

## ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Евгений Алексеевич КУРТУКОВ, Юлия Игоревна РАГИНО

*НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

В литературном обзоре по данным публикаций последних лет систематизируются современные представления о новых биохимических маркерах бронхолегочной патологии, а именно хронической обструктивной болезни легких, хронического бронхита и бронхиальной астмы. Представлена информация о потенциальных биохимических маркерах, ассоциированных с патологией бронхолегочной системы: легочный хемокин, регулируемый активацией (хемокиновый лиганд CCL20), сурфактантные белки А и D, пентраксин-3, дефензины, альфа-1-антитрипсин, белок клеток Клара, интерлейкин-19, резистинподобные молекулы. Для каждой биомолекулы описаны ее характеристика, биологические свойства и эффекты, а также результаты экспериментальных и клинических исследований применения при бронхолегочной патологии, ассоциации повышенного уровня в крови с клиническими проявлениями заболеваний. Сделан вывод, что на сегодняшний день существует немало количество новых потенциальных биомаркеров заболеваний дыхательной системы для ранней и эффективной диагностики, профилактики и терапии заболеваний, однако эффекты некоторых из них либо недостаточно изучены, либо противоречивы и требуют дальнейших исследований, которые активно продолжаются в настоящее время в мире и в России.

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, биохимические маркеры, регулируемый активацией легочный хемокин, сурфактантный белок А, сурфактантный белок D, пентраксин-3, дефензин,  $\alpha$ 1-антитрипсин, интерлейкин-19, макрофагальный белок воспаления.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Литературный обзор выполнен в рамках бюджетной НИР по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

**Автор для переписки:** Рагино Ю.И., e-mail: ragino@mail.ru

**Для цитирования:** Куртуков Е.А., Рагино Ю.И. Потенциальные биохимические маркеры хронического бронхита и бронхиальной астмы. Современное состояние проблемы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39 (6): 5–13. doi: 10.15372/SSMJ20190601

## POTENTIAL BIOCHEMICAL MARKERS OF CHRONIC BRONCHITIS AND BRONCHIAL ASTHMA. CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Evgeniy Alekseevich KURTUKOV, Yuliya Igorevna RAGINO

*Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS 630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1*

The literature review, according to recent publications, systematizes modern ideas about new biochemical markers of bronchopulmonary pathology, namely chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis and bronchial asthma. Information on potential biochemical markers associated with pathology of the bronchopulmonary system is presented: pulmonary activation regulated chemokine (chemokine ligand CCL20), surfactant proteins A and D, pentraxin-3, defensins, alpha-1 antitrypsin, Clara cell protein, interleukin-19, resistin-like molecules. For each biomolecule, its characteristic, biological properties and effects are described, as well as the results of experimental and clinical studies of its effects in bronchopulmonary pathology, the association of elevated blood levels of a biomolecule with clinical manifestations of diseases. It is concluded that today there are a considerable number of new potential biomarkers of the respiratory system diseases for early and effective diagnosis, prevention and treatment of diseases, however, the effects of some of them are either insufficiently studied or contradictory and require further research, which is actively ongoing in the whole world and in Russia.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, biochemical markers, pulmonary activation regulated chemokine, surfactant protein A, surfactant protein D, pentraxin-3, defensin, alpha-1 antitrypsin, interleukin-19, macrophage inflammatory protein.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgments.** The authors thank the Russian Government (State assignment No. AAAA-A17-117112850280-2) for financial support.

**Correspondence author:** Ragino Yu.I., e-mail: ragino@mail.ru

**Citation:** Kurtukov E.A., Ragino Yu.I. Potential biochemical markers of chronic bronchitis and bronchial asthma. Current state of the problem. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (6): 5–13. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190601

В настоящее время достаточно широкую распространённость в популяции получили болезни бронхолегочной системы, такие как хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) и бронхиальная астма. По данным ВОЗ, на сегодняшний день в мире насчитывается около 300 млн больных бронхиальной астмой. В России её распространённость составляет 6,9 % среди взрослого населения, распространённость ХОБЛ – 21,8 % среди лиц с респираторными симптомами, среди лиц общей популяции – 15,3 %. Согласно данным ВОЗ, сегодня ХОБЛ является 3-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от неё умирает около 2,8 млн человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти. Поэтому так важно понимать необходимость более ранней диагностики данных заболеваний, поиска возможных предикторов и путей воздействия на ключевые точки патогенеза респираторной патологии. В настоящем обзоре рассмотрены перспективные на сегодняшний день биохимические маркеры, которые по имеющимся литературным данным могут иметь диагностическую пользу при обследовании легочной патологии.

**Легочный хемокин, регулируемый активацией (PARC).** Легочный хемокин, регулируемый активацией (PARC/CCL18), представляет собой небольшой цитокин, принадлежащий к семейству хемокинов CC. Также он упоминается в литературе как хемокин-1 дендритных клеток (DC-CK1), альтернативный ассоциированный с активацией хемокин (AMAC-1) и макрофагальный воспалительный протеин-4 (MIP-4) [14]. CCL18 продуцируется главным образом антигенпрезентирующими клетками врожденного иммунитета: макрофагами, дендритными клетками, моноцитами; ни Т-, ни В-лимфоциты его не производят [11, 55]. Продукция CCL18 индуцируется Т-хелперами 2 типа посредством преимущественно интерлейкинов ИЛ-4, ИЛ-13. Его повышенное содержание у пациентов с аллергической астмой и другими заболеваниями, связанными с гипер-

чувствительностью, подтверждает важную роль хемокина в генерации и поддержания ответа Т-хелперов 2 типа. Кроме того, уровень CCL18 увеличен при воспалительных заболеваниях суставов, кожи, злокачественных новообразованиях [49].

Изменение уровня CCL18 зарегистрировано при различных патологиях лёгких. Сывороточная концентрация CCL18 имеет умеренную дискриминационную способность дифференцировать пациентов с идиопатическим фиброзом лёгких и бактериальной пневмонией от здоровых субъектов. CCL18 оказывает хемотаксическое действие на фибробласты лёгких и стимулирует выработку коллагена [32]. В пользу участия CCL18 в патогенезе аллергической астмы свидетельствует его способность привлекать *in vitro* стимулированные Т-хелперы 2 типа и базофилы, провоцировать высвобождение эндогенного гистамина и кальция. Также зарегистрировано повышение уровня легочного хемокина после воздействия аллергена через 48 и 72 ч у больных с бронхиальной астмой по сравнению со здоровыми лицами [19, 20].

**Сурфактантный белок А (SP-A).** SP-A, представитель сурфактантной системы лёгких, продуцируется альвеолярными эпителиоцитами 2 типа, а также частью немелкоклеточных карцином лёгких (NSCLC), выполняет важную роль в цитокиновой защите лёгких [7]. SP-A функционирует в качестве опсонизирующего агента и иммуномодулятора. Показано, что SP-A воздействует на рост и жизнеспособность микроорганизмов, повышая проницаемость их цитоплазматической мембраны, регулирует механизмы иммунной защиты в лёгких путем связывания звеньев врожденного и приобретенного компонентов иммунитета [15], стимулирует хемотаксис макрофагов, влияет на пролиферацию клеток иммунного ответа и на продукцию провоспалительных цитокинов, повышает генерацию активных форм кислорода, регулирует продукцию оксида азота, стимулирует фагоцитоз [4].

SP-A и SP-D являются молекулами для распознавания субстратов с лектиновыми доменами, связывающимися преимущественно с сахарами на поверхностях патогенных микроорганизмов и тем самым способствующими иммунным функциям, включая нейтрализацию вирусов, очистку от бактерий, грибов и апоптотических и некротических клеток, модуляцию аллергических реакций и воспаления. SP-A может взаимодействовать с рецепторными молекулами, присутствующими в иммунных клетках, что приводит к усилению микробного клиренса и регулированию воспаления [38, 51]. Интраназальное введение сурфактанта SP-A у мышей снижало уровни Ig-E и Ig-G, а также эозинофилию как в периферической крови, так и в бронхиальном лаваже. Также известно, что SP-A способен блокировать связывание IgE с аллергеном, тем самым управляя высвобождением гистамина из сенсibilизированных клеток, полученных от пациентов [34].

**Сурфактантный белок D (SP-D).** SP-D представляет собой коллагенсодержащий лектин С-типа (кальций-зависимый), входящий в группу коллектинов, которые вносят значительный вклад в гомеостаз сурфактантной системы и легочного иммунитета. SP-D участвует в ряде иммунных функций, в том числе обладает противовоспалительным действием [6], а также регулирует аллергическое воспаление и способствует удалению апоптотических клеток. Нарушение регуляции SP-D проявляется при некоторых заболеваниях легких. Так, например, R.M. Maska и соавторы продемонстрировали более низкий уровень SP-D в жидкости бронхиального лаважа, большую нейтрофилию и бактериальную инвазию у пациентов с тяжелой астмой, а также более высокое содержание SP-D и продуктов его деградации в сыворотке крови [37]. Дефицит SP-D у мышей приводит к активации альвеолярных макрофагов, усилению окислительного стресса в дыхательных путях и эмфизематозным изменениям в паренхиме легких [53].

Значимую роль SP-D выполняет в качестве защитного барьера от внешних факторов агрессии. В одном из последних крупных рандомизированных исследований международного генетического консорциума по ХОБЛ было проанализировано 11 157 человек с повышенным риском или с имеющимся ХОБЛ и 36 699 человек группы контроля. Была доказана достоверная связь между риском возникновения ХОБЛ и экспрессией SP-D, а также связь между течением обструктивного бронхита и уровнем SP-D в бронхиальном лаваже [42].

**Пентраксин-3 (PTX3).** Пентраксиновое семейство является одним из основополагающих

элементов иммунного ответа. Филогенетически это более древняя и менее развитая система белков врожденного иммунитета, прослеживаемая от паукообразных до человека [8]. Термин «пентраксин» был впервые применен для С-реактивного белка (СРБ), имеющего ультраструктуру из пяти субъединиц. На основании первичной структуры субъединиц пентраксины разделены на коротко- и длинноцепочечные белки. Пентраксины распознают широкий спектр экзогенных патогенных веществ и измененных молекул макроорганизма, проявляя свойства белков острой фазы воспаления. Пентраксин-3 (PTX3) и другие протеины, открытые в последующем, представляют собой длинноцепочечные белки [39].

Ген PTX3 располагается в хромосоме 3q25.3, белок состоит из 381 аминокислотного остатка и 17 аминокислот сигнального пептида [14]. PTX3 продуцируется несколькими типами клеток, в том числе мононуклеарными фагоцитами, дендритными клетками, фибробластами и эндотелиальными клетками, в ответ на первичные воспалительные сигналы, например, включение Toll-подобного рецептора, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  [54]. PTX3 во многом схож с протеином из того же семейства, получившим широкое распространение в клинической практике – СРБ. Известна роль PTX3 в организации противомикробной защиты в легких. При инактивации PTX3 в ответ на бактериальную инфекцию замечены следующие эффекты: более медленная, по сравнению с контрольной группой, миграция нейтрофилов в очаг воспаления, более ранняя диссеминация бактерий в кровь, значительно более высокая летальность в группе [33].

PTX3 уменьшает выраженность вирусной нагрузки, а также увеличивает толерантность к проникновению цитомегаловируса в культивируемых тканях [12]. Уровень пентраксина в крови у здорового человека составляет менее 2 нг/мл, при этом экспоненциально увеличивается в крови, достигая пика до 200–800 нг/мл через 6–8 ч после воздействия причинного фактора: во время эндотелиального шока, сепсиса и других воспалительных и инфекционных заболеваний. Это позволяет использовать PTX3 в качестве экспресс-маркера воспалительных реакций [10].

**Резистинподобные молекулы (RELM).** Резистин – гормон, выделяемый адипоцитами, обладающий контринсулярным действием и повышающий толерантность к инсулину и ожирению. В ходе недавних исследований благодаря достаточной уникальности С-пептидного конца данного гормона было открыто семейство резистинподобных молекул, известных как RELM. Белок RELM- $\alpha$  в основном был найден в тканях,

богатых жировой тканью. Другой представитель семейства, RELM- $\beta$ , был открыт в ходе исследования экспрессии белков RELM в толстом кишечнике [26].

Семейство RELM представлено 4 изоформами у мышей (RELM- $\alpha$ , RELM- $\beta$ , резистин и RELM- $\gamma$ ) и 2 изоформами у человека (резистин и RELM- $\beta$ ), каждая из которых имеет структурно консервативный 10-цистеиновый фрагмент [51]. Показано, что при активной стимуляции аллергеном у мышей индуцируется значительное повышение уровня тканевого и плазменного RELM- $\alpha$  в легочной ткани, которое неизбежно приводит к ремоделированию сосудов легких, легочной гипертензии, повышенной нагрузке на правые отделы сердца [41]. Установлено, что повышенная экспрессия RELM- $\beta$  в дыхательных путях при бронхиальной астме способствует их ремоделированию, по крайней мере частично, за счет увеличения пролиферации и дифференцировки фибробластов с последующим отложением белков внеклеточного матрикса [27]. Однако стоит отметить, что метаплазия бокаловидных клеток была менее выражена у экспериментальных мышей, которые имели высокий уровень экспрессии RELM- $\beta$  [35].

Таким образом, можно предположить, что данный цитокин непосредственно задействован в воспалительных процессах легочной ткани, активно участвует не только в самом воспалении, но и в процессах ремоделирования легких, хронического иммунного ответа.

**Дефензины.** Дефензины – небольшие катионные амфифильные пептиды из 12–50 аминокислот, обладающие микробицидной активностью в отношении бактерий, вирусов и грибов. Дефензины млекопитающих можно подразделить на три основных класса в соответствии с их структурными различиями: альфа-дефензины, бета-дефензины и недавно описанные тета-дефензины [48]. Помимо микробицидной активности, данные пептиды выполняют регуляторную функцию во многих физиологических процессах, включая противоопухолевый иммунитет, высвобождение цитокинов, хемотаксис, выработку гистамина, воспаление и заживление ран [40]. Продемонстрирована достоверная обратная связь между наличием аллергического ринита у детей и высоким уровнем  $\beta$ -дефензина-2: у детей, страдающих данным заболеванием, содержание пептида в назальной жидкости было значимо ниже, чем в группе без аллергического ринита [21].

Дефензины не только индуцируются во время вирусных инфекций, но и оказывают прямое действие против некоторых вирусов с оболочкой, а также могут ослаблять вирусную инфекцию

клеток. Кроме того, дефензины изменяют активность некоторых типов клеток, таких как тучные клетки, эпителиальные клетки, естественные киллеры и дендритные клетки. Они также способны модулировать адаптивный иммунитет и вносить вклад в ремоделирование дыхательных путей [45].

**Альфа-1-антитрипсин.** Альфа-1-антитрипсин (A1AT) – ингибитор протеаз семейства серпинов, преимущественной мишенью которого является нейтрофильная эластаза. Дефицит A1AT – генетически детерминированное заболевание, вызванное его недостаточностью в сыворотке крови и проявляющееся в виде ХОБЛ, эмфиземы легких, поражения печени и сосудов [2]. По данным Европейского респираторного общества, в странах Европы распространенность дефицита A1AT варьирует в пределах одного случая на 1800–2500 новорожденных, что составляет около 125 тыс. человек [31].

A1AT, гликопротеид с молекулярной массой 52 кДа, продуцируется в основном в печени эндоплазматической сетью гепатоцитов, в моноцитах, эпителии кишечника и легких [46]. Кодировющий его ген расположен на правом плече 14-й хромосомы, включает в себя пять экзонов. Пятый экзон – область частых мутаций, связанных с недостаточностью A1AT. Аллели наименованы от A до Z; аномальными считаются S и Z, наследование осуществляется по кодоминантному типу: фенотип определяют обе аллели [31]. Измененный A1AT накапливается в гепатоцитах ввиду невозможности прохождения через цитоплазматическую мембрану из-за большей, чем у нормального белка, молекулярной массы, что приводит к апоптозу клеток [5].

Референсные значения содержания A1AT в крови у здоровых людей варьируют от 0,9 до 2 г/л, концентрация менее 80 мг/дл свидетельствует о дефиците белка [9]. Развитие эмфиземы легких у пациентов с дефицитом A1AT связано с невозможностью ингибирования эластазы нейтрофилов небольшим количеством антитрипсина сыворотки [5]. Дисбаланс между протеазой и антипротеазой способствует разрушению легочной ткани, приводя к развитию эмфиземы (в большей степени у курильщиков). Дефицит A1AT является причиной 1–2 % случаев ХОБЛ [3]. В исследовании E. Eden и соавторов показано, что среди лиц с дефицитом A1AT бронхиальная астма встречается в три раза чаще при гетерозиготном генотипе PiMZ, чем при гомозиготном генотипе PiZZ, авторы связывают это со сложностью ранней диагностики ХОБЛ [22].

**Белок клеток Клара.** Клетки Клара – это кубические или цилиндрические эпителиальные



клетки, выстилающие наиболее дистальные воздухопроводящие пути. Они расположены на базальной мембране и выступают в просвет бронхиол [1]. Клетки Клара играют роль в защите организма, обладают иммуномодулирующим действием и принимают участие в ремоделировании дыхательных путей посредством производства специфических факторов, таких как белок клеток Клара 16 (CC16). CC16 представляет собой белок массой 15,8 кДа, секретируемый по всему трахеобронхиальному дереву и, особенно, в терминальных бронхиолах, где локализуются одноименные клетки [16].

Согласно исследованию F. Braido и соавторов, уровень CC16 обратно коррелировал со степенью тяжести протекания ХОБЛ, при этом не было статистически значимой разницы между концентрацией CC16 и количеством клеток в мокроте (за исключением макрофагов), содержанием газов в артериальной крови и спирометрическими параметрами [13]. Однако нельзя сказать однозначно про корреляцию уровней белка клеток Клара и степенью выраженности астмы из-за противоречивых данных предыдущих исследований [23, 29, 52].

S. Guetta и соавторы не выявили значимой разницы между уровнем CC16 в сыворотке крови и в бронхиальном лаваже, а обнаружили лишь слабо значимую связь содержания CC16 со степенью тяжести бронхиальной астмы. Корреляция была продемонстрирована только между группами пациентов с астмой и контрольной группой. Результаты исследований показывают, что значительный дефицит CC16, присутствующий в дыхательных путях пациентов с астмой, указывает на то, что снижение экспрессии CC16 в легких или уменьшение количества продуцирующих его эпителиальных клеток может быть этиологическим фактором бронхиальной астмы или расцениваться как ее предиктор [30].

**Хемокиновый лиганд 20 (CCL20).** CCL20, он же макрофагальный белок воспаления 3α (MIP-3α), был открыт в ткани печени, благодаря чему получил название печеночный хемокин, регулируемый активацией (LARC). Молекула состоит из 70 аминокислотных остатков с молекулярной массой 8 кДа [45]. Данный хемокин экспрессируется постоянно, однако также возможно значительное увеличение его продукции вследствие индукции. В нормальных условиях в бронхоальвеолярном лаваже концентрация CCL20 составляет примерно 10,4 пг/мл. Преимущественно его продукцию осуществляют эпителиоциты 2 типа, фибробласты, макрофаги, нейтрофилы. При индукции ИЛ-1 концентрация CCL20 увеличивается более чем в 30 раз, до 167 нг/мл [47].

CCL20 играет ведущую роль в патогенезе бронхиальной астмы, в частности, гиперчувствительности бронхиального дерева в ответ на широкий спектр связанных с астмой стимулов, провоспалительных цитокинов, окружающих частиц и аллергенов [44]. У пациентов с бронхиальной астмой, резистентной к кортикостероидам, наблюдается существенно более выраженное увеличение содержания CCL20 в бронхоальвеолярной лаважной жидкости, чем у больных с астмой, чувствительной к кортикостероидам [28]. A. Faiz и соавторы связывают повышенный уровень CCL20 и увеличение продукции слизи при бронхиальной астме [25].

Таким образом, CCL20 является перспективным потенциальным биомаркером бронхиальной патологии.

**Интерлейкин-19 (ИЛ-19).** ИЛ-19 принадлежит к семейству ИЛ-10, образуется преимущественно в моноцитах и В-лимфоцитах. Молекула гомологична ИЛ-20 и связывается с его рецепторным комплексом, что приводит к активации сигнального белка – активатора транскрипции 3 (STAT3) [43]. *In vivo* мышинный ИЛ-19 стимулирует выброс ФНО-α и ИЛ-6, индуцирует апоптоз, продукцию активных форм кислорода моноцитами. Также ИЛ-19 обладает модулирующим действием на Т-хелперы 2 типа, индуцируя экспрессию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13 активированными Т-клетками [36].

ИЛ-19 обладает плейотропным иммуномодулирующим действием, в том числе при бронхиальной патологии [24]. На экспериментальной модели зарегистрировано значительное повышение концентрации в крови ИЛ-19 у пациентов с бронхиальной астмой по сравнению с контрольной группой [18]. Имеются данные исследований, которые показали, что уровень ИЛ-19 при ХОБЛ в сыворотке крови снижается, однако возможна вариабельность поведения ИЛ-19 в зависимости от этиологического фактора обострения ХОБЛ [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день существует немалое количество новых потенциальных биомаркеров заболеваний дыхательной системы, в частности, хронических обструктивных заболеваний легких и бронхиальной астмы, перспективных для использования в целях ранней и эффективной диагностики, профилактики и терапии заболеваний. Однако эффекты некоторых новых потенциальных биомаркеров либо недостаточно изучены, либо противоречивы и требуют дальнейших исследований, которые активно продолжаются в настоящее время в мире и в России.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Боркина А.Н. Роль клеток Клара в гистофизиологии бронхиального эпителия и их значение в развитии легочной патологии. *Пульмонология*. 2007; (5): 94–99.

Borkina A.N. The role of Clara cells in the histophysiology of bronchial epithelium and their importance in the development of pulmonary pathology. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2007; (5). 94–99. [In Russian].

2. Дефицит альфа-1-антитрипсина у взрослых. Рекомендации Российского респираторного общества. Министерство здравоохранения РФ, 2017.

Alpha-1 antitrypsin deficiency in adults. Recommendations of Russian Respiratory Society. Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. [In Russian].

3. Дидковский Н.А., Жарова М.А. Значение наследственных факторов в развитии эмфиземы легких. *Терапевт. арх.* 2006; (3): 70–74.

Didkovsky N.A., Zharova M.A. The value of hereditary factors in the development of emphysema. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2006; (3): 70–74. [In Russian].

4. Жигальцова-Кучинская О.А., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г., Жигальцов А.М., Нагорнов И.В., Метельский С.М. Дефицит альфа-1-антитрипсина: генетические основы, эпидемиология, значение в развитии бронхолегочной патологии. *Вестн. ВГМУ*. 2015; 14 (6): 39–52.

Zhigaltsova-Kuchinskaya O.A., Sivitskaya L.N., Danilenko N.G., Zhigaltsov A.M., Nagornov I.V., Metelsky S.M. Alpha-1-antitrypsin deficiency: genetic fundamentals, epidemiology, role in the development of bronchopulmonary pathology. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2015; 14 (6): 39–52. [In Russian].

5. Ковалькова Н.А., Рагино Ю.И., Логвиненко Н.И., Мерекина Е.В., Воевода М.И., Значение сурфактантных белков в диагностике терапевтических заболеваний *Терапевт. арх.* 2015; 87 (1): 115–119. doi: 10.17116/terarkh2015871115-119

Kovalkova N.A., Ragino Yu.I., Logvinenko N.I., Merekina E.V., Voevoda M.I. The value of surfactant proteins in the diagnosis of therapeutic diseases. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic archive*. 2015; 87 (1): 115–119. doi: 10.17116/terarkh2015871115-119 [In Russian].

6. Лямина С.В., Веденикин Т.Ю., Малышев И.Ю. Современный подход к анализу иммунного ответа при заболеваниях легких: сурфактантный белок D и его роль. *Соврем. пробл. науки и образования*. 2011; (4): 1–2.

Lyamina S.V., Vedenikin T.Yu., Malyshev I.Yu. A modern approach to the analysis of the immune response in lung diseases: surfactant protein D and its role. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya =*

*Modern problems of Science and Education*. 2011; (4): 1–2. [In Russian].

7. Микеров А.Н. Роль сурфактантного белка А в иммунной защите легких. *Фундам. исслед.* 2012; (2): 204–207.

Mikerov A.N. The role of surfactant protein A in the immune defense of the lungs. *Fundamental'nye issledovaniya = Fundamental Research*. 2012; (2): 204–207. [In Russian].

8. Назаров П.Г. Пентраксины в реакциях врожденного и приобретенного иммунитета, организации матрикса, фертильности. *Мед. академ. журн.* 2010; (4): 107–124.

Nazarov P.G. Pentraxins in reactions of innate and acquired immunity, organization of the matrix, fertility. *Meditsinskiy akademicheskii zhurnal = Medical Academic Journal*. 2010; (4): 107–124. [In Russian].

9. Соловьева О.Г. Дефицит α1-антитрипсина в практике пульмонолога. *Пульмонология*. 2015; 25 (4): 505–508. doi: 10.18093/086901892015254505508

Solovyova O.G. Deficiency A1 antitrypsin in the practice of a pulmonologist. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2015; 25 (4): 505–508. doi: 10.18093/086901892015254505508 [In Russian].

10. Azzurri A., Sow O.Y., Amedei A., Bah B., D'Allo S., Peri G., Benagiano M., D'Elia M.M., Mantovani A., Del Prete G. IFN-gamma-inducible protein 10 and pentraxin 3 plasma levels are tools for monitoring inflammation and disease activity in Mycobacterium tuberculosis infection. *Microbes Infect.* 2005; 7 (1): 1–8. doi: 10.1016/j.micinf.2004.09.004

11. Bellinghausen I., Reuter S., Martin H., Maxeiner J., Luxemburger U., Tureci O., Grabbe S., Taube C., Saloga J. Enhanced production of CCL18 by tolerogenic dendritic cells is associated with inhibition of allergic airway reactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012; 130 (6): 1384–1393. doi: 10.1016/j.jaci.2012.08.039

12. Bozza S., Bistoni F., Gaziano R., Pitzurra L., Zelante T., Bonifazi P., Perruccio K., Bellocchio S., Neri M., Iorio A.M., Salvatori G., de Santis R., Calviti M., Doni A., Garlanda C., Mantovani A., Romani L. Pentraxin 3 protects from MCMV infection and reactivation through TLR sensing pathways leading to IRF3 activation. *Blood*. 2006; 108 (10): 3387–3396. doi: 10.1182/blood-2006-03-009266

13. Braidò F., Riccio A.M., Guerra L., Gamalero C., Zolezzi A., Tarantini F., de Giovanni B., Folli C., Descalzi D., Canonica G.W. Clara cell 16 protein in COPD sputum: a marker of small airways damage? *Respir. Med.* 2007; 101 (10): 2119–2124. doi: 10.1016/j.rmed.2007.05.023

14. Breviario F., d'Aniello E.M., Golay J., Peri G., Bottazzi B., Bairoch A., Saccone S., Marzella R., Predazzi V., Rocchi M. et al. Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J. Biol. Chem.* 1992; 267 (31): 22190–22197.

15. Brinker K.G., Garner H., Wright J.R. Surfactant protein A modulates the differentiation of murine bone marrow-derived dendritic cells. *J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2003; 284: L232–L241.
16. Broeckaert F., Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin. Exp. Allergy.* 2000; 30 (4): 469–475. doi: 10.1046/j.1365-2222.2000.00760.x
17. Caramori G., Adcock I.M., di Stefano A., Chung K.F. Cytokine inhibition in the treatment of COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis.* 2014; 9: 397–412. doi: 10.2147/COPD.S42544
18. Chen H., Wang Y., Bai C., Wang X. Alterations of plasma inflammatory biomarkers in the healthy and chronic obstructive pulmonary disease patients with or without acute exacerbation. *J. Proteomics.* 2012; 75: 2835–2843. doi: 10.1016/j.jprot.2012.01.027
9. Chenivesse C., Chang Y., Azzaoui I., Ait Yahia S., Morales O., Plé C., Foussat A., Tonnel A.B., Delhem N., Yssel H., Vorng H., Wallaert B., Tsicopoulos A. Pulmonary CCL18 recruits human regulatory T cells. *J Immunol.* 2012; 189 (1): 128–137. doi: 10.4049/jimmunol.1003616
20. De Nadaï P., Charbonnier A.S., Chenivesse C., Sénéchal S., Fournier C., Gilet J., Vorng H., Chang Y., Gosset P., Wallaert B., Tonnel A.B., Lassalle P., Tsicopoulos A. Involvement of CCL18 in allergic asthma. *J. Immunol.* 2006; 176 (10): 6286–6293. doi: 10.4049/jimmunol.176.10.6286
21. Dilek F., Emin O., Gültepe B., Yazici M., Cakir E., Gedik A.H. Evaluation of nasal fluid  $\beta$ -defensin 2 levels in children with allergic rhinitis. *Turk. Pediatri. Ars.* 2017; 52 (2): 79–84. doi: 10.5152/TurkPediatri-Ars.2017.4497
22. Eden E., Strange C., Holladay B., Xie L. Asthma and allergy in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Respir. Med.* 2006; 100 (8): 1384–1391. doi: 10.1016/j.rmed.2005.11.017
23. Emmanouil P., Loukides S., Kostikas K., Papatheodorou G., Papaporfyriou A., Hillas G., Vamvakaris I., Triggidou R., Katafigiotis P., Kokkini A., Papis S., Koulouris N., Bakakos P. Sputum and BAL Clara cell secretory protein and surfactant protein D levels in asthma. *Allergy.* 2015; 70 (6): 711–714. doi: 10.1111/all.12603
24. Ermers M.J., Janssen R., Onland-Moret N.C., Hodemaekers H.M., Rovers M.M., Houben M.L., Kimpen J.L., Bont L.J. IL10 family member genes IL19 and IL20 are associated with recurrent wheeze after respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr. Res.* 2011; 70 (5): 518–523. doi: 10.1203/PDR.0b013e31822f5863
25. Faiz A., Weckmann M., Tasena H., Vermeulen C.J., van den Berge M., Ten Hacken N.H.T., Halayko A.J., Ward J.P.T., Lee T.H., Tjin G., Black J.L., Haghi M., Xu C.J., King G.G., Farah C.S., Oliver B.G., Heijink I.H., Burgess J.K. Profiling of healthy and asthmatic airway smooth muscle cells following interleukin-1 $\beta$  treatment: a novel role for CCL20 in chronic mucus hypersecretion. *Eur. Respir. J.* 2018; 52 (2). doi: 10.1183/13993003.00310-2018
26. Fan C., Meuchel L.W., Su Q., Angelini D.J., Zhang A., Cheadle C., Kolosova I., Makarevich O.D., Yamaji-Kegan K., Rothenberg M.E., Johns R.A. Resistin-like molecule  $\alpha$  in allergen-induced pulmonary vascular remodeling. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015; 53 (3): 303–313. doi: 10.1165/rcmb.2014-0322OC
27. Fang C.L., Yin L.J., Sharma S., Kierstein S., Wu H.F., Eid G., Haczku A., Corrigan C.J. Resistin-like molecule- $\beta$  (RELM- $\beta$ ) targets airways fibroblasts to effect remodelling in asthma: from mouse to man. *Clin. Exp. Allergy.* 2015; 45 (5): 940–952. doi: 10.1111/cea.12481
28. Francis J.N., Sabroe I., Lloyd C.M., Durham S.R., Till S.J. Elevated CCR6+ CD4+ T lymphocytes in tissue compared with blood and induction of CCL20 during the asthmatic late response. *Clin. Exp. Immunol.* 2008; 152 (3): 440–447 doi: 10.1111/j.1365-2249.2008.03657.x
29. Guerra S., Halonen M., Vasquez M.M., Spangenberg A., Stern D.A., Morgan W.J., Wright A.L., Lavi I., Tares L., Carsin A.E., Dobano C., Barreiro E., Zock J.P., Martinez-Moratalla J., Urrutia I., Sunyer J., Keidel D., Imboden M., Probst-Hensch N., Hallberg J., Melen E., Wickman M., Bousquet J., Belgrave D.C., Simpson A., Custovic A., Anto J.M., Martinez F.D. Relation between circulating CC16 concentrations, lung function, and development of chronic obstructive pulmonary disease across the lifespan: a prospective study. *Lancet Respir. Med.* 2015; 3 (8): 613–620. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00196-4
30. Guerra S., Vasquez M.M., Spangenberg A., Halonen M., Martin R.J. Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 138 (3): 932–934. doi: 10.1016/j.jaci.2016.03.047
31. Haitham S., Ashry A., Strange C. COPD in individuals with the PiMZ alpha-1 antitrypsin genotype. *Eur. Respir. Rev.* 2017; 26 (146). pii 170068. doi: 10.1183/16000617.0068-2017
32. Hamai K., Iwamoto H., Ishikawa N., Horimasu Y., Masuda T., Miyamoto S., Nakashima T., Ohshimo S., Fujitaka K., Hamada H., Hattori N., Kohno N. Comparative study of circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as disease markers of idiopathic pulmonary fibrosis. *Dis. Markers.* 2016; 2016: 4759040. doi: 10.1155/2016/4759040
33. He X., Han B., Liu M. Long pentraxin 3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am. J. Physiol.* 2007; 292 (5): 1039–1049. doi: 10.1152/ajplung.00490.2006
34. Kishore U., Greenhough T.J., Waters P., Shrive A.K., Mohammed R., Kamran M.F., Bernal A.L., Reid K.B., Madan T., Chakraborty T. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors. *Mol. Immunol.* 2006; 43 (9): 1293–1315. doi: 10.1016/j.molimm.2005.08.004



35. LeMessurier K.S., Palipane M., Tiwary M., Gavin B., Samarasinghe A.E. Chronic features of allergic asthma are enhanced in the absence of resistin-like molecule-beta. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 7061. doi: 10.1038/s41598-018-25321-y
36. Liao S.C., Cheng Y.C., Wang Y.C., Wang C.W., Yang S.M., Yu C.K., Shieh C.C., Cheng K.C., Lee M.F., Chiang S.R., Shieh J.M., Chang M.S. IL-19 induced Th2 cytokines and was up-regulated in asthma patients. *J. Immunol.* 2004; 173 (11): 6712–6718. doi: 10.4049/jimmunol.173.11.6712
37. Mackay R.M., Grainge C.L., Lau L.C., Barber C., Clark H.W., Howarth P.H. Airway surfactant protein D deficiency in adults with severe asthma. *Chest.* 2016; 149 (5): 1165–1172. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.012
38. Madan T., Kishore U., Singh M., Strong P., Clark H., Hussain E.M., Reid K.B.M., Sarma P.U. Surfactant proteins A and D protect mice against pulmonary hypersensitivity induced by *Aspergillus fumigatus* antigens and allergens. *J. Clin. Invest.* 2001; 107 (4): 467–475. doi: 10.1172/JCI10124
39. Mantovani A., Garlanda C., Doni A., Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J. Clin. Immunol.* 2008; 28 (1): 1–13. doi: 10.1007/s10875-007-9126-77
40. Mattar E.H., Almehdar H.A., Yacoub H.A., Uversky V.N., Redwan E.M. Antimicrobial potentials and structural disorder of human and animal defensins. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016; 28: 95–111. doi: 10.1016/j.cytogfr.2015.11.002
41. Munitz A., Cole E., Karo-Atar D., Finkelman F.D., Rothenberg M.E. Resistin-like molecule-alpha regulates IL-13-induced chemokine production but not allergen-induced airway responses. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012; 46 (5): 703–713. doi: 10.1165/rcmb.2011-0391OC
42. Obeidat M., Li X., Burgess S., Zhou G., Fishbane N., Hansel N.N., Bossé Y., Joubert P., Hao K., Nickle D.C., van den Berge M., Timens W., Cho M.H., Hobbs B.D., de Jong K., Boezen M., Hung R.J., Rafaels N., Mathias R., Ruczinski I., Beaty T.H., Barnes K.C., Pare P.D., Sin D.D. Surfactant protein D is a causal risk factor for COPD: results of Mendelian randomisation. *Eur. Respir. J.* 2017; 50 (5). doi: 10.1183/13993003.00657-2017
43. Oral H.B., Kotenko S.V., Yilmaz M., Mani O., Zumkehr J., Blaser K., Akdis C.A., Akdis M. Regulation of T cells and cytokines by the interleukin-10 (IL-10)-family cytokines IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 and IL-26. *Eur. J. Immunol.* 2006; 36: 380–388. doi: 10.1016/s0165-2478(03)00087-7
44. Reibman J., Hsu Y., Chen L.C., Bleck B., Gordon T. Airway epithelial cells release MIP-3 $\alpha$ /CCL20 in response to cytokines and ambient particulate matter. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 28 (6): 648–654. doi: 10.1165/rcmb.2002-0095OC
45. Proud D. The role of defensins in virus-induced asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2006; 6 (1): 81–85. doi: 10.1007/s11882-006-0015-6
46. Pini L., Tiberio L., Venkatesan N., Bezzi M., Corda L., Luisetti M., Ferrarotti I., Malerba M., Lomas D.A., Janciauskiene S., Vizzardi E., Modena D., Schiaffonati L., Tantucci C. The role of bronchial epithelial cells in the pathogenesis of COPD in  $\alpha$ 1 antitrypsin deficiency. *Respir. Res.* 2014; 15 (1): 112. doi: 10.1186/s12931-014-0112-3
47. Sanmiguel C.J., Oлару F., Li J., Mohr E., Jensen E. Interleukin-1 regulates keratinocyte expression of T cell targeting chemokines through interleukin-1 receptor associated kinase-1 (IRAK1) dependent and independent pathways. *Cell Signal.* 2009; 21 (5): 685–694. doi: 10.1016/j.cellsig.2009.01.005
48. Schneider J.J., Unholzer A., Schaller M., Schäfer-Korting M., Korting H.C. Human defensins. *J. Mol. Med. (Berl.)* 2005; 83 (8): 587–595. doi: 10.1007/s00109-005-0657-1
49. Schutyser E., Richmond A., van Damme J. Involvement of CC chemokine ligand 18 (CCL18) in normal and pathological processes. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 78 (1): 14–26. doi: 10.1189/jlb.1204712
50. Sorensen G.L., Husby S., Holmskov U. Surfactant protein A and surfactant protein D variation in pulmonary disease. *Immunobiology.* 2007; 212 (4-5): 381–416. doi: 10.1016/j.imbio.2007.01.003
51. Stepan C.M., Brown E.J., Wright C.M., Bhat S., Banerjee R.R., Dai C.Y., Enders G.H., Silberg D.G., Wen X., Wu G.D., Lazar M.A. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98 (2): 502–506. doi: 10.1073/pnas.98.2.502
52. Van Vyve T., Chanez P., Bernard A., Bousquet J., Godard P., Lauwerijs R., Sibille Y. Protein content in bronchoalveolar lavage fluid of patients with asthma and control subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95 (1, Pt. 1): 60–68. doi: S0091674995000121
53. Wert S.E., Yoshida M., LeVine A.M., Ikegami M., Jones T., Ross G.F., Fisher J.H., Korfhagen T.R., Whitsett J.A. Increased metalloproteinase activity, oxidant production, and emphysema in surfactant protein D gene-inactivated mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2000; 97 (11): 5972–5977. doi: 10.1073/pnas.100448997
54. Wirestam L., Enocsson H., Skogh T., Eloranta M.L., Rönnblom L., Sjöwall C., Wettero J. Interferon-alpha coincides with suppressed levels of pentraxin-3 (PTX3) in systemic lupus erythematosus and regulates leucocyte PTX3 *in vitro*. *Clin. Exp. Immunol.* 2017; 189 (1): 83–91. doi: 10.1111/cei.12957
55. Yoshie O., Imai T., Nomiya H. Chemokines in immunity. *Adv. Immunol.* 2001; 78: 57–110.



**Сведения об авторах:**

**Куртуков Е.А.**, ORCID: 0000-0001-7837-406X, e-mail: cawerty@gmail.com

**Рагино Ю.И.**, д.м.н., проф., член-корр. РАН, ORCID: 0000-0002-4936-8362, e-mail: ragino@mail.ru

**Information about authors:**

**Kurtukov E.A.**, ORCID: 0000-0001-7837-406X, e-mail: cawerty@gmail.com

**Ragino Yu. I.**, doctor of medical sciences, professor, corresponding member of RAS, ORCID: 0000-0002-4936-8362,  
e-mail: ragino@mail.ru