффективность продвижения муцинового геля в дыхательных путях. Снижение МЦК обусловлено нарушением описанного в литературе механизма цилиарной синхронизации [15, 17]. При холодом воздействии утолщенный слизистый слой препятствует движению ресничек: из-за отсутствия «шипообразных» образований на апикальном полюсе реснички не упираются в слой слизи и не перемещают ее в проксимальном направлении [13]. В результате действия на бронхи холодного воздуха *in vitro* наблюдалось отсутствие в некоторых участках бронхиального эпителия перилиарной жидкости, ввиду чего реснички не могли осуществлять движения и склеивались [13]. Часть ресничек теряла мембраны, вследствие чего обнаруживались лишь сократительные микротрубочки, вокруг отечных ресничек и в цитоплазме ресниччатых клеток отмечалось накопление кислых мукоидов [13]. Появление цилиарных клеток с «веерообразным» расположением ресничек сопровождалось выпячиванием мембраны апикального полюса и боковых стенок ресничек с образованием микровезикул и уплощенных мембранных пакетов, уплотнением сердцевины и деформацией плазмолеммы склеенных ресничек [13].

В неразрывной связи со снижением МЦК и формированием МЦН, опосредованным повреждением эпителия, изменением концентрации соли и воды в бронхиальном секрете, гиперпродукцией муцинов рассматривается нарушение проходимости дыхательных путей, прогрессирующее у больных БА на фоне повышенной бронхососудистой проницаемости, обусловленной воспалительной инфильтрацией паренхимы и стромы [2, 15]. Степень тяжести МЦН тесно сопряжена с тяжестью течения астмы и активностью воспаления в дыхательных путях [12]. Следовательно, профиль воспалительного паттерна бронхов больных БА с ХГДП играет важную роль как для развития МЦН, так и для нарушения бронхиальной проходимости.

Как следует из таблицы 2, в эозинофильном паттерне бронхиального воспаления больных БА 1 группы количество нейтрофилов было достоверно выше, чем у пациентов 2 группы, что сопровождалось статистически достоверным уменьшением числа макрофагов и тенденцией к увеличению числа эозинофилов на фоне усиленного цитоза. Одновременно в 1 группе наблюдалась тенденция к более высоким по сравнению со 2 группой значениям ИДК и ИЦК вос-

палительных гранулоцитов: ИДК нейтрофилов ($0,65 \pm 0,05$ и $0,50 \pm 0,17$, соответственно, $p=0,44$), ИДК эозинофилов ($0,32 \pm 0,10$ и $0,28 \pm 0,05$, соответственно, $p=0,78$), ИЦК нейтрофилов ($0,50 \pm 0,07$ и $0,40 \pm 0,22$, соответственно, $p=0,70$), ИЦК эозинофилов ($0,23 \pm 0,05$ и $0,16 \pm 0,04$, соответственно, $p=0,34$).

В проведенных нами ранее исследованиях, касающихся деструкции эпителия бронхов у больных тяжелой БА с ХГДП, эскалация эпителиальной дисфункции, потенцирующей хроническое воспаление, супрессию антиоксидантной и иммунной защиты, ремоделирование бронхов [19], рассматривалась в качестве морфологического маркера инертности достижения уровня контроля над болезнью [9]. Характер массивного повреждения эпителия, с преобладанием III и IV классов деструкции, как один из параметров ремоделирования слизистой оболочки бронхов, в этом случае ассоциировался со смешанным паттерном бронхиального воспаления [8], активация нейтрофильного пула которого оказывала негативное влияние на клинические параметры тяжелой неконтролируемой БА [7, 8].

Стимуляция активированными нейтрофилами повреждения, апоптоза и некроза эпителия обусловлена экзоцитозом при дегрануляции, деструкции и цитолизе гранулоцитов лизосомальных ферментов, таких, как миелопероксидаза, которые обеспечивают генерацию активных форм кислорода и галогенов [6–8], свободно-радикальным повреждением крист митохондрий, разрушением эндоплазматического ретикула с последующей гибелью эпителия [20]. Считается, что в этом случае сигналы апоптоза передаются в эпителий не по прямому пути, от лигирования рецептора смерти до активации каспазного каскада и гибели клеток, а по пути, опосредованному деэнергизацией эпителиоцитов [20]. Дисфункция поврежденного эпителия, активно развивающаяся при астме, связывается с низким уровнем экспрессии факторов антиоксидантной защиты, в частности, супероксиддисмутазы, способствующим увеличению восприимчивости эпителиальных клеток к агрессивному действию оксидантов, в том числе и генерируемых гранулоцитами [1].

Взаимосвязь между цитологическими признаками эпителиальной дисфункции, активацией нейтрофильного звена эозинофильного паттерна воспаления и нарушением проходимости дыхательных путей прослеживалась в корреляционных связях, найденных у больных БА с ХГДП. Так, для больных 1 группы была установлена зависимость между показателями деструктивно-цитолитической активности бронхиального эпителия, цитолиза бокаловидных клеток и выраженностью обструкции бронхов в ответ на пробу ИГХВ (табл. 3). Корреляционные связи указывали на то, что, чем больше показатели ИДК и ИЦК бронхиального эпителия, тем более выражена реакция бронхов на пробу ИГХВ, а также чем больше содержалось в ИМ клеток бронхиального эпителия IV класса деструкции и чем меньше число клеток бронхиального эпителия 0 класса деструкции, тем больше реагиро-

вали больные на холодовую бронхопровокацию. Кроме того, уровень реакции бронхов на пробу ИГХВ зависел от цитолитической активности бокаловидных клеток: чем выше был показатель ИЦК бокаловидных клеток, тем степень выраженности реакции бронхов на ИГХВ была выше, а найденная корреляционная зависимость

между величиной $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГХВ}}$ и количеством нейтрофилов в ИМ, свидетельствовала о связи активации воспалительного сегмента нейтрофилов, как одной из характеристик паттерна воспаления бронхов больных БА с ХГДП, с холодиндуцированным бронхоспазмом и нарушением проходимости бронхов.

Таблица 3

Корреляционные связи между показателями деструктивно-цитолитической активности бронхиального эпителия, цитолиза бокаловидных клеток и $\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГХВ}}$ у больных бронхиальной астмой с холодной гиперреактивностью дыхательных путей

Показатели	ИДК БЭ	ИЦК БЭ	n0 БЭ	n4 БЭ	ИЦК БК	Н
$\Delta\text{ОФВ}_{1\text{ИГХВ}}$	$r=-0,82,$ $p=0,007$	$r=-0,81,$ $p=0,008$	$r=0,82,$ $p=0,007$	$r=-0,81,$ $p=0,008$	$r=-0,65,$ $p=0,041$	$r=-0,89,$ $p=0,004$

Таким образом, у больных БА с ХГДП выявлены более значимые нарушения в структурной организации и деструкции бокаловидного эпителия бронхов, с активацией гранулоцитарного, преимущественно нейтрофильного, сегмента воспалительного паттерна. Обнаружена зависимость выраженности холодиндуцированного бронхоспазма от интенсивности деструкции и цитолиза бокаловидных клеток, активации нейтрофильного пула воспалительного паттерна и тотального разрушения эпителиоцитов финального IV класса деструкции. Сопряженность дезорганизации секреторного сегмента покровного эпителия на фоне особенностей паттерна воспаления у лиц с ХГДП может быть рассмотрена в качестве фактора риска эскалации МЦН, развития ремоделирования и нарушения проходимости дыхательных путей, ассоциированных с ухудшением клинического течения болезни и снижением уровня контроля над астмой.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №17-54-53162 ГФЕН_а).

ЛИТЕРАТУРА

1. Конищева А.Ю., Гервазиева В.Б., Лаврентьева Е.Е. Особенности структуры и функции респираторного эпителия при бронхиальной астме // Пульмонология. 2012. Т.22, №5. С.85–91. doi: 10.18093/0869-0189-2012-0-5-85-91
2. Луценко М.Т., Одириев А.Н., Перельман Ю.М., Шматок М.И. Этиопатогенез мукоцилиарной недостаточности при бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып.54. С.30–37.
3. Матвеева Л.А. Местная защита респираторного тракта у детей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1993. 276 с.
4. Некрасов Э.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Секреторно-экссудативная реакция слизистой носа на воздействие холодного воздуха у больных бронхиальной астмой // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16, №2. С.146–158. doi: 10.20538/1682-0363-2017-2-146–158
5. Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Методика комбинированной диагностики нарушений кондиционирующей функции и холодной гиперреактивности

дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2002. Вып.12. С.22–28.

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 холодной 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.

8. Пирогов А.Б., Колосов В.П., Перельман Ю.М., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Гассан Д.А., Мальцева Т.А. Особенности воспалительных паттернов бронхов и клиничко-функциональная характеристика тяжелой неконтролируемой астмы у больных с холодной гиперреактивностью дыхательных путей // Пульмонология. 2016. Т.26, №6. С.701–707. doi: 10.18093/086901892016266701707

9. Пирогов А.Б., Гассан Д.А., Зиновьев С.В., Приходько А.Г., Перельман Ю.М. Выявление деструкции эпителия бронхов в оценке достижения контроля болезни у больных тяжелой бронхиальной астмой с холодной гиперреактивностью дыхательных путей // Материалы VII Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока / под общ. ред. акад. РАН В.П. Колосова. Благовещенск, 2017. С.82–85.

10. 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 холодной и осмотические триггеры // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т.16, №2. С.159–169. doi: 10.20538/1682-0363-2017-2-159–169

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

12. Одириев А.Н., Чжоу С.Д., Ли Ц., Колосов В.П., Луценко М.Т. Нарушения мукоцилиарного клиренса при бронхиальной астме // Бюллетень физиологии и

патологии дыхания. 2010. Вып.37. С.15–21.

13. Целуйко С.С. Ультраструктурная организация мукоцилиарного клиренса в норме и при холодном воздействии // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2009. Вып.33. С.7–12.

14. Целуйко С.С., Красавина Н.П., Семенов Д.А., Чжоу С.Д., Ли Ц. Гистохимическая характеристика углеводных соединений в воздухоносном отделе легких крыс под действием холодного воздуха // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2012. Вып.46. С.69–76.

15. Чикина С.Ю., Белевский А.С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2012. №1. С.2–5.

16. Bakakos P., Schleich F., Alchanatis M., Louis R. Induced sputum in asthma: From bench to bedside // *Curr. Med. Chem.* 2011. Vol.18, №10. P.1415–1422. doi: 10.2174/092986711795328337

17. Braiman A., Priel Z. Efficient mucociliary transport relies on efficient regulation of ciliary beating // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008. Vol.163, №1-3. P.202–207. doi: 10.1016/j.resp.2008.05.010

18. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2017). URL: <http://www.ginasthma.com>.

19. Holgate S.T. Epithelium dysfunction in asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol.120, №6. P.1233–1244. doi:10.1016/j.jaci.2007.10.025

20. Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling // *Cell. Mol. Immunol.* 2007. Vol.4, №6. P.419–429.

21. Li M.C., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol.128, №3. P.626–634. doi: 10.1016/j.jaci.2011.04.032

22. Lu W., Lillehoj E.P., Kim K.C. Effects of dexamethasone on Muc5ac mucin production by primary airway goblet cells // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2005. Vol.288, №1. P.52–60. doi: 10.1152/ajplung.00104.2004

23. 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. Vol.21, №1. P.13–24. doi: 10.1089/jam.2007.0659

24. Plevkova J., Biringerova Z., Gavliakova S. Thermo sensitive TRPM8 channel and its role in cold induced airway symptoms // *Open J. Mol. Integr. Physiol.* 2012. Vol.2. P.21–26. doi: 10.4236/ojmip.2012.21004

25. Rose M.C., Voynow J.A. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease // *Physiol. Rev.* 2006. Vol.86, №1. P.245–278. doi: 10.1152/physrev.00010.2005

REFERENCES

1. Konishcheva A.Y., Gervazieva V.B., Lavrentyeva E.E. Changes in structure and function of respiratory ep-

ithelium in bronchial asthma. *Russian Pulmonology* 2012; (5):85–91 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2012-05-85-91

2. Lutsenko M.T., Odireev A.N., Perelman J.M., Shmatok M.I. Etiopathogenesis of mucociliary insufficiency in bronchial asthma. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2014; 54:30–37 (in Russian).

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

4. Nekrasov E.V., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Secretion, exudation and oxidative stress in the nasal mucosa of asthma patients. *Bulletin of Siberian Medicine* 2017; 16(2):146–158 (in Russian). doi:10.20538/1682-0363-2017-2-146–158

5. Perelman Yu.M., Prikhodko A.G. Combined diagnostics technique of assessing conditioning function and cold hyperreactivity of respiratory tract. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2002; 12:22–28 (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. *Bülleten' 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. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2016; 61:16–24 (in Russian). doi:10.12737/21434

8. Pirogov A.B., Kolosov V.P., Perel'man Y.M., Prikhod'ko A.G., Zinov'ev S.V., Gassan D.A., Mal'tseva T.A. Airway inflammation patterns and clinical and functional features in patients with severe uncontrolled asthma and cold-induced airway hyperresponsiveness. *Russian Pulmonology* 2016; 26(6):701–707 (in Russian). doi: 10.18093/086901892016266701707

9. Pirogov A.B., Gassan D.A., Zinoviev S.V., Prikhodko A.G., Perelman J.M. Detection of bronchial epithelial destruction in the evaluation of the achievement of disease control in patients with severe bronchial asthma with cold airway hyperreactivity. In: Proceedings of the VII Conference of pulmonologists of Siberia and Far East. Blagoveshchensk; 2017: 82–85 (in Russian).

10. Pirogov A.B., Prikhodko A.G., Zinov'ev S.V., 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

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

12. Odireev A.N., Zhou X.D., Li Q., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. Mucociliary clearance disturbances in bronchial asthma. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* 2010; 37:15–21 (in Russian).

13. Tseluyko S.S. Ultrastructural organization of mu-

cociliary clearance in norm and under the cold influence *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniá* 2009; 33:7–12 (in Russian).

14. Tseluyko S.S., Krasavina N.P., Semenov D.A., Zhou X.D., Li Q. Histochemical characteristics of carbohydrate compounds in the airway of rat's lungs under exposure to cold. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniá* 2012; 46:69–76 (in Russian).

15. Chikina S.Yu., Belevskiy A.S. Mucociliary clearance in normal and pathological conditions. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2012; (1):2–5 (in Russian).

16. Bakakos P., Schleich F., Alchanatis M., Louis R. Induced sputum in asthma: From bench to bedside. *Curr. Med. Chem.* 2011;18(10):1415–1422. doi:10.2174/092986711795328337

17. Braiman A., Priel Z. Efficient mucociliary transport relies on efficient regulation of ciliary beating. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2008; 163(1-3):202–207. doi:10.1016/j.resp.2008.05.01

18. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2017). Available at: www.ginasthma.com.

19. Holgate S.T. Epithelium dysfunction in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120(6):1233–1244. doi:10.1016/j.jaci.2007.10.025

20. Kuwano K. Epithelial cell apoptosis and lung remodeling. *Cell. Mol. Immunol.* 2007; 4(6):P419–429.

21. Li M.C., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(3):626–634. doi:10.1016/j.jaci.2011.04.032

22. Lu W., Lillehoj E.P., Kim K.C. Effects of dexamethasone on Muc5ac mucin production by primary airway goblet cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2005; 288(1):52–60. doi:10.1152/ajplung.00104.2004

23. 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

24. Plevkova J., Biringerova Z., Gavliakova S. Thermo sensitive TRPM8 channel and its role in cold induced airway symptoms. *Open J. Mol. Integr. Physiol.* 2012; 2:21–26. doi:10.4236/ojmip.2012.21004

25. Rose M.C., Voynow J.A. Respiratory tract mucin genes and mucin glycoproteins in health and disease. *Physiol. Rev.* 2006; 86(1):245–278. doi:10.1152/physrev.00010.2005

Поступила 22.01.2018

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