

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ ФЕНОТИПАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

**Антонюк М.В., Минеева Е.Е., Кнышова В.В., Юренко А.В.,
Виткина Т.И., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А.**

*Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения –
Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»,
г. Владивосток, Россия*

Резюме. Хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) рассматривают как гетерогенное заболевание с различными фенотипами. Важным звеном в патогенезе ХОБЛ является хроническое системное воспаление. Изучение иммунного ответа в контексте клинико-функциональных фенотипов представляется актуальным. Цель исследования: изучить особенности иммунного ответа при клинико-функциональных фенотипах ХОБЛ.

Обследовано 83 пациента с ХОБЛ разной степени тяжести стабильного течения и 22 практически здоровых добровольцев. После определения фенотипа ХОБЛ по клинико-функциональным признакам пациенты распределены по группам: 38 чел. с бронхитическим и 45 пациентов с эмфизематозным фенотипом. Проводилось клинико-функциональное и лабораторное исследование. Исследовали статические легочные объемы и емкости: функциональная остаточная емкость, остаточный объем легких, общая емкость легких, бронхиальное сопротивление на вдохе и выдохе для определения фенотипа заболевания. Субпопуляции Th1- и Th17-лимфоцитов оценивали по уровню цитокинов в сыворотке крови, туморнекротизирующий фактор (TNF α) интерлейкинов (IL) IL-4, IL-10, IL-17A, IFN γ .

У больных ХОБЛ выявлены особенности иммунного ответа при бронхитическом и эмфизематозном фенотипах. Активация воспалительного процесса с дифференцировкой наивных Т-лимфоцитов по Th1-зависимому пути установлена в 68% случаев при бронхитическом и в 16% случаев при эмфизематозном фенотипах. У пациентов статистически значимо увеличен уровень TNF α , IFN γ на фоне снижения IL-4 по сравнению с контролем. Развитие иммунного ответа по Th17-типу установлено в 32% случаев при бронхитическом и 84% случаев при эмфизематозном фенотипах. Его развитие ассоциировалось с увеличением уровня IL-17A, IL-10 и снижением IFN γ /IL-17A по сравнению с контролем. Показано, что при бронхитическом фенотипе на ранних стадиях заболевания преобладает дифференцировка Т-хелперов по Th1-пути иммунного ответа. С возрастанием степени тяжести преобладает Th17-тип иммунного ответа. При эмфизематозном фенотипе ХОБЛ иммунный ответ по Th17-пути формируется на ранних стадиях заболевания. Выявлены взаимосвязи между показателями системного воспаления и параметрами функции внешнего дыхания. Показана обратная зависимость между TNF α и соотношением ООЛ/ОЕЛ при Th1-типе иммунного ответа. Установлена прямая корреляция между уровнем IL-17A и параметрами функции внешнего дыхания (ОФВ $_1$, ОФВ $_1$ /ФЖЕЛ), а также между IFN γ /IL-17A и ФОЕ при Th17-типе иммунного ответа.

Адрес для переписки:

Кнышова Вера Васильевна
Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения
690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.
Тел.: 8 (423) 278-82-01.
E-mail: v.knyshova@mail.ru

Address for correspondence:

Knyshova Vera V.
Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment
690105, Russian Federation, Vladivostok, Russkaya str., 73g.
Phone: 7 (423) 278-82-01.
E-mail: v.knyshova@mail.ru

Образец цитирования:

М.В. Антонюк, Е.Е. Минеева, В.В. Кнышова, А.В. Юренко, Т.И. Виткина, Т.П. Новгородцева, Т.А. Гвозденко «Особенности иммунного ответа при фенотипах хронической обструктивной болезни легких» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 1. С. 109-120. doi: 10.15789/1563-0625-FOI-2321

© Антонюк М.В. и соавт., 2022

For citation:

M.V. Antonyuk, E.E. Mineeva, V.V. Knyshova, A.V. Yurenko, T.I. Vitkina, T.P. Novgoroditseva, T.A. Gvozdenko "Features of immune response in different phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 1, pp. 109-120. doi: 10.15789/1563-0625-FOI-2321

DOI: 10.15789/1563-0625-FOI-2321

Тип иммунного ответа ассоциируется с течением заболевания и клинико-функциональным фенотипом ХОБЛ. С увеличением уровня цитокинов, обеспечивающих поляризацию клеток по Th17-пути, связано прогрессирование заболевания, бронхообструктивных нарушений и гиперинфляции. Определение фенотипа ХОБЛ и типа иммунного ответа уже на ранней стадии заболевания позволит прогнозировать течение и обосновать выбор фенотип-ориентированной терапии.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, клинические фенотипы, Th-зависимый тип иммунного ответа

FEATURES OF IMMUNE RESPONSE IN DIFFERENT PHENOTYPES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Antonyuk M.V., Mineeva E.E., Knyshova V.V., Yurenko A.V., Vitkina T.I., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A.

Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered a heterogeneous disorder exhibiting different phenotypes. Chronic systemic inflammation is an important link in the COPD pathogenesis. The studies of immune response in the context of clinical and functional phenotypes seems relevant. Objective of our work was to study the features of immune response in clinical and functional phenotypes of COPD.

Eighty-three COPD patients of different severity grade and 22 apparently healthy volunteers were examined. After determining the COPD phenotype by clinical and functional signs, the patients were divided in two groups, i.e., 38 subjects with bronchitis, and 45 patients with emphysematous phenotype. Clinical, functional and laboratory research was carried out in standard mode. Static lung volumes and respiratory capacities were investigated, i.e., functional residual capacity, residual lung volume, total lung capacity, bronchial resistance on inspiration and expiration to assess phenotype of the disease. Subpopulations of Th1 and Th17 lymphocytes were determined by the level of blood serum cytokines, tumor necrosis factor (TNF α), interleukins (IL) IL-4, IL-10, IL-17A, IFN γ).

Different features of immune response were revealed in bronchitic and emphysematous phenotypes of the COPD patients. Activation of inflammatory process with differentiation of naive T lymphocytes along the Th1-dependent pathway was found in 68% of cases with bronchitis and 16% of patients with emphysematous phenotypes. As compared with control group, the patients showed a statistically significant increase in the level of TNF α , IFN γ , along with decrease in IL-4. Development of immune response by the Th17 type was found in 32% of cases with bronchitis, and 84% of cases with emphysematous phenotypes. Its emergence was associated with increased IL-17A and IL-10 levels, and a decrease in IFN γ /IL-17A compared to the control. Differentiation of T helper cells towards Th1 pathway of immune response has been shown to predominate in bronchitic phenotype and at early stages of the disease. The Th17 type of immune response prevailed with increasing severity of the disorder. In emphysematous phenotype of COPD, the Th17-pathway of immune response develops at early stages of the disease. Some relationships are revealed between the systemic inflammation indexes and functional parameters of external respiration. An inverse relationship between TNF α and the OOL/OEL ratio in Th1 type of immune response has been shown. A direct correlation was found between the level of IL-17A and the parameters of external respiration function (FEV1, FEV1/FVC), as well as between IFN γ /IL-17A and functional residual capacity in Th17 type of immune response.

The type of immune response is associated with severity of the disease, as well with clinical and functional phenotype of COPD. Progression of the disease, broncho-obstructive disorders and hyperinflation are associated with increased levels of cytokines that provide cell polarization along the Th17 pathway. Determination of COPD phenotype and the type of immune response already at an early stage of the disease will enable prediction of its course and justify the choice of phenotype-oriented therapy.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, clinical phenotypes, Th-dependent type immune response

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к заболеваниям респираторной системы с неуклонно прогрессирующим течением и увеличивающейся смертностью. Ее рассматривают как патологический процесс, обусловленный хроническим воспалительным ответом бронхолегочной системы на флогогенное воздействие. Важным звеном в патогенезе заболевания является развитие локального и системного хронического воспаления, лежащего в основе легочных и многочисленных внелегочных проявлений ХОБЛ. Системное воспаление носит характер комплексного иммунопатологического процесса с вовлечением ответных реакций врожденного и приобретенного иммунитета. Развитие локального воспаления у больных ХОБЛ сопровождается активацией воспалительных иммунокомпетентных клеток Т-хелперов (Th), популяция которых включает Th1-, Th2-, Th17-типы и др. В формировании иммунного ответа важную роль играют цитокины, которые создают условия для девиации клеток Т-хелперного иммунного ответа, определяют характер течения и исход воспалительного процесса. Исследования в контексте взаимосвязи врожденного и адаптивного иммунитета показали, что у больных ХОБЛ поляризация иммунного ответа может быть направлена по Th1- или Th2-пути [6], но также могут развиваться Th1- и/или Th17-типы иммунного ответа [5, 7, 15].

Вариабельность клинических проявлений и прогрессирования патологического процесса при наличии одинаковых факторов риска, бронхиальной обструкции и обострений явились основанием для выделения клинико-функциональных вариантов или фенотипов ХОБЛ [12, 14, 17]. Особенностью заболевания является наличие у больного как хронического бронхита, так и эмфиземы легких. Относительный вклад каждого из этих компонентов в формирование ограничения воздушного потока в каждом отдельном клиническом случае значительно варьирует. Преобладание хронического бронхита или эмфиземы легких определяет формирование классических фенотипов заболевания – бронхитического или эмфизематозного [1, 11, 16].

Различие клинических и рентгенологических проявлений позволяет предполагать различие клеточных механизмов развития воспаления при фенотипах ХОБЛ. Однако данные об особенностях иммунопатогенеза при фенотипах ХОБЛ немногочисленны. В ранее проведенных исследованиях было показано, что тип иммунного

ответа ассоциируется со степенью тяжести заболевания [4]. В единичных работах, посвященных этому вопросу, бронхитический и эмфизематозный фенотипы по состоянию иммунного статуса предлагают рассматривать как иммунодефицитный и аутоиммунный фенотипы заболевания [10]. В связи с этим сохраняет актуальность изучения ответа иммунной системы при разных клинико-функциональных фенотипах заболевания, что позволит уточнить механизмы развития воспаления и оптимизировать лечение и профилактику ХОБЛ.

Цель исследования – изучить особенности иммунного ответа при клинико-функциональных фенотипах ХОБЛ.

Материалы и методы

В проспективное сравнительное исследование включены 83 пациента с ХОБЛ стабильного течения (средний возраст $56,5 \pm 4,8$ года) на условиях добровольного информированного согласия. Диагностировали ХОБЛ в соответствии с критериями Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, treatment and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2019). Среди обследованных было 27 пациентов с легким течением (ХОБЛ 1-й ст.), 35 – со среднетяжелым течением (ХОБЛ 2-й ст.) и 21 – с тяжелым течением (ХОБЛ 3-й ст.). Контрольную группу составили 22 практически здоровых некурящих добровольца (средний возраст $52,0 \pm 3,4$ года).

Клинико-функциональное исследование пациентов включало оценку симптомов основного заболевания с помощью валидизированного опросника mMRC Британского медицинского исследовательского совета (Modified British Medical Research Council) и теста САТ (COPD Assessment Test). Функцию внешнего дыхания оценивали по спирометрическим показателям: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) и их расчетное соотношение (ОФВ₁/ФЖЕЛ). Статические легочные объемы и емкости определяли по показателям бодиплезографии: функциональная остаточная емкость легких (ФОЕЛ), остаточный объем легких (ООЛ), общая емкость легких (ОЕЛ), доля ООЛ в структуре ОЕЛ, бронхиальное сопротивление на вдохе и выдохе. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Фенотип ХОБЛ определяли по клинико-функциональным признакам. Эмфизематозный фенотип устанавливали в случае, если ведущим клиническим симптомом являлась одышка,

имелся незначительный малопродуктивный кашель, при аускультации выслушивалось жесткое дыхание, присутствовали признаки гиперинфляции (увеличение ФОЕ) и «воздушной ловушки» (увеличение ООЛ и доли ООЛ в структуре ОЕЛ) по данным бодиплетизмографии. Бронхитический фенотип устанавливали при наличии у пациента кашля с выделением слизисто-гноной мокроты, ослабленного везикулярного дыхания и разнотембровых хрипов при аускультации легких, при отсутствии признаков «воздушной ловушки» и гиперинфляции по данным бодиплетизмографии.

Пациенты распределены на 2 группы в зависимости от установленного фенотипа ХОБЛ. 1-ю группу составили 38 пациентов с бронхитическим фенотипом, у которых клиническая картина характеризовалась кашлем, в основном в утренние часы, с отделением слизистой или слизисто-гноной мокроты. У пациентов определялось повышенное бронхиальное сопротивление на вдохе и на выдохе, параметры ФОЕ, ООЛ и доли ООЛ в структуре ОЕЛ были сопоставимы с показателями у здоровых лиц, что указывало на отсутствие признаков гиперинфляции и «воздушной ловушки» (табл. 1). Среди больных 1-й группы с брон-

ТАБЛИЦА 1. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ХОБЛ, М±m
TABLE 1. CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH DIFFERENT COPD PHENOTYPES, M±m

Показатели Parameter studied	Группа контроля Control group n = 22	Группа 1 Group 1 n = 38	Группа 2 Group 2 n = 45
Степень тяжести ХОБЛ, чел/% COPD severity, people/%	0		
ХОБЛ 1-й ст. COPD 1		24/63,2	3/6,7
ХОБЛ 2-й ст. COPD 2		8/21	27/60
ХОБЛ 3-й ст. COPD 3		6/15,8	15/33,3
Бронхиальное сопротивление на вдохе, кПа*s/L R IN (kPa*s/L)	0,16±0,01	0,31±0,02*	0,43±0,04*#
Бронхиальное сопротивление на выдохе, кПа*s/L R EX (kPa*s/L)	0,22±0,02	0,42±0,02*	0,79±0,10*#
E _{вд} , % от должного IC, %	98,02±3,84	117,84±4,13	92,09±4,18#
ФОЕ, % от должного FRCplet, %	95,10±3,32	110,55±1,88	163,77±7,90*#
ООЛ, % от должного RV, %	89,82±3,49	124,09±3,63	200,12±12,63*#
ОЕЛ, % от должного TLC, %	98,30±2,33	109,60±2,12	127,91±5,19*#
ООЛ/ОЕЛ, % RV/TLC, %	87,52±2,57	104,64±1,32	146,30±4,11*#
САТ-тест, баллы CAT test, points	0	8,18±0,47	14,00±1,37
mMRC-тест, баллы mMRC test, points	0	0	1,5
Количество обострений в течение года Number of exacerbations during the year	0	0-1	1-3

Примечание. * – p < 0,05 – статистическая значимость различий относительно группы контроля (t-критерий Стьюдента); # – p < 0,05 – статистическая значимость различий между группами 1 и 2 (t-критерий Стьюдента).

Note. *, p < 0.05, statistical significance of differences relative to the control group (Student's t-test); #, p < 0.05, statistical significance of differences between groups 1 and 2 (Student's t-test).

хитическим фенотипом преобладали пациенты с легкой степенью ХОБЛ. Во 2-ю группу вошли 45 пациентов с эмфизематозным фенотипом, у которых клиническая картина характеризовалась одышкой при физической нагрузке, отделением незначительного количества слизистой мокроты. У пациентов определялось повышенное бронхиальное сопротивление на вдохе и на выдохе, увеличение ФОЕ, ООЛ и доли ООЛ в структуре ОЕЛ, указывающее на наличие гиперинфляции и «воздушной ловушки». Во 2-й группе с эмфизематозным фенотипом преобладали пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ.

У пациентов определяли в сыворотке крови уровень интерлейкинов (IL) (IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A), фактора некроза опухоли- α (TNF α) и интерферона гамма (IFN γ) методом проточной цитометрии на аппарате BD FACS Canto II, использовали тест-системы этой фирмы. В связи с тем, что значительную роль в формировании системного воспаления у пациентов с ХОБЛ играет тип Т-хелперного иммунного ответа, были рассчитаны индексы баланса цитокинов, характери-

зующие направленность поляризации Th-0 лимфоцитов: IFN γ /IL-17A.

Статистическая обработка материалов производилась с использованием прикладной программы Statistica, версия 6,1 для Windows. Результаты обработки параметров с нормальным распределением представлены в виде средней арифметической (M) и ее средней ошибки (m). Различия между сопоставляемыми группами по избранным критериям оценивали по t-критерию Стьюдента. Анализ параметров с распределением, отличным от нормального, проводился непараметрическими методами. Показатели представлены в формате: Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), где Me – медиана, Q_{0,25} и Q_{0,75} – квартили. Определение статистически значимых различий осуществляли непараметрическим U-критерием Манна–Уитни для независимых переменных. Качественные величины описывались по частоте встречаемости (%). Для выявления связи между изучаемыми величинами применяли ранговый r-коэффициент Спирмена. Статистически значимые различия признавались при уровне $p \leq 0,05$.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМИ ФЕНОТИПАМИ ХОБЛ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПУТИ ИММУННОГО ОТВЕТА, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

TABLE 2. INDICATORS OF THE CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH DIFFERENT COPD PHENOTYPES DEPENDING ON THE IMMUNE RESPONSE WAY, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})

Показатели Parameter studied	Группа контроля Control group n = 22	Группа 1 Group 1 n = 38		Группа 2 Group 2 n = 45	
		Th1-путь Th1 path n = 26	Th17-путь Th17 path n = 12	Th1-путь Th1 path n = 7	Th17-путь Th17 path n = 38
IL-4, пг/мл IL-4, pg/ml	75,49 (65,80-82,93)	50,80* (45,65-62,85)	61,8* (48,8-68,6)	61,5* (53,5-68,5)	72,0 (64,1-119,3)
IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	33,10 (28,85-37,35)	48,05 (44,45-52,10)	40,8* (34,6-60,4)	41,47 (35,8-48,3)	68,85* (50,65-75,00)
IL-17A, пг/мл IL-17A, pg/ml	305,31 (117,90-393,70)	402,0 (312,0-412,0)	637,4* (610,6-665,4)	439,2 (368,2-502,6)	591,0* (557,60-768,95)
TNF α , пг/мл TNF α , pg/ml	37,63 (32,52-41,37)	89,73* (69,05-107,59)	63,6# (60,3-69,4)	96,03* (88,1-102,0)	62,83# (59,26-98,45)
IFN γ , пг/мл IFN γ , pg/ml	107,78 (95,23-119,68)	308,71* (261,0-344,0)	158,2# (148,3-192,6)	312,33* (274,0-340,8)	144,65# (127,8-273,6)
IFN γ /IL-17A, у. е. IFN γ /IL-17A, c. u.	0,31 (0,28-0,46)	0,48* (0,41-0,64)	0,28 (0,22-0,53)	0,52* (0,25-0,67)	0,29 (0,22-0,42)

Примечание. * – $p < 0,05$ – статистическая значимость различий относительно группы контроля (U-критерий Манна–Уитни); # – $p < 0,05$ – статистическая значимость различий внутри 1-й и 2-й группы между Th17- и Th1-путем (U-критерий Манна–Уитни).

Note. *, $p < 0.05$, statistical significance of differences relative to the control group (Mann–Whitney U test); #, $p < 0.05$, statistical significance of differences within groups 1 and 2 between the Th17 and Th1 pathways (Mann–Whitney U test).

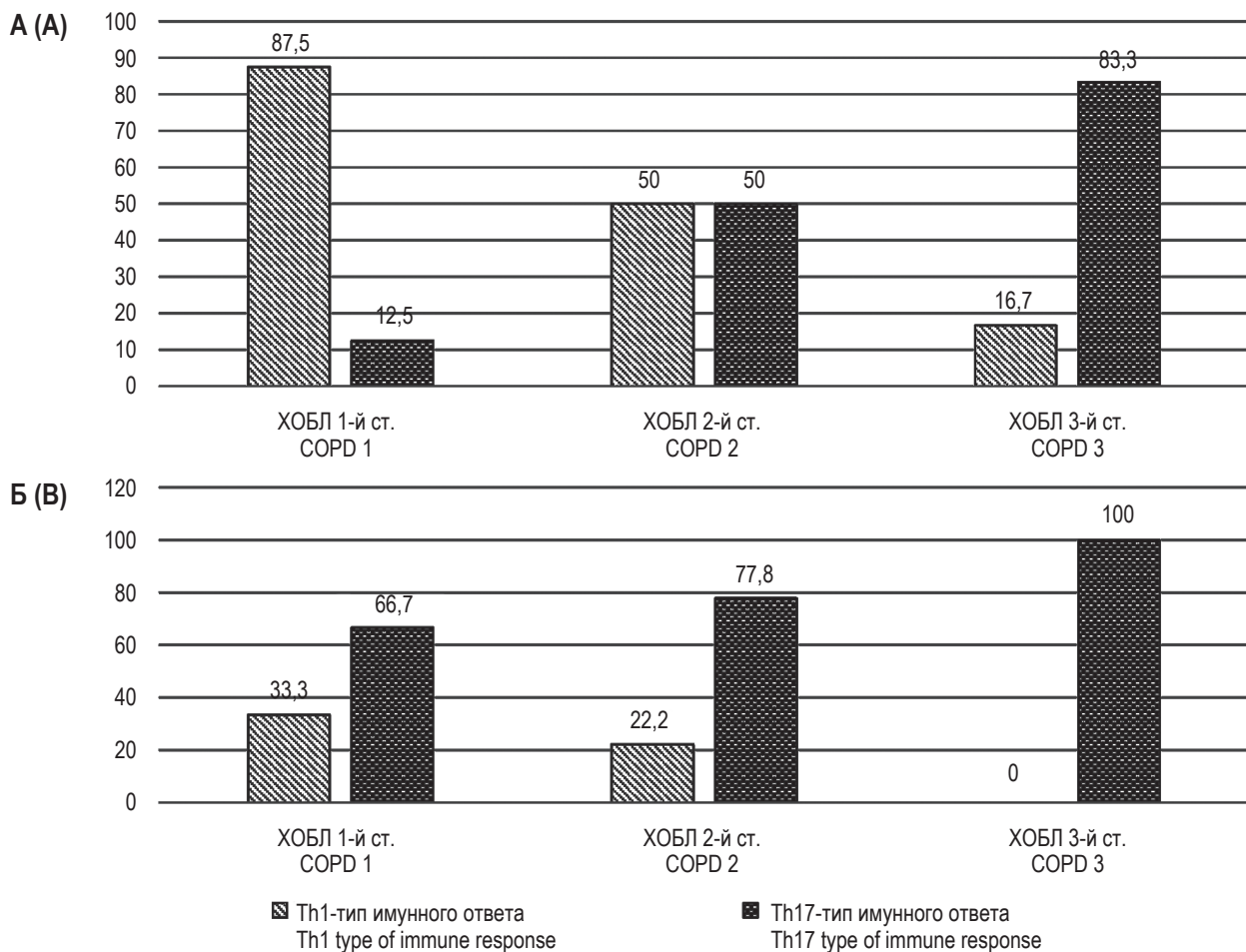


Рисунок 1. Частота Th1- и Th17-типов иммунного ответа у больных ХОБЛ с разной степенью тяжести: А – бронхитический фенотип ХОБЛ; Б – эмфизематозный фенотип ХОБЛ

Примечание. Частоту типов иммунного ответа оценивали в % от числа больных в подгруппе.

Figure 1. Frequency of Th1 and Th17 types of immune response in patients with COPD with varying severity: A, bronchitic phenotype of COPD; B, emphysematous COPD phenotype

Note. The frequency of types of immune response was assessed in% of the number of patients in the subgroup.

Результаты

У обследованных пациентов ХОБЛ выявлены различные типы иммунного ответа при воспалительной реакции (табл. 2). Анализ цитокинового профиля в группах наблюдения показал, что у пациентов с бронхитическим фенотипом (1-я группа) в 68% случаев имело место увеличение концентрации $TNF\alpha$ в 2,4 раза ($p < 0,05$) и $IFN\gamma$ в 2,8 раза ($p < 0,05$) на фоне снижения уровня $IL-4$ в 1,5 раз ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Увеличение содержания провоспалительного цитокина $IFN\gamma$ и соотношения $IFN\gamma/IL-17A$ при снижении $IL-4$, выявленные у части пациентов с бронхитическим фенотипом ХОБЛ, свидетельствуют об активации воспали-

тельного процесса с дифференцировкой наивных Т-лимфоцитов по Th1-зависимому пути у данных пациентов. В 32% случаев определялось повышение уровня провоспалительного $IL-17A$ в 2 раза ($p < 0,05$) и противовоспалительного $IL-10$ в 1,2 раза ($p < 0,05$), снижение уровня $IL-4$ в 1,2 раза ($p < 0,05$) и соотношения $IFN\gamma/IL-17A$ по сравнению с группой контроля. Характер изменений цитокинового профиля свидетельствует о формировании Th17-пути иммунного ответа. У пациентов экспрессия $TNF\alpha$ и $IFN\gamma$ увеличивалась по сравнению с группой контроля, но статистически значимо отличалась только у больных, дифференцируемых по Th1-пути иммунного ответа.

ТАБЛИЦА 3. КОРРЕЛЯЦИОННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ IL-10, IL-17A, IFN γ И TNF α КРОВИ И ПОКАЗАТЕЛЯМИ СПИРОМЕТРИИ И БОДИПЛЕТИЗМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С Th1- И Th17-ТИПОМ ИММУННОГО ОТВЕТА

TABLE 3. CORRELATION RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVEL OF IL-10, IL-17A, IFN γ AND TNF α IN BLOOD AND INDICATORS OF SPIROMETRY AND BODYPLETHYSMOGRAPHY IN PATIENTS WITH Th1 AND Th17 TYPES OF IMMUNE RESPONSE

Показатель Parameter studied	Th1-путь Th1 path		Th17-путь Th17 path	
	IL-10	TNF α	IL-17A	IFN γ /IL-17A
ФОЕ, % от должного FRCplet, %	r = -0,9 p = 0,037			r = -0,58 p = 0,037
ООЛ/ОЕЛ, % RV/TLC, %		r = -0,9 p = 0,037		
ОФВ ₁ , % FEV ₁ , %			r = 0,75 p = 0,003	
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ FEV ₁ /FVC, %			r = 0,65 p = 0,039	

Примечание. r – коэффициент корреляции Спирмена.

Note. r, Spearman rank order correlations.

У пациентов с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ (2-я группа) в 16% случаев изменения цитокинового профиля характеризовались снижением уровня цитокина IL-4 в 1,2 раза ($p < 0,05$), повышением продукции TNF α в 2,5 раза ($p < 0,05$), IFN γ в 2,9 раза ($p < 0,05$) и соотношения IFN γ /IL-17A по сравнению с контрольной группой, что указывало на формирование Th1-пути иммунного ответа. В 84% случаев в данной группе пациентов отмечено статистически значимое повышение уровня IL-17A и противовоспалительного цитокина IL-10, соответственно, в 1,9 и 2 раза ($p < 0,05$), что характерно для Th17-типа иммунного ответа.

Полученные данные показали мультитипность иммунного ответа у больных ХОБЛ. Системное воспаление при бронхитическом фенотипе ХОБЛ регулируется преимущественно клетками Th1 (68% случаев), при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ – клетками Th17-типа (84% случаев) иммунного ответа.

У пациентов с бронхитическим фенотипом заболевания при ХОБЛ 1-й ст. преобладает Th1-путь иммунного ответа, при ХОБЛ 2-й ст. определяются в равных долях Th1- и Th17-путь иммунного ответа, а при ХОБЛ 3-й ст. преобладает Th17-путь иммунного ответа (рис. 1). У пациентов с эмфизематозным фенотипом заболевания при ХОБЛ 1-й ст. преобладает иммунный ответ по Th17-пути, определяемый в двух третях случаев. У пациентов с ХОБЛ 2-й ст. преобладает Th17-

путь иммунного ответа, а при ХОБЛ 3-й ст. этот путь определяется у всех пациентов.

У пациентов с преобладанием Th1-типа иммунного ответа выявлена обратная корреляционная связь между противовоспалительным цитокином IL-10 и показателем ФОЕ ($r = -0,9$; $p = 0,037$), а также между TNF α и соотношением ООЛ/ОЕЛ ($r = -0,9$; $p = 0,037$). У пациентов с Th17-типом иммунного ответа установлена прямая корреляционная связь между провоспалительным цитокином IL-17A и ОФВ₁ ($r = 0,75$; $p = 0,003$), и отношением ОФВ₁/ФЖЕЛ ($r = 0,65$; $p = 0,039$), а также обратная связь между IFN γ /IL-17A и ФОЕ ($r = -0,58$; $p = 0,037$). Данные корреляционного анализа свидетельствуют о наличии связи между типом иммунного ответа и параметрами функции внешнего дыхания, характеризующими проходимость дыхательных путей, наличие гиперинфляции и «воздушных ловушек» у больных ХОБЛ.

Обсуждение

Формы иммунного ответа при системной воспалительной реакции обусловлены активацией различных клеток-эффекторов. Согласно полученным данным системное воспаление при бронхитическом фенотипе ХОБЛ регулируется преимущественно клетками Th1-типа. Известно, что клетки Th1-типа, продуцирующие IFN γ , TNF α и IL-10, принимают участие в реализации иммунного ответа путем активации макрофагов, усиления фагоцитарной реакции и формиро-

вания очагов продуктивного воспаления [2, 13, 19]. Увеличение в системном кровотоке $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$ в 2 раза и более, возможно, связано с возрастающей активностью легочных макрофагов. Это подтверждается литературными данными о том, что у больных с бронхитическим фенотипом увеличивается содержание макрофагов в бронхиальном секрете и превышает таковое у больных с эмфизематозным фенотипом [11, 12, 27]. На основании этого выдвинуто предположение о значительной роли макрофагов, индуцирующих гиперсекрецию бронхиального секрета, в формировании бронхитического фенотипа [9, 11]. В проведенном исследовании Th1-тип иммунного ответа определялся у больных с бронхитическим фенотипом ХОБЛ при легкой и средней степени тяжести заболевания, что объясняется преобладанием макрофагальной активности в бронхах у больных на ранних стадиях течения ХОБЛ [3, 18, 19]. Присутствие макрофагов вокруг мелких дыхательных путей на ранних стадиях ХОБЛ, которое ассоциируют с развитием перибронхиального фиброза, отмечено в отдельных исследованиях [9, 20]. В основе ремоделирования дыхательных путей при бронхитическом фенотипе лежат патогистологические изменения с преобладанием облитерирующего бронхолита, в развитии которого принимают участие IL-4 и IL-10 [2, 8, 13, 19]. Литературные данные и выявленная авторами отрицательная корреляционная связь между отношением $IFN\gamma/IL-4$, IL-10 и показателем ФОЕ, между $TNF\alpha$ и соотношением ООЛ/ОЕЛ позволяют предположить сдерживающую роль этих цитокинов в развитии гиперинфляции и «воздушных ловушек». На наш взгляд, значимое воздействие оказывает компенсаторное повышение уровня IL-10, являющееся ответной реакцией на воспалительный процесс на ранних этапах развития ХОБЛ.

Исследование показало, что при эмфизематозном фенотипе ХОБЛ системное воспаление регулируется преимущественно клетками Th17-типа. Также отмечается увеличение активности Th17-лимфоцитов при бронхитическом фенотипе ХОБЛ по мере нарастания бронхиальной обструкции и прогрессировании степени тяжести патологического процесса. Клетки Th17-типа, продуцирующие IL-17A, участвуют в реализации иммунного ответа путем активации легочных фибробластов, эпителиоцитов и эндотелиальных клеток [15, 26]. Известно, что IL-17 поддерживает активность нейтрофильного воспаления при ХОБЛ путем стимуляции хемокинов (IL-8), гранулоцитарно-колониестимулирующего фактора (G-CSF) и регуляции экспрессии хемокиновых

рецепторов на фибробластах, эпителиоцитах, вызывая тем самым миграции нейтрофилов в легкие и, опосредовано, стимулируя секрецию металлопротеиназ, активируя макрофагальный ответ и др. [21, 25, 26]. Есть мнение, что увеличение количества Th17-клеток ведет к пролонгации врожденного иммунного ответа и, как следствие, к усугублению воспаления при ХОБЛ [15, 22]. Увеличение в системном кровотоке IL-17A у обследованных больных вероятно объясняется высоким процентным соотношением нейтрофилов и лимфоцитов в бронхиальном секрете, характерным как для эмфизематозного фенотипа, так и для тяжелой степени ХОБЛ [3, 11, 12]. Увеличение IL-17A у больных с бронхитическим фенотипом и среднетяжелой степенью заболевания вероятно связано с формированием смешанного фенотипа ХОБЛ с более тяжелым течением заболевания. По данным ряда авторов, одним из значимых проявлений Th17-типа иммунного ответа является смещение регуляторного баланса Th17/Treg, что обеспечивается конкурентными взаимоотношениями этих субпопуляций. Дефицит регуляторных T-клеток при ХОБЛ возрастает по мере прогрессирования патологии, что усугубляет ситуацию и способствует хронизации заболевания [17, 24, 28]. Для эмфизематозного фенотипа характерны патогистологические изменения с преобладанием эмфиземы над изменениями в бронхиальном дереве с развитием обструкции вследствие коллапса бронхиол [8]. Выявленная обратная связь между отношением $IFN\gamma/IL-17A$ и ФОЕ свидетельствует о влиянии поляризации T-хелперного ответа по 17-му типу на формирование гиперинфляции у больных с эмфизематозным фенотипом ХОБЛ. В экспериментальных исследованиях доказана существенная роль IL-17 в развитии эмфиземы за счет высвобождения протеаз иммунными и эпителиальными клетками [23]. Имеется мнение, что цитокины, продуцируемые Th17-клетками, участвуют в развитии обструкции дыхательных путей за счет рекрутирования нейтрофилов. В пользу этого свидетельствует прямая корреляционная связь между провоспалительным цитокином IL-17A и параметрами функции внешнего дыхания — $ОФВ_1$, отношением $ОФВ_1/ФЖЕЛ$.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что у пациентов с ХОБЛ при бронхитическом и эмфизематозном фенотипе имеется мультитипность иммунного ответа. При бронхитическом фенотипе ХОБЛ преобладает дифференцировка T-хелперов преимущественно по

Th1-пути иммунного ответа. По мере нарастания бронхиальной обструкции и прогрессировании степени тяжести заболевания преобладает Th17-путь иммунного ответа. При эмфизематозном фенотипе ХОБЛ иммунный ответ по Th17-пути, играющий важную роль в поддержании хронического воспаления, формируется на ранних стадиях заболевания. Возрастание уровня цитокинов, обеспечивающих поляризацию по Th17-пути, ассоциировано с развитием бронхообструктив-

ных нарушений и возрастанием гиперинфляции. Проведенное исследование показало, что тип иммунного ответа в определенной степени обуславливает течение заболевания и формирование клинико-функционального фенотипа ХОБЛ.

Определение фенотипа ХОБЛ и типа иммунного ответа уже на ранней стадии заболевания позволит прогнозировать течение и обосновать выбор фенотип-ориентированной терапии.

Список литературы / References

1. Антонюк М.В., Новгородцева Т.П., Юренко А.В., Минеева Е.Е., Кнышова В.В. Оценка риска развития обострений у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких // *Здоровье. Медицинская экология. Наука*, 2017. Т. 71, № 4. С. 11-15. [Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P., Yurenko A.V., Mineeva E.E., Knyshova V.V. Estimation of risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zdorovye. Meditsinskaya ekologiya. Nauka = Health. Medical Ecology. Science*, 2017, Vol. 71, no. 4, pp. 11-15. (In Russ.)]
2. Бережная Н.М., Сепиашвили Р.И. Интерлейкины в патогенезе атопических аллергических заболеваний // *Аллергология и иммунология*, 2014. Т. 15, № 3. С. 169-176. [Berezhnaya N.M., Sepiashvili R.I. Interleukins in the pathogenesis of atopic allergic diseases. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*, 2014, Vol. 15, no. 3, pp. 169-176. (In Russ.)]
3. Долинина Л.Ю., Делиева А.Н., Богданова Е.О., Галкина О.В., Трофимов В.И. Особенности локального воспаления при хронической обструктивной болезни легких в зависимости от степени тяжести // *Медицинская иммунология*, 2013. Т. 15, № 2. С. 141-146. [Dolinina L.Yu., Delieva A.N., Bogdanova E.O., Galkina O.V., Trofimov V.I. Features of local inflammation in chronic obstructive pulmonary disease, depending on the severity. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2013, Vol. 15, no. 2, pp. 141-146. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2013-2-141-146.
4. Калинина Е.П., Виткина Т.И., Кнышова В.В., Федосеева Е.А., Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А. Клинико-иммунологическое сопоставление при Th-зависимых механизмах иммунного ответа у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Медицинская иммунология*, 2018. Т. 20, № 6. С. 855-864. [Kalinina E.P., Vitkina T.I., Knyshova V.V., Fedoseeva E.A., Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A. Clinical and immunological comparison in Th-dependent mechanisms of the immune response in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 6, pp. 855-864. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-6-855-864.
5. Калинина Е.П., Лобанова Е.Г., Антонюк М.В. Иммунометаболические фенотипы хронической обструктивной болезни легких у мужчин // *Медицинская иммунология*, 2014. Т. 16, № 4. С. 375-380. [Kalinina E.P., Lobanova E.G., Antonyuk M.V. Immune and metabolic phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease in men. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2014, Vol. 16, no. 4, pp. 375-380. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2014-4-375-380.
6. Коровкина Е.С., Костинов М.П. Иммунопатологические механизмы внебольничной пневмонии и хронической обструктивной болезни легких, обусловленные инфекционной этиологией этих заболеваний, и пути возможной иммунокоррекции // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2019. № 2. С. 100-109. [Korovkina E.S., Kostinov M.P. Immunopathological mechanisms of community-acquired pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease caused by the infectious etiology of these diseases, and the ways of possible immunocorrection. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2019, no. 2, pp. 100-109. (In Russ.)]
7. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Денисенко Ю.К. Особенности содержания цитокинов Th1- и Th17-лимфоцитов у лиц с хронической обструктивной болезнью легких // *Медицинская иммунология*, 2016. Т. 18, № 3. С. 287-290. Lobanova E.G., Kalinina E.P., Denisenco Yu.K. Peculiarities of the cytokine levels of Th1 and Th17 lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 3, pp. 287-290. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-287-290.
8. Малыхин Ф.Т., Косторная И.В. Морфологические изменения органов дыхания при хронической обструктивной болезни легких // *Архив патологии*, 2016. № 1. С. 42-50. [Malykhin F.T., Kostornaya I.V.

Morphological changes in the respiratory system in chronic obstructive pulmonary disease. *Arkhiv patologii = Archives of Pathology*, 2016, no. 1, pp. 42-50. (In Russ.)]

9. Никонова А.А., Хаитов М.Р., Хаитов Р.М. Характеристика и роль различных популяций макрофагов в патогенезе острых и хронических заболеваний легких // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 6. С. 657-672. [Nikonova A.A., Khaitov M.R., Khaitov R.M. Characteristics and role of different populations of macrophages in the pathogenesis of acute and chronic lung diseases. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 6, pp. 657-672. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-657-672.

10. Новиков Д.К., Смирнова О.В. Иммунологические фенотипы хронической обструктивной болезни легких: перспективы иммунокоррекции // Вестник ВГМУ, 2014. Т. 13, № 4. С. 102-109. [Novikov D.K., Smirnova O.V. Immunological phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease: prospects for immune. *Vestnik VGMU = Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2014, Vol. 13, no. 4, pp. 102-109. (In Russ.)]

11. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Сравнительная клинико-функциональная характеристика бронхитического и эмфизематозного фенотипов хронической обструктивной болезни легких // Сибирский медицинский журнал, 2011. № 6. С. 59-63. [Trofimenko I.N., Chernyakh B.A. Comparative clinical and functional characteristics of bronchitic and emphysematous phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*, 2011, no. 6, pp. 59-63. (In Russ.)]

12. Шестовицкий В.А., Гринштейн Ю.И., Максимова А.В. Цитооксидантные характеристики местного фагоцитарноклеточного иммунитета в стадии тяжелого обострения при клинических фенотипах хронической обструктивной болезни легких // Пульмонология, 2017. Т. 27, № 4. С. 478-483. [Shestovitsky V.A., Grinshtein Yu.I., Maksimova A.V. Cytooxidant characteristics of local phagocytic cell immunity in the stage of severe exacerbation in clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya = Pulmonology*, 2017, Vol. 27, no. 4, pp. 478-483. (In Russ.)]

13. Antoniu S.A. Targeting the TNF-alpha pathway in sarcoidosis. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2010, Vol. 14, no 1, pp. 21-29.

14. Arkhipov V., Arkhipova D., Miravittles M., Lazarev A., Stukalina E. Characteristics of COPD patients according to GOLD classification and clinical phenotypes in the Russian Federation: the SUPPORT trial. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2017, Vol. 12, pp. 3255-3262.

15. Bade G., Khan M.A., Srivastava A.K., Khare P., Solaiappan K.K., Guleria R., Palaniyar N., Talwar A. Serum cytokine profiling and enrichment analysis reveal the involvement of immunological and inflammatory pathways in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2014, Vol. 9, no. 1, pp. 759-773.

16. Burrows B., Fletcher C.M., Heard B.E., Jones N.L., Wootliff J.S. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet*, 1966, Vol. 287, no. 7442, pp. 830-835.

17. Caramori G., Casolari P., Barczyk A., Durham A., Stefano A., Adcock Ia. COPD immunopathology. *Semin. Immunopathol.*, 2014, Vol. 38, no. 4, pp. 497-515.

18. Cruz T., López-Giraldo A., Noell G., Casas-Recasens S., Garcia T., Molins L., Juan M., Fernandez M.A., Agustí A., Faner R. Multi-level immune response network in mild-moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respir. Res.*, 2019, Vol. 20, 152. doi: 10.1186/s12931-019-1105-z.

19. Eltboli O., Bafadhel M., Hollins F., Wright A., Hargadon B., Kulkarni N., Brightling C. COPD exacerbation severity and frequency is associated with impaired macrophage efferocytosis of eosinophils. *BMC Pulm. Med.*, 2014, Vol. 14, 112. doi: 10.1186/1471-2466-14-112.

20. Fraig M., Shreesha U., Savici D., Katzenstein A.L. Respiratory bronchiolitis: a clinicopathologic study in current smokers, ex-smokers, and never-smokers. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2002, Vol. 26, no. 5, pp. 647-653.

21. Ivanov S., Linden A. New drugs and targets for asthma and COPD. *Progr. Respir. Res.*, 2010, no. 39, pp. 3-23.

22. Koenderman L., Chilvers E. Future treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease: To reverse or not to reverse steroid resistance – that is the question. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2014, Vol. 134, no. 2, pp. 314-322.

23. Le O., Pichavant R.M., Frealle E., Guillon A., Si-Tahar M., Gosset Ph., Th17 cytokines: novel potential therapeutic targets for COPD pathogenesis and exacerbations. *Eur. Respir. J.*, 2017, Vol. 50, no. 4, 1602434. doi: 10.1183/13993003.02434-2016.

24. Li X.N., Pan X., Qiu D. Imbalances of Th17 and Treg cells and their respective cytokines in COPD patients by disease stage. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 2014, Vol. 12, no. 7, pp. 5324-5329.

25. Ponce-Gallegos M.A., Ramírez-Venegas A., Falfán-Valencia R. Th17 profile in COPD exacerbations. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.*, 2017, Vol. 12, pp. 1857-1865.

26. Pridgeon C., Bugeon L., Donnelly L., Straschil U., Tudhope S.J., Fenwick P., Lamb J.R., Barnes P.J., Dallman M.J. Regulation of IL-17 in chronic inflammation in the human lung. *Clin. Sci.*, 2011, Vol. 120, no. 12, pp. 515-524.
27. Snoeck-Stroband J.B., Lapperre T.S., Gosman M.M.E., Boezen H.M., Timens W., ten Hacken N.H.T., Sont J.K., Sterk P.J., Hiemstra P.S.; Groningen Leiden Universities Corticosteroids in Obstructive Lung Disease (GLUCOLD) Study Group. Chronic bronchitis sub-phenotype within COPD: inflammation in sputum and biopsies. *Eur. Respir. J.*, 2008, Vol. 31, pp. 70-77.
28. Wang H., Ying H., Wang S. Imbalance of peripheral blood Th17 and Treg responses in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Respir. J.*, 2015, Vol. 9, no. 3, pp. 330-341.

Авторы:

Антонюк М.В. — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией восстановительного лечения, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Владивосток, Россия

Минеева Е.Е. — к.м.н., врач функциональной диагностики, врач-пульмонолог, научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Владивосток, Россия

Кнышова В.В. — к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Владивосток, Россия

Юренко А.В. — к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Владивосток, Россия

Authors:

Antonyuk M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Rehabilitation Treatment Laboratory, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

Mineeva E.E., PhD (Medicine), Functional Diagnostics Doctor, Pulmonologist, Research Associate, Rehabilitation Treatment Laboratory, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

Knysheva V.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Rehabilitation Treatment Laboratory, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

Yurenko A.V., PhD (Medicine), Junior Research Associate, Rehabilitation Treatment Laboratory, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

Виткина Т.И. — д.б.н., профессор РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Владивосток, Россия

Новгородцева Т.П. — д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Владивосток, Россия

Гвозденко Т.А. — д.м.н., профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Научно-исследовательский институт медицинской климатологии и восстановительного лечения — Владивостокский филиал ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», г. Владивосток, Россия

Vitkina T.I., PhD, MD (Biology), Professor, Russian Academy of Sciences, Leading Research Associate, Biomedical Research Laboratory, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

Novgorodtseva T.P., PhD, MD (Biology), Professor, Chief Research Associate, Biomedical Research Laboratory Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

Gvozdenko T.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Russian Academy of Sciences, Chief Research Associate, Rehabilitation Treatment Laboratory, Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, Vladivostok, Russian Federation

Поступила 01.04.2021
Принята к печати 07.11.2021

Received 01.04.2021
Accepted 07.11.2021