

УДК: 571.27

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМАХ НЕЙТРОФИЛЬНОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ЕЁ ТЕРАПИИ

### Обзор

© 2020 И.П. Шиловский\*, А.А. Никольский, О.М. Курбачёва, М.Р. Хаитов

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства,  
115522 Москва, Россия; электронная почта: ip.shilovsky@nrcii.ru

Поступила в редакцию 25.03.2020

После доработки 10.06.2020

Принята к публикации 27.06.2020

Длительное время бронхиальную астму (БА) считали гомогенным заболеванием. Однако в последних исследованиях появляется все больше доказательств ее гетерогенности. Подразделение астмы на отдельные фенотипы основывается на клинико-физиологических особенностях, анамнезе и ответе на терапию. В данном обзоре рассматриваются пять наиболее часто выделяемых фенотипов БА. Отдельного внимания заслуживает нейтрофильная БА, поскольку нейтрофилия легких тесно связана с тяжестью заболевания и устойчивостью к традиционной терапии кортикостероидами. Особое внимание уделяется рассмотрению молекулярных механизмов патогенеза нейтрофильной БА и роли Th1- и Th17-клеток в её формировании. Кроме того, в данном обзоре представлены современные сведения о биологии нейтрофилов. Установлено, что нейтрофилы представлены, по меньшей мере, тремя субпопуляциями с различными биологическими функциями. Учитывая это, тотальная элиминация нейтрофилов из легких может приводить к неблагоприятному эффекту. Основываясь на новых знаниях о патогенезе нейтрофильной БА и биологии самих нейтрофилов, в обзоре проведен анализ существующих способов лечения нейтрофильной БА и выделены возможные направления в разработке подходов к терапии данной формы БА в будущем.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фенотипы бронхиальной астмы, Th17-клетки, нейтрофилы.

**DOI:** 10.31857/S0320972520080023

### ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, обычно характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей [1]. За последние десятилетия резко возросло количество больных БА, в отдельных странах заболеваемость достигает 15–18% [2]. В России общее число больных БА приближается к 10 млн человек, что составляет ~ 7% населения страны [3].

Рост распространенности БА, по всей видимости, связан с недостаточностью существующих способов терапии, которая на сегодняшний день предусматривает применение кортикосте-

роидов, ингибиторов лейкотриенов и бронходилататоров. Эти препараты снижают выраженность проявлений астмы у значительной доли пациентов [1]. Успешно применяют аллерген-специфическую иммунотерапию (АСИТ) – единственный патогенетически-значимый вид лечения БА [4]. Однако АСИТ имеет ряд ограничений, основное из которых – опасность возникновения нежелательных местных и системных реакций (~ у 3,7% пациентов). К тому же АСИТ не используется в лечении пациентов с неаллергической БА [5].

С раскрытием молекулярных и клеточных механизмов патогенеза БА появляются новые способы терапии, главным образом препараты на основе моноклональных антител, направленные против ключевых воспалительных факторов, чаще всего цитокинов и их рецепторов [6]. Однако клинические исследования большинства из них еще продолжаются, а их результаты зачастую противоречивы, что можно объяснить гетерогенностью БА. Появляется все больше исследований, доказывающих существование различных клинических и молекулярных фенотипов БА [7].

---

Принятые сокращения: БА – бронхиальная астма; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия; ILC2 – врожденные лимфоидные клетки 2 типа (*type 2 innate lymphoid cells*); АПК – антиген-презентирующие клетки; FeNO – концентрация выдыхаемого оксида азота (*fractional concentration of exhaled nitric oxide*); NETs – нейтрофильные внеклеточные ловушки (*neutrophil extracellular traps*); КМ – костный мозг.

\* Адресат для корреспонденции.

## ФЕНОТИПЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Существующий термин «астма» [8] описывает ряд клинических симптомов и характеризует не одиночное заболевание, а целую группу заболеваний дыхательных путей. Знания о БА, сформировавшиеся в 1990–2000 гг., соответствовали тому уровню развития науки и были недостаточными для успешного проведения клинических испытаний неспецифических противовоспалительных препаратов.

С развитием молекулярно-биологических методов исследований удалось раскрыть молекулярные и клеточные механизмы патогенеза БА. В частности, была установлена роль Т-хелперов 2-го типа (Th2 – T-helper 2 cells) и врожденных лимфоидных клеток 2 типа (ILC2 – type 2 innate lymphoid cells), а также продуцируемых ими цитокинов (IL-4, -5, -9 и -13) в формировании основных проявлений БА (продукция аллерген-специфических антител IgE-класса, развитие гиперреактивности бронхов, эозинофильное воспаление легких, ремоделирование бронхов и пр.) [9].

Длительное время считалось, что БА развивается исключительно по Th2-зависимому механизму, однако череда неудачных клинических испытаний таргетных препаратов, подавляющих Th2-ассоциированные цитокины и их рецепторы [6], привела к необходимости пересмотра представлений о молекулярных механизмах заболевания. К настоящему времени БА рассматривается как гетерогенное заболевание, включающее в себя несколько подгрупп, которые обозначают термином «фенотип». Под фенотипом понимаются наблюдаемые свойства организма, которые формируются при взаимодействии генотипа и окружающей среды [10]. Термин «фенотип» предшествовал другому термину – «эндотип». Под эндотипом понимают конкретный биологический путь, объясняющий наблюдаемые свойства фенотипа.

Выделение фенотипов и эндотипов БА – вопрос дискуссионный. Разделение БА на отдельные фенотипы осуществляют на основе наблюдаемых клинических характеристик, анамнеза, физиологических особенностей с идентифицируемыми биомаркерами и ответа на терапию. Чаще всего выделяют следующие фенотипы БА: ранняя аллергическая астма, поздняя эозинофильная астма, астма, вызванная физической нагрузкой, астма, связанная с ожирением и нейтрофильная астма (табл. 1) [10].

**Атопическая БА (аллергическая астма с ранним дебютом).** Данный фенотип характеризуется выраженными аллергическими симптомами (АР, АК, АтД). Несмотря на то, что конкретный

возрастной предел для астмы с ранним дебютом не определен, симптомы аллергии чаще всего возникают в детском возрасте, а признаки самой БА окончательно устанавливаются во взрослом состоянии. Большинство пациентов с БА имеют именно этот фенотип; как правило, они хорошо поддаются лечению кортикостероидами [15]. Аллергическая астма с ранним дебютом преимущественно протекает по Th2-зависимому механизму [16].

Кортикостероиды являются основой терапии астмы. Их терапевтический эффект обусловлен подавлением продукции провоспалительных Th2-ассоциированных цитокинов (IL-4, -5, -9, -13), индукцией апоптоза эозинофилов и других провоспалительных клеток [17] и блокированием высвобождения провоспалительных медиаторов – лейкотриенов. Считается, что кортикостероидные препараты не обладают специфическим действием на определенные звенья патогенеза БА, однако существуют убедительные доказательства их наибольшей эффективности в отношении Th2-опосредованных воспалительных заболеваний [18].

Помимо неспецифической терапии кортикостероидами, для лечения данного фенотипа БА применяют специфичные препараты на основе моноклональных антител, направленные против молекулярных компонентов Th2-иммунного пути (IgE, Th2-ассоциированные цитокины и их рецепторы) [6]. В настоящее время для лечения БА в мире и в России, в частности, одобрены следующие таргетные препараты на основе моноклональных антител: Reslizumab (анти-IL-5), Mepolizumab (анти-IL-5), Benralizumab (анти-IL-5), Dupilumab (анти-IL-4/IL-13) и Omalizumab (анти-IgE).

**Поздняя эозинофильная астма** характеризуется наличием значительного количества эозинофилов в мокроте и периферической крови. К этому фенотипу принято относить БА, при которой доля эозинофилов в мокроте превышает 2% от всех лейкоцитов [19]. Частота встречаемости БА с таким фенотипом достоверно не известна; в некоторых исследованиях показано, что данный фенотип может достигать 50% от всех случаев БА [20]. Несмотря на выраженную эозинофилию, симптомы аллергии у этих пациентов, как правило, возникают не в детстве, а во взрослом возрасте. Эта форма астмы часто сопровождается синуситом и полипозом носовой полости [16]. Астма данного фенотипа зачастую протекает тяжело, при этом большое количество эозинофилов сохраняется, несмотря на лечение ингаляционными и пероральными кортикостероидами [21]. Данный фенотип, в отличие от ранней аллергической БА, скорее всего, разви-

Таблица 1. Характеристика фенотипов бронхиальной астмы

Фенотип	Анамнез	Клинико-физиологические особенности	Патобиология и биомаркеры	Ответ на терапию	Ссылки
Ранняя аллергическая астма	раннее начало; от легкой до тяжелой формы	аллергические симптомы (АР, АК, АтД)	специфические IgE-антитела; Th2-ассоциированные цитокины; утолщение субэпителиальной базальной мембраны	чувствительность к кортикостероидам	[11]
Поздняя эозинофильная астма	начало во взрослом возрасте; часто тяжелая	синусит; полипоз носа	кортикостероид-резистентная эозинофилия; IL-5	чувствительность к антителам против IL-5 и цистеинил-лейкотриеновым модификаторам; резистентность к кортикостероидам	[12]
Астма, вызванная физической нагрузкой	—	умеренная тяжесть; интермиттирующая; коррелирует с физической нагрузкой	Th2-ассоциированные цитокины; цистеинил-лейкотриены	реагирует на цистеинил-лейкотриеновые модификаторы, бета-агонисты и антитела против IL-9	[13]
Астма, связанная с ожирением	начало во взрослом возрасте	страдают в первую очередь женщины; симптомы ярко выражены; менее выраженная ГРБ	отсутствие Th2-биомаркеров; оксидативный стресс	реагирует на потерю веса, антиоксиданты и, возможно, на терапию кортикостероидами	[14]
Нейтрофильная астма	—	низкий ОФВ1 (FEV1)	нейтрофилия мокроты; активация Th17-пути; IL-8	возможная чувствительность к терапии макролидными антибиотиками	[10]

Примечание. АР — аллергический ринит, АК — аллергический конъюнктивит, АтД — atopический дерматит, ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 секунду (FEV1 — forced expiratory flow in 1 second), ГРБ — гиперреактивность бронхов.

вается не только по Th2-зависимому пути, а по более сложному IgE-независимому механизму с вовлечением в патогенез ILC2 и цитокина IL-33. Эпителиальные клетки под воздействием патогенетических стимулов высвобождают IL-33, который активирует ILC2. Последние являются мощными продуцентами IL-5 [22], который отвечает за привлечение и созревание эозинофилов [23]. На моделях у мышей показано, что даже в отсутствие Т- и В-клеток ILC2 индуцировали формирование ГРБ и эозинофилию легких [24].

Эозинофилы обычно очень чувствительны к кортикостероидам, так как последние индуцируют их апоптоз [25]. Поэтому удивительно, что, несмотря на лечение ингаляционными кортикостероидами, эозинофилы сохраняются на повышенном уровне в легких и периферической крови у 50% пациентов с такой астмой. Тем не менее, высокие дозы системных кортикостероидов позволяют преодолевать эту резистентность [26]. Учитывая высокий уровень эозинофилии, для пациентов с этим фенотипом БА антителотриеновые препараты, анти-IL-5 и ан-

ти-IL-13-терапия оказывают значительный благоприятный эффект [27].

Таким образом, поздняя эозинофильная астма характеризуется выраженной инфильтрацией легких эозинофилами. Зачастую пациенты с такой астмой резистентны к терапии кортикостероидами, что, несомненно, свидетельствует о более сложном патогенезе этой формы заболевания.

**Астма, вызванная физическими упражнениями.** Астму физического усилия (АФУ) относят к отдельному фенотипу. Симптомы АФУ проявляются в основном после физической нагрузки. Несмотря на то, что этот фенотип был описан давно, к настоящему времени все еще недостаточно известно о его патогенезе. Пациенты с АФУ часто страдают легкой формой БА и демонстрируют снижение FEV1 на 10–15% в ответ на длительные физические нагрузки, при этом снижение FEV1 более выражено в холодных и сухих условиях. Хотя патогенез этого фенотипа БА мало изучен, имеются доказательства участия в нем Th2-иммунного ответа. В частности, этот фенотип заболевания более распространен

у атлетов с атопией и связан с повышенным количеством эозинофилов в мокроте. АФУ также связана с активацией тучных клеток в слизистой оболочке бронхов. К настоящему времени не описано надежных биомаркеров, присущих АФУ [10]. Для терапии этого фенотипа БА применяют антилейкотриеновые препараты, также пациенты с АФУ хорошо отвечают на анти-IL-9-терапию [28], что может свидетельствовать о Th9, а не о Th2-зависимых механизмах развития данного фенотипа астмы. Недавние исследования на мышах показали, что ГРБ может развиваться по механизму, независимому от активации Th2-клеток, и в отсутствие эозинофильного воспаления легких, а с участием Th9-клеток и продуцируемого ими цитокина – IL-9 [29].

**Астма, связанная с ожирением.** Вопрос о том, является ли ожирение источником развития астмы или сопутствующим заболеванием, остается спорным. Ряд исследований подтверждает связь ожирения с воспалением, опосредованным такими молекулярными факторами как TNF- $\alpha$ , IL-6 и лептина. Кроме того, было показано, что потеря веса увеличивает выработку провоспалительных цитокинов лимфоцитами периферической крови у людей с аллергической астмой [30].

Механизмы развития астмы, связанной с ожирением, слабо изучены. Согласно текущим представлениям, данный фенотип гетерогенен, так как у части пациентов БА развивается с участием Th2-иммунного ответа, в то время как у другой – по Th2-независимому механизму. При этом потеря веса пациентами с неаллергической БА (не Th2-тип) приводила к улучшению симптомов БА. Напротив, у лиц с аллергической астмой (Th2-тип) симптомы заболевания не улучшались после похудения, более того происходила усиленная выработка Th2-цитокинов. Таким образом, быстрая потеря веса в качестве терапии целесообразна не во всех случаях. Неудовлетворительные результаты лечения большинства таких пациентов кортикостероидами говорят об отсутствии или слабой связи патогенеза этого фенотипа БА с Th2-опосредованным воспалением [10].

**Нейтрофильная астма.** Астму долгое время связывали с эозинофильным воспалением и IgE-опосредованной активацией тучных клеток. Однако накапливаются экспериментальные свидетельства об участии других воспалительных клеток – нейтрофилов в патогенезе БА. Например, у пациентов, погибших в результате приступа БА, при вскрытии в легких обнаруживалось значительное количество нейтрофилов. Также количество нейтрофилов в мокроте коррелировало с тяжестью заболевания [31]. Поскольку повышенная нейтрофилия мокроты

встречается у пациентов с различными формами БА, выделение нейтрофильной БА в отдельный фенотип – вопрос до сих пор дискуссионный. К тому же окончательно не определено, какой уровень нейтрофилии мокроты должен выявляться для отнесения пациента к данному фенотипу заболевания. Согласно ряду авторов, к нейтрофильной БА относят пациентов с уровнем нейтрофилии мокроты либо более 65%, либо более  $5 \times 10^6$  кл/мл [32]. Другие авторы в качестве диагностического критерия применяют уровень эозинофилов в мокроте менее 3% при уровне нейтрофилов более 60% [33].

Дополнительная сложность идентификации пациентов с нейтрофильной БА заключается в том, что появление нейтрофилов в мокроте может не зависеть от патогенеза БА как такового, а быть результатом воздействия факторов окружающей среды или сопутствующих патологий (ожирение и инфекции дыхательных путей). Несмотря на то, что первоначальные исследования не выявляли связи между ожирением и нейтрофильным воспалением дыхательных путей при астме, дополнительные исследования установили эту взаимосвязь, но только для женщин [34]. В исследованиях на животных показан вклад диеты с высоким содержанием жиров в развитие гиперреактивности бронхов и активацию провоспалительного цитокина IL-17A, который опосредует нейтрофилию дыхательных путей [35].

Нейтрофильное воспаление легких и резистентность к кортикостероидам чаще всего наблюдаются у людей, имеющих в дыхательных путях какие-либо патогены (грибы, вирусы и бактерии). Среди грибов *Aspergillus fumigatus* чаще всего идентифицируется в респираторном тракте при БА, наличие этого патогена коррелирует с нейтрофилией [36]. Респираторно-синцитиальный вирус и риновирус вызывают осложнения БА, сопровождающиеся нейтрофильным воспалением дыхательных путей [37]. Бактериальные инфекции также сопровождаются устойчивой нейтрофилией и резистентностью к кортикостероидам [38]. Показано, что помимо ожирения и инфекций респираторного тракта, курение также ухудшает симптомы заболевания и способствует развитию нейтрофильного воспаления легких при БА [39].

Как упомянуто выше, к нейтрофильной БА относят пациентов с повышенным количеством нейтрофилов в мокроте и неудовлетворительным ответом на терапию ингаляционными кортикостероидами. По некоторым данным, нейтрофильная БА может составлять до 50% от всех случаев тяжелой астмы, устойчивой к терапии кортикостероидами [32]. Стоит отметить, что

нейтрофилия в мокроте часто наблюдается у пациентов, получавших кортикостероиды. Известно, что кортикостероиды ингибируют апоптоз нейтрофилов и активируют их, поэтому лечение кортикостероидами способствует развитию нейтрофилии [40]. Нейтрофилия легких связана с более низкими значениями FEV1 по сравнению с пациентами, у которых нейтрофилы в мокроте не выявляются [41]. Исследование профиля экспрессии генов клетками мокроты показало, что нейтрофильное воспаление сопровождалось активацией IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  [42]. Нейтрофилия может также сосуществовать с эозинофилией, что подчеркивает сложность патофизиологии тяжелой формы астмы БА.

Существование самостоятельного нейтрофильного фенотипа БА подтверждают результаты т.н. кластерного исследования, когда с помощью определенных алгоритмов проводят компьютеризированный анализ большого количества клинических показателей пациентов. В проведенном исследовании было проанализировано 112 таких показателей (включая количество воспалительных клеток крови и бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), кожные тесты, уровень сывороточного IgE и пр.) для гетерогенной группы пациентов, страдающих БА. В результате был выявлен кластер пациентов с тяжелой формой БА, которые характеризовались значительными нарушениями функции дыхания и наличием эозинофилов в БАЛ в сочетании с высоким количеством нейтрофилов [43].

### МОЛЕКУЛЯРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ НЕЙТРОФИЛЬНОЙ АСТМЫ

Молекулярные механизмы развития нейтрофильного воспаления при БА изучали как с использованием биоматериала, полученного от пациентов, так и с применением моделей заболевания у мышей. Данные исследования установили взаимосвязь степени тяжести БА и нейтрофильного воспаления легких, которое коррелировало с активацией Th1- [44] и Th17-иммунного ответа, а также с повышенной продукцией IFN $\gamma$ , IL-17A, IL-17F и IL-8 в мокроте [45].

**Роль IL-8, TNF- $\alpha$  и IL-6.** Давно известно, что IL-8 (он же CXCL8) является мощным хемотактантом нейтрофилов. Концентрация IL-8 в мокроте коррелирует с количеством нейтрофилов у пациентов с тяжелой формой БА [46]. Данный цитокин могут экспрессировать макрофаги и эпителиальные клетки, активированные патогенами (бактериальной или вирусной природы) и факторами окружающей среды (табачный дым, частицы, содержащиеся в выхлопных

газах и пр.) [46]. Кроме того, T-клетки и сами нейтрофилы в ответ на активацию IL-17A продуцируют IL-8 [47].

Помимо IL-8, аттракции нейтрофилов в легкие также способствует TNF- $\alpha$ , продуцируемый эпителием [48]. Так, введение TNF- $\alpha$  здоровым добровольцам способствовало возникновению гиперреактивности бронхов и увеличению количества нейтрофилов в индуцированной мокроте (рисунок).

Экспрессия другого провоспалительного цитокина – IL-6 – также повышена в сыворотке крови, мокроте и образцах БАЛ пациентов, страдающих БА [49]. Данный цитокин продуцируется широким спектром клеток (эпителиальные клетки, макрофаги, T-клетки и пр.) и участвует в поляризации Th17-иммунного ответа (будет обсуждено ниже). Его роль в нейтрофильном воспалении была подтверждена в исследованиях на мышах, нокаутных по данному гену; инактивация IL-6 снижала степень нейтрофильного (и эозинофильного) воспаления ткани легких при моделировании экспериментальной БА (рисунок) [50].

**Роль Th1-клеток.** Об участии Th1-клеток в развитии нейтрофильного воспаления при БА сообщалось давно. В образцах БАЛ пациентов с тяжелой БА содержалось значительное количество CD4<sup>+</sup> T-клеток, продуцирующих IFN $\gamma$  [44]. Исследования на животных показали, что именно IFN $\gamma$  играл решающую роль в развитии ГРБ при экспериментальной БА. После инактивации гена IFN $\gamma$  мыши не развивали ГРБ в ответ на индукцию тяжелой БА. В то же время после нокаута рецептора IL-17RA ГРБ не снижалась, несмотря на уменьшение степени воспаления в легких [44]. Сходное наблюдение было сделано и в клинической практике, когда количество Th1-клеток в БАЛ коррелировало с ухудшением функции легких [51].

Дифференциацию Th0-клеток в Th1 осуществляют цитокины IL-12 и IFN $\gamma$ . После взаимодействия T-клеточного рецептора с антигеном, а также воздействия указанных цитокинов индуцируется экспрессия факторов STAT1 и Tbet, которые осуществляют дифференцировку Th1-клеток и запускают продукцию IFN $\gamma$ . Процесс поляризации Th1-клеток относительно хорошо изучен и описан в ряде обзоров (рисунок) [52].

Продуцируемый Th1-клетками IFN $\gamma$  вовлечен в хемотаксис нейтрофилов посредством активации экспрессии хемокиновых рецепторов CCR1 и CCR3 на их поверхности. В свою очередь, нейтрофилы продуцируют хемокин CXCL10, осуществляющий аттракцию Th1-клеток (рисунок) [53].

**Роль Th17-клеток.** Накоплено значительное количество экспериментальных свидетельств участия Th17-клеток, продуцирующих т.н. Th17-ассоциированные цитокины (IL-17A и IL-17F), в развитии нейтрофильного воспаления при БА. Увеличенное количество IL-17A и IL-17F и их мРНК детектируется в мокроте, образцах БАЛ и биопсийном материале, полученном от пациентов с БА [54]. Уровень экспрессии данных цитокинов коррелирует с тяжестью патологии [55], инфильтрацией дыхательных путей нейтрофилами [56] и резистентностью к терапии кортикостероидами.

Исследования на животных подтверждают эту взаимосвязь; введение в дыхательные пути мышей рекомбинантного IL-17A [57] или поляризованных Th17-клеток [58] приводило к увеличению количества нейтрофилов. Наоборот, блокирование IL-17-сигнального пути существенно уменьшало нейтрофилию легких [59], выраженность патологии респираторного тракта и ГРБ [60].

Нейтрофилия дыхательных путей у пациентов с тяжелой БА коррелировала с экспрессией IL-17A, при этом терапия кортикостероидными препаратами не снижала их количество в дыхательных путях [56]. Сходные исследования были получены и на животных, когда экспрессия Th17-ассоциированных цитокинов коррелировала с нечувствительностью к кортикостероидам [61].

Согласно современным представлениям, дифференциацию Th0-клеток мыши в Th17-клетки запускает комбинация цитокинов TGF- $\beta$  и IL-6 или TGF- $\beta$  и IL-21. Th0-клетки человека поляризуются в Th17 сходными комбинациями цитокинов: TGF- $\beta$  + IL-21 или TGF- $\beta$  + IL-23 + IL-6. При этом сами Th17-клетки продуцируют значительное количество IL-21, тем самым аутокринно усиливая свою дифференцировку. В дифференцировке Th17-клеток участвуют транскрипционные факторы STAT3, ROR $\alpha$  и ROR $\gamma$ t (рисунок). Также существует пластичность между популяциями Th1-, Th17- и Treg-клетками [62].

Таким образом, цитокины IL-6, IL-21 и IL-23 активируют в T-клетках экспрессию фактора STAT3, который индуцирует транскрипцию факторов ROR $\alpha$  и ROR $\gamma$ t, необходимых для продукции IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22 поляризованными Th17-клетками. При этом Th1-ассоциированный цитокин – IFN $\gamma$  негативно регулирует дифференциацию Th17-клеток (рисунок). Также регуляторные T-клетки подавляют поляризацию Th17-иммунного ответа, т.к. повышенные соотношения экспрессии IL-17A/IL-10 и ROR $\gamma$ t/Foxp3 увеличено у пациентов с высокой

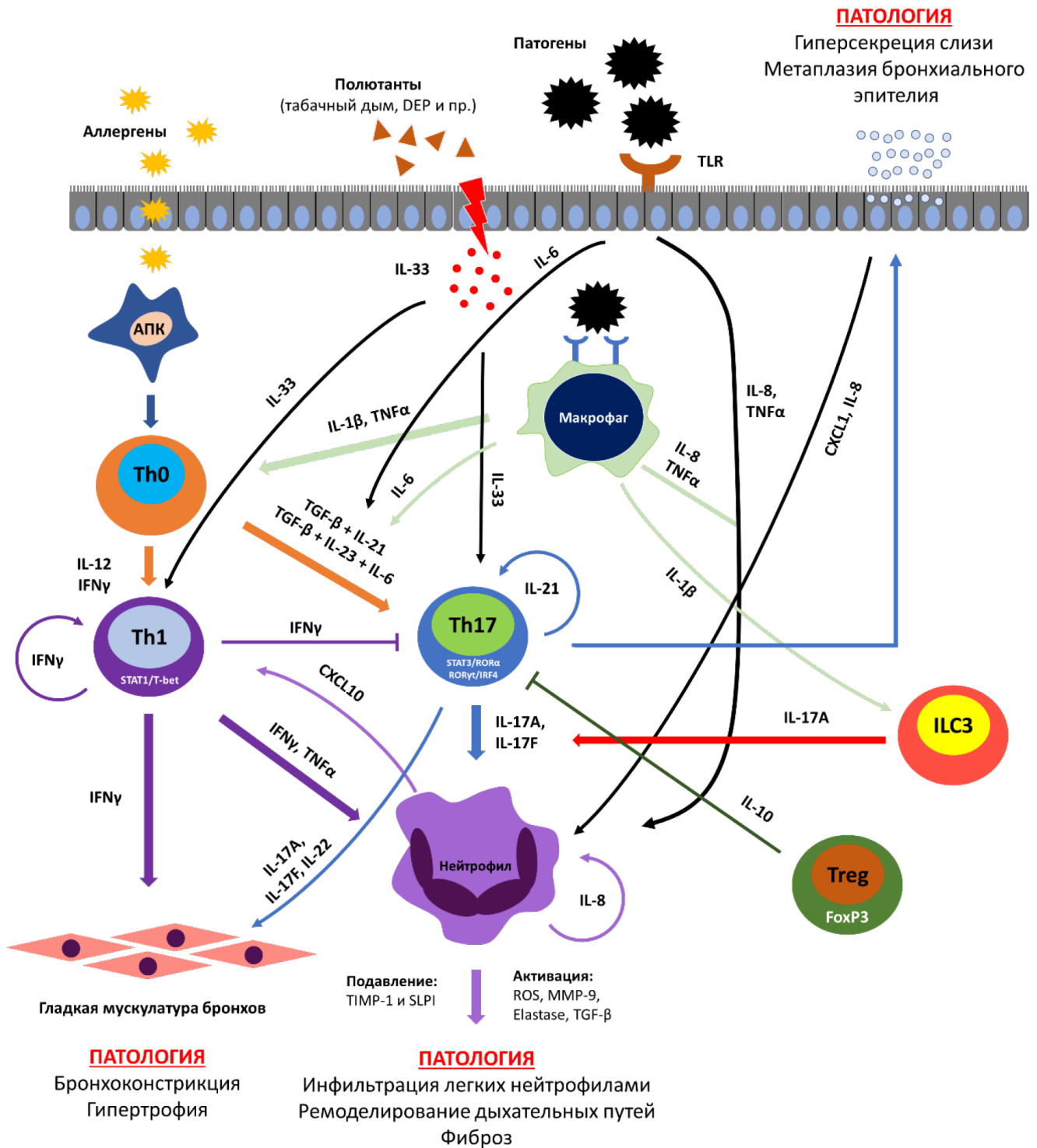
частотой обострений [63]. Кроме того, дифференциации Th0-клеток в Th17 способствует процесс презентации аллергена дендритными клетками 2-го типа [64]. В то же время презентация, осуществляемая дендритными клетками 1-го типа, приводит к развитию толерантности на аллерген за счет активации T-регуляторных клеток (Treg) (рисунок) [65].

Цитокины IL-17A и IL-17F, продуцируемые Th17-клетками, имеют значительное структурное сходство; они связываются с рецепторным комплексом, состоящим из цепей IL-17RA и IL-17RC. Ввиду такого сходства функциональные роли IL-17A и IL-17F также сходны. Цитокины IL-17A, IL-17F и IL-22 стимулируют гены муцинов в эпителиальных клетках, приводя к гиперплазии и метаплазии бронхиального эпителия, а также способствуют пролиферации клеток гладкой мускулатуры бронхов [66], что в итоге приводит к ремоделированию дыхательных путей [67]. Кроме того, Th17-ассоциированные цитокины (IL-17A, IL-17F и IL-22) воздействуют на бронхиальный эпителий, стимулируя продукцию CXCL1 и IL-8, которые, в свою очередь, участвуют в хемотаксисе нейтрофилов в легкие (рисунок) [68].

Таким образом, при развитии нейтрофильной БА происходит поляризация Th0-клеток в Th17 под влиянием определенного цитокинового микроокружения (TGF- $\beta$  + IL-21, TGF- $\beta$  + IL-23 + IL-6). Th17-клетки, в свою очередь, продуцируют цитокины IL-17A, IL-17F и IL-22, которые активируют провоспалительные клетки нейтрофилы и вызывают гиперсекрецию слизи бронхиальным эпителием.

**Роль других молекулярных и клеточных факторов.** Существуют и другие механизмы нейтрофильного воспаления. Один из них – активация инфламмосомы NLRP3 – внутриклеточного мультипротеинового комплекса. Активация осуществляется за счет белка SAA, который продуцируется респираторным эпителием под действием патогенетических факторов (бактерии, поллютанты и пр.). Активированная инфламмосома NLRP3 способствует каспаза-1-опосредованному процессингу провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-18 [69]. Повышенная экспрессия NLRP3, IL-1 $\beta$  и каспазы-1 обнаруживается в мокроте пациентов с нейтрофильной БА [70], что подтверждает участие этих факторов в нейтрофильном воспалении дыхательных путей.

Врожденные лимфоидные клетки 3 типа (ILC3) также связаны с нейтрофильным воспалением легких и развитием ГРБ. Исследования на мышях показали, что цитокин IL-1 $\beta$ , выделяемый макрофагами, стимулирует ILC3 продуци-



Молекулярные и клеточные механизмы развития нейтрофильного воспаления при бронхиальной астме. После контакта с аллергеном АПК презентуют его на своей поверхности и мигрируют в региональные лимфоузлы, где активируют наивные Th0-клетки, которые под влиянием определенного цитокинового окружения дифференцируются в Th1- или Th17-клетки, которые, в свою очередь, продуцируют провоспалительные цитокины (IFN $\gamma$ , IL-17A, IL-17F и IL-21). Данные цитокины обеспечивают формирование таких признаков БА, как: ГРБ, инфильтрация легких нейтрофилами, ремоделирование дыхательных путей. Мощными хемотаксантами являются IL-8 и TNF- $\alpha$ , которые продуцируются эпителиальными клетками и макрофагами при бактериальной инвазии или вирусной инфекции. IL-33, выделяемый из эпителиальных клеток при их повреждении, способен усиливать поляризацию Th17-клеток. Врожденные лимфоидные клетки 3 типа продуцируют значительные количества IL-17A, тем самым усиливая нейтрофильное воспаление.

С цветным вариантом рисунка можно ознакомиться в электронной версии статьи на сайте: <http://sciencejournals.ru/journal/biohsm/>

ровать IL-17A, что в итоге приводит к ГРБ и нейтрофилии легких [71]. Косвенные данные, подтверждающие участие ILC3 в тяжелой нейтрофильной БА, были получены при анализе транскриптома клеток индуцированной мокроты; в мокроте пациентов с тяжелой астмой был повышен уровень мРНК-экспрессии генов, которые вовлечены в пути активации ILC3 (рисунок) [72].

Также сообщается об участии IL-33, высвобождаемого клетками респираторного эпителия, в усилении не только Th2-иммунного ответа, но и Th1-/Th17-ответа [73] (рисунок).

Таким образом, эпителиальные клетки, макрофаги, ILC3, Th1- и Th17-клетки проявляют свою скоординированную активность посредством выделяемых хемокинов и цитокинов, приводя к нейтрофильному воспалению ткани легких и развитию признаков БА: гиперсекреции слизи, ГРБ и ремоделированию респираторного тракта (гипертрофия гладкой мускулатуры бронхов, фиброз ткани легких и гиперплазия эпителия).

### БИОЛОГИЯ НЕЙТРОФИЛОВ, ИХ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ В БА

Как описано выше, в нейтрофильном воспалении легких значительную роль играют IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ , продуцируемые макрофагами и эпителиальными клетками, а также IFN $\gamma$ , IL-17A, IL-17F и IL-22, продуцируемые Th1-, Th17-клетками и ILC3. Привлекаемые нейтрофилы составляют первую линию защиты во время инфекции легких. Для уничтожения патогенов они высвобождают во внеклеточную среду т.н. нейтрофильные внеклеточные ловушки (NETs – neutrophil extracellular traps), которые содержат ДНК нейтрофилов, антимикробные факторы (например, пептиды) и функционируют как барьеры для распространения микроорганизмов [74].

Кроме благоприятной антимикробной роли, нейтрофилы действуют как провоспалительные клетки; их избыточное проникновение в легкие приводит к повреждению респираторного тракта. Установлено, что формирование NETs коррелирует с утяжелением течения БА [75].

Под влиянием цитокинов IL-17A и IL-17F нейтрофилы экспрессируют фактор ROS, протеазу MMP-9, эластазу и фермент миелопероксидазу (MPO) [76]. Указанные факторы обнаруживаются в образцах БАЛ и биопсии пациентов с БА в значительных количествах и коррелируют с ухудшением функции дыхания, нарушениями бронхиального эпителия и формированием эм-

физема-подобного состояния. Кроме продукции протеаз, активированные нейтрофилы высвобождают их ингибиторы: TIMP-1 и SLPI [44]. Такая дисрегуляция протеаз и их ингибиторов вносит вклад в структурные нарушения респираторного тракта и, как следствие, приводит к бронхиальной обструкции, характерной для БА.

Длительное время считалось, что нейтрофилы представляют собой гомогенный пул гранулоцитов с относительно коротким периодом полужизни около 6–8 ч. Продукция нейтрофилов осуществляется костным мозгом (КМ) и контролируется цитокином – G-CSF. Считается, что стимуляция рецептора CXCR4 активирует состояние резидентности, т.е. часть нейтрофилов остается в КМ. В процессе созревания под действием G-CSF экспрессия CXCR4 уменьшается, и происходит их высвобождение из КМ в системный кровоток. Одна часть популяции циркулирует в кровотоке, в то время как другая часть распределяется по тканям органов. Стареющие нейтрофилы увеличивают экспрессию CXCR4 на своей поверхности, что позволяет им возвращаться в КМ для последующей утилизации посредством фагоцитоза стромальными макрофагами [74].

Накапливается множество экспериментальных свидетельств о биологии нейтрофилов, не укладывающихся в традиционные представления об этих клетках. В одном исследовании [77] было показано, что в условиях воспаления часть нейтрофилов имеет более длительную продолжительность жизни (3–5 суток, вместо 6–8 ч).

Согласно современным представлениям, нейтрофилы не являются гомогенным пулом клеток; они могут быть разделены, по меньшей мере, на три популяции, которые различаются по функциям: 1) зрелые нейтрофилы (CD16<sup>high</sup>/CD62L<sup>high</sup>) имеют ядро нормальной формы, 2) незрелые нейтрофилы (CD16<sup>low</sup>/CD62L<sup>high</sup>) имеют палочкообразное сплошное ядро, 3) гиперсегментированные нейтрофилы (CD16<sup>high</sup>/CD62L<sup>low</sup>) (табл. 2) [78]. Зрелые нейтрофилы, функция которых – иммунный надзор за бактериальными инвазиями, циркулируют в условиях стабильного гомеостаза. Однако при нарушении гомеостаза появляются другие популяции нейтрофилов (незрелые и гиперсегментированные). Незрелые нейтрофилы восполняют пул нейтрофилов и тем самым поддерживают его на относительно постоянном уровне в участке воспаления. Кроме того, незрелые нейтрофилы (под действием GM-CSF, IL-4 и IFN $\gamma$ ) могут трансдифференцироваться в нейтрофил/дендритные гибриды, которые, помимо бактериального киллинга, выполняют антиген-презентирующую роль [79]. На поверхности таких нейтрофилов обнаружи-



ваются маркеры дендритных клеток (CD11c, MHCII, CD80 и CD86). Показано, что эти гибриды способны мигрировать из участка воспаления в региональные лимфоузлы к месту локализации Т-клеток и осуществлять активацию последних, усиливая воспаление. В участке воспаления на долю таких гибридных клеток может приходиться до 20–30% от всей популяции нейтрофилов [79]. Гиперсегментированные нейтрофилы примечательны тем, что обладают иммунорегулирующими свойствами; они супрессируют Т-клетки и тем самым обладают противовоспалительными свойствами [80]. Не известно, происходит ли такая трансдифференцировка клеток при нейтрофильной астме, и каким образом изменяется состав различных популяций нейтрофилов в участке воспаления легких. Выявление этих механизмов позволит предложить новые способы терапии этой патологии.

Таким образом, нейтрофилы, привлекаемые в легкие за счет активности ряда цитокинов (IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-17A, IL-17F и IL-22), выделяют ферменты, которые осуществляют структурные нарушения респираторного тракта, что в итоге приводит к ухудшению дыхательной функции органа. Однако отдельные популяции нейтрофилов, кроме воспалительной, выполняют другие биологические функции (антигенпрезентирующая и иммунорегуляторная). Эти знания о биологии нейтрофилов имеют решающее значение для создания новых способов фармакотерапии нейтрофильной астмы, включая ее тяжелые формы.

### ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ НЕЙТРОФИЛЬНОЙ АСТМЫ

Нейтрофильная астма трудно поддается лечению кортикостероидами. Более того, длитель-

ное их применение способствует развитию нейтрофильного воспаления легких [81], так как кортикостероиды индуцируют апоптоз эозинофилов, при этом ингибируют апоптоз нейтрофилов. Соответственно, снижение дозы потребляемых кортикостероидных препаратов рассматривается как подход к лечению нейтрофильной БА. В работе Demarche et al. показано, что снижение дозы кортикостероидов у 70% пациентов с БА приводило к уменьшению числа нейтрофилов в мокроте, при этом не наблюдалось утяжеления симптомов заболевания [82]. Тем не менее, требуется разработка новых подходов к лечению нейтрофильного воспаления дыхательных путей.

**Бимосиамоза.** Блокада миграции нейтрофилов в легкие представляется логичным подходом. Первым этапом их миграции является адгезия клеток с помощью CD15s к E-селектину эндотелия кровеносных сосудов. Бимосиамоза является пан-селективным антагонистом. Ингаляция бимосиамозы пациентам с ХОБЛ приводит к значительному снижению количества макрофагов и концентрации IL-8 в мокроте. Отмечена тенденция к уменьшению числа нейтрофилов, что может быть результатом снижения концентрации их хемоаттрактанта – IL-8 (табл. 3) [83].

**Анти-CXCR2 терапия.** Наиболее значимыми хемоаттрактантами нейтрофилов считаются IL-8 (CXCL8), GRO- $\alpha$  (CXCL1), ENA-75 (CXCL5) и IL-17A. Ингибиторы указанных факторов, а также антагонисты их рецепторов (CXCR2, IL-17RA и др.) могут приводить к уменьшению нейтрофилии дыхательных путей. Известны попытки применения ингибиторов рецептора CXCR2, играющего роль в миграции нейтрофилов; препараты SCH527123 [84] и AZD8309 [85]. Однако данные об эффективности таких ингибиторов для лечения тяжелой формы БА не подтвердились в крупном многоцентровом кли-

Таблица 2. Субпопуляции нейтрофилов

Субпопуляция	Фенотип	Биологическая роль
Зрелые	CD16 <sup>high</sup> /CD62L <sup>high</sup>	иммунный надзор за бактериальными инвазиями
Незрелые	CD16 <sup>low</sup> /CD62L <sup>high</sup>	восполняют пул нейтрофилов в участке воспаления
Гиперсегментированные	CD16 <sup>high</sup> /CD62L <sup>low</sup>	иммунорегуляторные свойства. Способны супрессировать Т-клетки и, как следствие, воспалительную реакцию
Нейтрофил/дендритные гибриды	CD16 <sup>low</sup> /CD62L <sup>high</sup> CD11c, MHCII, CD80, CD86	трансдифференцируются из незрелых. Дополнительно к бактериальному киллингу выполняют антигенпрезентирующую функцию. Активируют Т-клетки и, как следствие, воспалительную реакцию

ническом исследовании с участием 640 добровольцев (табл. 3) [86].

**Анти-TNF- $\alpha$  терапия.** Другой подход заключается в таргетировании некоторых провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-17A, IL-23 и пр.). Несмотря на доказанную роль TNF- $\alpha$  в нейтрофильном воспалении, препарат Golimumab, содержащий в своем составе моноклональные антитела против TNF- $\alpha$  не показал клинической эффективности [87]. Другой ингибитор TNF- $\alpha$  — препарат Etanercept, который представляет собой химерный белок, содержащий часть рецептора для TNF- $\alpha$  и Fc-фрагмент IgG1-антитела. Одно исследование показало клиническую эффективность Etanercept; у пациентов снижалась гиперреактивность бронхов и выраженность симптомов. Однако другое исследование продемонстрировало более скромный эффект препарата; отмечалось улучшение качества жизни пациентов и гиперреактивность бронхов [88]. Еще один анти-TNF- $\alpha$  препарат — Adalimumab — на основе рекомбинантного моноклонального антитела продемонстрировал способность снижать уровень нейтрофилии, индуцированной у здоровых добровольцев эндотоксинами. Однако других подтверждений клинической эффективности Adalimumab в отношении нейтрофильной БА не опубликовано (таб. 3) [89]. Также имеется информация о том, что анти-TNF- $\alpha$  терапия при астме приводит ко многим нежелательным последствиям: реактивации туберкулеза, потенциально высокой вероятности появления опухолей и инфекций и т.д.

**Анти-IL-17 терапия.** Многими исследованиями доказано участие Th17-ассоциированных цитокинов в нейтрофильной БА. Учитывая это, был разработан препарат Brodalumab, содержащий моноклональные антитела против рецептора для IL-17A. Проведенные клинические исследования не показали значительной клинической эффективности препарата [90]. Недавно были инициированы клинические исследования другого препарата — CJM112, содержащего моноклональные антитела против IL-17A; данные о его эффективности еще не опубликованы (табл. 3) [91].

**Анти-IL-1 $\beta$ , IL-23 терапия.** Препарат Anakinra — антагонист рецептора для IL-1, при подкожном введении существенно снижал количество нейтрофилов в мокроте, а также уровни IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8 у здоровых добровольцев после индукции у них воспаления ингаляциями липополисахаридом [92].

Как описано выше, IL-23 важен для поляризации Th17-иммунного ответа и нейтрофильного воспаления. Однако препарат Risankizumab, содержащий моноклональные антитела против

IL-23, не проявлял клинической эффективности (табл. 3) [93].

**Ингибиторы киназ.** Другой подход заключается в регуляции факторов транскрипции сигнальных путей, которые приводят к экспрессии вышеуказанных хемоаттрактантов нейтрофилов. Он реализован в препарате Imatinib, представляющем собой ингибитор тирозиновой протеинкиназы (KIT). Препарат показал клиническую эффективность при лечении тяжелой формы БА, резистентной к кортикостероидам. Прием препарата снижал бронхиальную гиперреактивность; причем это снижение обратно коррелировало с количеством нейтрофилов в БАЛ. Также снижалась активация тучных клеток, уменьшалось их количество в образцах биопсии легких (табл. 3) [94].

**Макролиды.** Антибиотики из группы макролидов в дополнение к антибактериальной активности обладают противовоспалительными свойствами. Учитывая это, эффекты макролидов (кларитромицин и азитромицин) были изучены в отношении тяжелой формы БА. Кларитромицин снижал уровень IL-8, эластазы, MMP-9 и количество нейтрофилов в мокроте пациентов с БА [95]. Другой антибиотик — азитромицин уменьшал частоту обострений БА и улучшал качество жизни. Механизм действия азитромицина может быть обусловлен способностью ингибировать провоспалительный фактор транскрипции NF- $\kappa$ B и серин-треониновую протеинкиназу mTOR, необходимые для активации и дифференцировки нейтрофилов (табл. 3) [96].

**Ингибиторы PDE4.** Ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (PDE4), например, Roflumilast в исследованиях на животных продемонстрировали способность снижать эозинофил- и нейтрофил-опосредованное воспаление, а также экспрессию TNF- $\alpha$  [97]. В клинических исследованиях с участием 4873 [98] и 3802 [99] пациентов, страдающих БА, Roflumilast улучшал функцию дыхания (ОФВ1) как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ингаляционными кортикостероидами. В отдельном исследовании с участием пациентов с БА и ХОБЛ показана способность Roflumilast не только улучшать ОФВ1, но и снижать нейтрофильное воспаление респираторного тракта (табл. 3) [100].

**Будущее в терапии нейтрофильной БА.** Многие антицитокиновые и антихемокиновые способы терапии не показали клинической эффективности в лечении нейтрофильной астмы. Возможная причина неудач вышеописанных подходов — это не до конца раскрытые молекулярные и клеточные механизмы нейтрофильного воспаления, а также в целом «устаревшие» представления о биологии нейтрофилов. Как обсужда-

Таблица 3. Способы терапии нейтрофильной БА

Препарат	Механизм действия	Патология	Результат	Ссылки
Бимосиамоза	антагонист селектинов; ингибирование миграции лейкоцитов в легкие	ХОБЛ	значительно снижается количество макрофагов в мокроте; тенденция к снижению количества нейтрофилов в мокроте; значительное снижение концентрации IL-8 в мокроте, а также тенденция к уменьшению концентрации MMP-9 и MPO	[83]
SCH527123	ингибитор CXCR2	тяжелая неконтролируемая БА с повышенным содержанием нейтрофилов в мокроте	снижение нейтрофилии в мокроте на 36,3%, в системном кровотоке на 14%; тенденция к улучшению качества жизни пациентов; нет влияния на ОФВ1, уровень эластазы, IL-8 и MPO в мокроте	[84]
AZD8309	антагонист CXCR2	модель нейтрофильного воспаления респираторного тракта здоровых добровольцев, индуцированная ингаляциями ЛПС	снижение общей клеточности мокроты на 77% и количества нейтрофилов на 79%; снижение уровня эластазы, CXCL1 в мокроте; тенденция к снижению количества макрофагов, лейкотриена В4 и CXCL8	[85]
AZD8309	антагонист CXCR2	тяжелая неконтролируемая БА	отсутствует клиническая эффективность	[86]
Golimumab	мАт против TNF- $\alpha$	тяжелая неконтролируемая БА	не показал клинической эффективности	[87]
Etanercept	химерный белок, содержащий часть рецептора для TNF- $\alpha$ и Fc-фрагмент IgG1-антитела	тяжелая неконтролируемая БА	снижение гиперреактивности бронхов и выраженности симптомов; улучшение качества жизни пациентов	[88]
Adalimumab	мАт против TNF- $\alpha$	модель нейтрофильного воспаления респираторного тракта здоровых добровольцев, индуцированная ингаляциями эндотоксинов	снижение количества нейтрофилов и макрофагов в индуцированной мокроте	[89]
Brodalumab	мАт против цепи IL-17RA-рецептора для IL-17A, IL-17F, IL-25	средняя и тяжелая форма БА	отсутствие клинической эффективности	[90]
CJM112	мАт против IL-17A	тяжелая неконтролируемая БА	исследования продолжаются	[91]
Anakinra	антагонист рецептора для IL-1	модель нейтрофильного воспаления респираторного тракта здоровых добровольцев, индуцированная ингаляциями ЛПС	снижение количества нейтрофилов в индуцированной мокроте; снижение уровней IL-1b, IL-6 и IL-8	[92]
Risankizumab	мАт против IL-23	средняя и тяжелая формы БА	отсутствует клиническая эффективность	[93]
Кларитромицин	антимикробное и противовоспалительное действие	тяжелая неконтролируемая БА	снижение уровня IL-8, эластазы, MMP-9 и количества нейтрофилов в мокроте	[95]

Препарат	Механизм действия	Патология	Результат	Ссылки
Азитромицин	антимикробное и противовоспалительное действие	тяжелая неконтролируемая БА	снижение частоты обострений и улучшение качества жизни пациентов	[96]
Imatinib	ингибитор тирозиновой протеинкиназы KIT	тяжелая форма БА, резистентная к терапии кортикостероидами	снижение бронхиальной гиперреактивности, которое обратно коррелировало с уровнем нейтрофилов в БАЛ; снижение уровня маркера активации тучных клеток (триптазы) в сыворотке крови; снижение количества тучных клеток в образцах биопсии легких	[94]
Roflumilast	ингибитор PDE4	БА	восстановление ОФВ1	[98]
		слабая и средняя формы БА	восстановление ОФВ1	[99]
		ХОБЛ и БА	восстановление ОФВ1; снижение количества нейтрофилов и эозинофилов в респираторном тракте	[100]

лось выше, нейтрофилы могут проявлять функциональную пластичность, приспосабливаясь к изменениям в микросреде. Существование фенотипов, в которых осуществлялась попытка подавить инфильтрацию всего пула нейтрофилов, а не отдельных «нежелательных» субпопуляций, объясняет неудачи некоторых клинических испытаний.

Учитывая недавно полученные знания о биологии нейтрофилов и о существовании отдельных их субпопуляций, можно ожидать появления новых терапевтических подходов. В частности, целесообразно избирательно блокировать активность зрелых нейтрофилов, обладающих воспалительным эффектом. Наоборот, активация гиперсегментированных нейтрофилов, являющихся супрессорами воспаления, также является перспективным направлением будущих исследований.

Исследования молекулярных и клеточных механизмов БА, проведенные за последние 15–20 лет, привели к пониманию того, что данное заболевание гетерогенно и подразделяется на несколько фенотипов. Разные группы исследователей предлагают различные типы классификаций БА; в данном обзоре представлена одна из наиболее распространенных классификаций, выделяющая 5 фенотипов заболевания с учетом наблюдаемых клинико-физиологических особенностей, анамнеза и ответа на терапию [10].

Однако стоит отметить, что в реальной клинической практике не выделяют фенотипы БА в

качестве самостоятельных диагнозов. Сложность выделения различных форм БА во многом обусловлена тем, что еще не до конца установлены четкие критерии отнесения того или иного пациента к конкретному фенотипу. Дополнительную сложность создает тот факт, что у одного пациента могут сочетаться несколько фенотипов заболевания. Например, у пациента с атопической БА с ранним дебютом со временем дополнительно может возникнуть ожирение и т.д. Кроме того, фенотипы заболевания БА могут трансформироваться один в другой. Так, к примеру, поздняя эозинофильная БА может переходить в нейтрофильную астму на фоне инфекции респираторного тракта или воздействия негативных факторов окружающей среды.

Тем не менее, несмотря на сложности в использовании термина «фенотип» в реальной клинической практике, накоплено множество экспериментальных свидетельств гетерогенности астмы как заболевания. В большинстве случаев воспаление при БА характеризуется эозинофилией и продукцией цитокинов Th2-типа (IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13). Однако в ряде случаев бронхиальная астма может развиваться не по Th2-зависимому механизму, а с участием Th1/Th17-клеток и характеризоваться инфильтрацией других провоспалительных клеток – нейтрофилов.

Нейтрофильное воспаление в легких может быть индуцировано такими триггерами, как инфекции респираторного тракта, табачный дым, ожирение и пр. Однако в ряде случаев даже в от-

существование вышеуказанных факторов может наблюдаться нейтрофилия респираторного тракта, поэтому в настоящее время нейтрофильную БА выделяют в отдельный фенотип на основе ряда клинических и патофизиологических особенностей.

Слабый ответ пациентов с нейтрофильной БА на стандартную терапию кортикостероидами обуславливает необходимость создания способов терапии данной патологии. К настоящему времени отсутствуют надежные и доступные способы лечения такой астмы, однако на основе новых знаний о биологии нейтрофилов (созревание, дифференциация и миграция) разраба-

тываются терапевтические подходы, которые могут быть успешны в будущем.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства высшего образования Российской Федерации (грант МД-1578.2019.4).

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

**Соблюдение этических норм.** Настоящая статья не содержит описания выполненных авторами исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- GINA Committee. Global Initiative for Asthma. (2020) Global strategy for asthma management and prevention: 2020 (URL: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-Appendix\\_final-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-Appendix_final-wms.pdf)).
- Soriano, J. B., Abajobir, A. A., Ábate, K. H., Abera, S. F., Agrawal, A. et al. (2017) Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015, *Lancet Respir. Med.*, **5**, 691–706, doi: 10.1016/S2213-2600(17)30293-X.
- Avdeev, S. N., Nenasheva, N. M., Zhudenkova, K. V., Petrakovskaya, V. A., and Izyumova, G. V. (2018) Prevalence, morbidity, phenotypes and other characteristics of severe bronchial asthma in Russian Federation, *Pulmonologiya*, **28**, 341–358, doi: 10.18093/0869-0189-2018-28-3-341-358.
- Moote, W., Kim, H., and Ellis, A. K. (2018) Allergen-specific immunotherapy, *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, **14**, 1–10, doi: 10.1186/s13223-018-0282-5.
- Pavlova, K. S., Kurbacheva, O. M., Galitskaya, M. A., and Smirnov, D. S. (2017) Actual conception of allergen-specific immunotherapy mechanisms, potential biomarkers of efficacy and ways of enhancement, *Russ. Allergol. J.*, **14**, 5–17.
- Corren, J., Lemanske, R. F., Hanania, N. A., Korenblat, P. E., Parsey, M. V., Arron, J. R., Harris, J. M., Scheerens, H., Wu, L. C., Su, Z., Mosesova, S., Eisner, M. D., Bohen, S. P., and Matthews, J. G. (2011) Lebrikizumab treatment in adults with asthma, *New Eng. J. Med.*, **365**, 1088–1098, doi: 10.1056/NEJMoa1106469.
- Boyman, O., Kaegi, C., Akdis, M., Baybek, S., Bossios, A., Chatzipetrou, A., Eiwegger, T., Firinu, D., Harr, T., Knol, E., Matucci, A., Palomares, O., Schmidt-Weber, C., Simon, H. U., Steiner, U. C., Vultaggio, A., Akdis, C. A., and Spertini, F. (2015) EAACI IG Biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders, *Allergy*, **70**, 727–754, doi: 10.1111/all.12616.
- Kuruvilla, M. E., Lee, F. E. H., and Lee, G. B. (2019) Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease, *Clin. Rev. Allergy Immunol.*, **56**, 219–233, doi: 10.1007/s12016-018-8712-1.
- Grayson, M. H., Feldman, S., Prince, B. T., Patel, P. J., Matsui, E. C., and Apter, A. J. (2018) Advances in asthma in 2017: Mechanisms, biologics, and genetics, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **142**, 1423–1436, doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.033.
- Wenzel, S. E. (2012) Asthma phenotypes: The evolution from clinical to molecular approaches, *Nat. Med.*, **18**, 716–725, doi: 10.1038/nm.2678.
- Miranda, C., Busacker, A., Balzar, S., Trudeau, J., and Wenzel, S. E. (2004) Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **113**, 101–108, doi: 10.1016/j.jaci.2003.10.041.
- Hirano, T., and Matsunaga, K. (2018) Late-onset asthma: current perspectives, *J. Asthma Allergy*, **11**, 19–27, doi: 10.2147/JAA.S125948.
- Aggarwal, B., Mulgirigama, A., and Berend, N. (2018) Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management, *Prim. Care Respir. Med.*, **28**, 1–8, doi: 10.1038/s41533-018-0098-2.
- Peters, U., Dixon, A. E., and Forno, E. (2018) Obesity and asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **141**, 1169–1179, doi: 10.1016/j.jaci.2018.02.004.
- Fitzpatrick, A. M., Teague, W. G., Meyers, D. A., Peters, S. P., Li, X., Li, H., Wenzel, S. E., Aujla, S., Castro, M., Bacharier, L. B., Gaston, B. M., Bleecker, E. R., and Moore, W. C. (2011) Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the national institutes of health/national heart, lung, and blood institute severe asthma research program, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **127**, 382–389, doi: 10.1016/j.jaci.2010.11.015.
- Moore, W. C., Meyers, D. A., Wenzel, S. E., Teague, W. G., Li, H. et al. (2010) Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the severe asthma research program, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **181**, 315–323, doi: 10.1164/rccm.200906-0896OC.
- Achuthan, A., Aslam, A. S. M., Nguyen, Q., Lam, P. Y., Fleetwood, A. J., Frye, A. T., Louis, C., Lee, M., Smith, J. E., Cook, A. D., Olshansky, M., Turner, S. J., and Hamilton, J. A. (2018) Glucocorticoids promote apoptosis of proinflammatory monocytes by inhibiting ERK activity article, *Cell Death Dis.*, **9**, 1–13, doi: 10.1038/s41419-018-0332-4.
- Maneechotesuwan, K., Yao, X., Ito, K., Jazrawi, E., Usmani, O. S., Adcock, I. M., and Barnes, P. J. (2009) Suppression of GATA-3 nuclear import and phosphorylation: a novel mechanism of corticosteroid action in allergic disease, *PLoS Med.*, **6**, 1–13, doi: 10.1371/journal.pmed.1000076.
- Jayaram, L., Pizzichini, M. M., Cook, R. J., Boulet, L. P., Lemière, C., Pizzichini, E., Cartier, A., Hussack, P., Goldsmith, C. H., Laviolette, M., Parneswaran, K., and Hargreave, F. E. (2006) Determining asthma treatment by monitoring sputum cell counts: effect on exacerbations, *Eur. Respir. J.*, **27**, 483–494, doi: 10.1183/09031936.06.00137704.

20. Woodruff, P. G., Modrek, B., Choy, D. F., Jia, G., Abbas, A. R., Ellwanger, A., Koth, L. L., Arron, J. R., and Fahy, J. V. (2009) T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **180**, 388-395, doi: 10.1164/rccm.200903-0392OC.
21. Van Veen, I. H., ten Brinke, A., Gauw, S. A., Sterk, P. J., Rabe, K. F., and Bel, E. H. (2009) Consistency of sputum eosinophilia in difficult-to-treat asthma: a 5-year follow-up study, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **124**, 615-617, doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.029.
22. Khaitov, M. R., Gaisina, A. R., Shilovskiy, I. P., Smirnov, V. V., Ramenskaia, G. V., Nikonova, A. A., and Khaitov, R. M. (2018) The role of interleukin-33 in pathogenesis of bronchial asthma. New experimental data, *Biochemistry (Moscow)*, **83**, 13-25, doi: 10.1134/S0006297918010029.
23. Hassani, M., and Koenderman, L. (2018) Immunological and hematological effects of IL-5( $\alpha$ )-targeted therapy: an overview, *Allergy*, **73**, 1979-1988, doi: 10.1111/all.13451.
24. Bartemes, K. R., Iijima, K., Kobayashi, T., Kephart, G. M., McKenzie, A. N., and Kita, H. (2012) IL-33-responsive lineage – CD25<sup>+</sup> CD44(hi) lymphoid cells mediate innate type 2 immunity and allergic inflammation in the lungs, *J. Immunol.*, **188**, 1503-1513, doi: 10.4049/jimmunol.1102832.
25. Druilhe, A., Létuvé, S., and Pretolani, M. (2003) Glucocorticoid-induced apoptosis in human eosinophils: mechanisms of action, *Apoptosis*, **8**, 481-495, doi: 10.1023/a:1025590308147.
26. Brinke, A. T., Zwinderman, A. H., Sterk, P. J., Rabe, K. F., and Bel, E. H. (2004) "Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma: effect of parenteral corticosteroids, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **170**, 601-605, doi: 10.1164/rccm.200404-440OC.
27. Doran, E., Cai, F., Holweg, C. T. J., Wong, K., Brumm, J., and Arron, J. R. (2017) Interleukin-13 in asthma and other eosinophilic disorders, *Front. Med.*, **4**, 1-14, doi: 10.3389/fmed.2017.00139.
28. Parker, J. M., Oh, C. K., LaForce, C., Miller, S. D., Pearlman, D. S., Le, C., Robbie, G. J., White, W. I., White, B., and Molfino, N. A. (2011) Safety profile and clinical activity of multiple subcutaneous doses of MEDI-528, a humanized anti-interleukin-9 monoclonal antibody, in two randomized phase 2a studies in subjects with asthma, *BMC Pulm. Med.*, **11**, 1-10, doi: 10.1186/1471-2466-11-14.
29. Saeki, M., Kaminuma, O., Nishimura, T., Kitamura, N., Mori, A., and Hiroi, T. (2016) Th9 cells elicit eosinophil-independent bronchial hyperresponsiveness in mice, *Allergol. Int.*, **65**, 24-29, doi: 10.1016/j.alit.2016.05.003.
30. Dixon, A. E., Pratley, R. E., Forgiione, P. M., Kaminsky, D. A., Whittaker-Leclair, L. A., Griffes, L. A., Garudathri, J., Raymond, D., Poynter, M. E., Bunn, J. Y., and Irvin, C. G. (2011) Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **128**, 508-515, doi: 10.1016/j.jaci.2011.06.009.
31. Moore, W. C., Hastie, A. T., Li, X., Li, H., Busse, W. W., Jarjour, N. N., Wenzel, S. E., Peters, S. P., Meyers, D. A., and Bleecker, E. R. (2014) Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **133**, 1557-1563, doi: 10.1016/j.jaci.2013.10.011.
32. Ray, A., and Kolls, J. K. (2017) Neutrophilic inflammation in asthma and association with disease severity, *Trends Immunol.*, **38**, 942-954, doi: 10.1016/j.it.2017.07.003.
33. Gao, J., and Wu, F. (2018) Association between fractional exhaled nitric oxide, sputum induction and peripheral blood eosinophil in uncontrolled asthma, *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, **14**, 1-9, doi: 10.1186/s13223-018-0248-7.
34. Scott, H. A., Gibson, P. G., Garg, M. L., and Wood, L. G. (2011) Airway inflammation is augmented by obesity and fatty acids in asthma, *Eur. Respir. J.*, **38**, 594-602, doi: 10.1183/09031936.00139810.
35. Kim, H. Y., Lee, H. J., Chang, Y. J., Pichavant, M., Shore, S. A., Fitzgerald, K. A., Iwakura, Y., Israel, E., Bolger, K., Faul, J., DeKruyff, R. H., and Umetsu, D. T. (2014) Interleukin-17-producing innate lymphoid cells and the NLRP3 inflammasome facilitate obesity-associated airway hyperreactivity, *Nat. Med.*, **20**, 54-61, doi: 10.1038/nm.3423.
36. Brown, G. D. (2011) Innate antifungal immunity: the key role of phagocytes, *Annu. Rev. Immunol.*, **29**, 1-21, doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101229.
37. Openshaw, P. J. M., Chiu, C., Culley, F. J., and Johansson, C. (2017) Protective and harmful immunity to RSV infection, *Annu. Rev. Immunol.*, **35**, 501-532, doi: 10.1146/annurev-immunol-051116-052206.
38. Simpson, J. L., Daly, J., Baines, K. J., Yang, I. A., Upham, J. W., Reynolds, P. N., Hodge, S., James, A. L., Hugenholtz, P., Willner, D., and Gibson, P. G. (2016) Airway dysbiosis: *Haemophilus influenzae* and *Tropheryma* in poorly controlled asthma, *Eur. Respir. J.*, **47**, 792-800, doi: 10.1183/13993003.00405-2015.
39. Polosa, R., and Thomson, N. C. (2013) Smoking and asthma: dangerous liaisons, *Eur. Respir. J.*, **41**, 716-725, doi: 10.1183/09031936.00073312.
40. Kato, T., Takeda, Y., Nakada, T., and Sendo, F. (1995) Inhibition by dexamethasone of human neutrophil apoptosis *in vitro*, *Nat. Immun.*, **14**, 198-208.
41. Gupta, S., Siddiqui, S., Haldar, P., Raj, J. V., Entwisle, J. J., Wardlaw, A. J., Bradding, P., Pavord, I. D., Green, R. H., and Brightling, C. E. (2009) Qualitative analysis of high-resolution CT scans in severe asthma, *Chest*, **136**, 1521-1528, doi: 10.1378/chest.09-0174.
42. Baines, K. J., Simpson, J. L., Wood, L. G., Scott, R. J., and Gibson, P. G. (2011) Transcriptional phenotypes of asthma defined by gene expression profiling of induced sputum samples, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **127**, 153-160, doi: 10.1016/j.jaci.2010.10.024.
43. Wu, W., Bleecker, E., Moore, W., Busse, W. W., Castro, M., Chung, K. F., Calhoun, W. J., Erzurum, S., Gaston, B., Israel, E., Curran-Everett, D., and Wenzel, S. E. (2014) Unsupervised phenotyping of severe asthma research program participants using expanded lung data, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **133**, 1280-1288, doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.042.
44. Raundhal, M., Morse, C., Khare, A., Oriss, T. B., Milosevic, J., Trudeau, J., Huff, R., Pilewski, J., Holguin, F., Kolls, J., Wenzel, S., Ray, P., and Ray, A. (2015) High IFN- $\gamma$  and low SLPI mark severe asthma in mice and humans, *J. Clin. Invest.*, **125**, 3037-3050, doi: 10.1172/JCI80911.
45. Liu, W., Liu, S., Verma, M., Zafar, I., Good, J. T., Rollins, D., Groshong, S., Gorska, M. M., Martin, R. J., and Alam, R. (2017) Mechanism of TH2/TH17-predominant and neutrophilic TH2/TH17-low subtypes of asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **139**, 1548-1558, doi: 10.1016/j.jaci.2016.08.032.
46. Gibson, P. G., Simpson, J. L., and Saltos, N. (2001) Heterogeneity of airway inflammation in persistent asthma: evidence of neutrophilic inflammation and increased sputum interleukin-8, *Chest*, **119**, 1329-1336, doi: 10.1378/chest.119.5.1329.
47. Pelletier, M., Maggi, L., Micheletti, A., Lazzeri, E., Tamassia, N., Costantini, C., Cosmi, L., Lunardi, C., Annunziato, F., Romagnani, S., and Cassatella, M. A. (2010) Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells, *Blood*, **115**, 335-343, doi: 10.1182/blood-2009-04-216085.

48. Nguyen, T. H., Maltby, S., Simpson, J. L., Eysers, F., Baines, K. J., Gibson, P. G., Foster, P. S., and Yang, M. (2016) TNF- $\alpha$  and macrophages are critical for respiratory syncytial virus-induced exacerbations in a mouse model of allergic airways disease, *J. Immunol.*, **196**, 3547-3558, doi: 10.4049/jimmunol.1502339.
49. Peters, M. C., McGrath, K. W., Hawkins, G. A., Hastie, A. T., Levy, B. D. et al. (2016) Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts, *Lancet Respir. Med.*, **4**, 574-584, doi: 10.1016/S2213-2600(16)30048-0.
50. Chu, D. K., Al-Garawi, A., Llop-Guevara, A., Pillai, R. A., Radford, K., Shen, P., Walker, T. D., Goncharova, S., Calhoun, W. J., Nair, P., and Jordana, M. (2015) Therapeutic potential of anti-IL-6 therapies for granulocytic airway inflammation in asthma, *Allergy Asthma Clin. Immunol.*, **11**, 1-6, doi: 10.1186/s13223-015-0081-1.
51. Duvall, M. G., Barnig, C., Cernadas, M., Ricklefs, I., Krishnamoorthy, N. et al. (2017) Natural killer cell-mediated inflammation resolution is disabled in severe asthma, *Sci. Immunol.*, **2**, 1-23, doi: 10.1126/sciimmunol.aam5446.
52. Geginat, J., Paroni, M., Maglie, S., Alfen, J. S., Kastirr, I., Gruarin, P., Simone, M. D., Pagani, M., and Abrignani, S. (2014) Plasticity of human CD4 T cell subsets, *Front. Immunol.*, **5**, 1-10, doi: 10.3389/fimmu.2014.00630.
53. Yoneyama, H., Narumi, S., Zhang, Y., Murai, M., Baggiolini, M., Lanzavecchia, A., Ichida, T., Asakura, H., and Matsushima, K. (2002) Pivotal role of dendritic cell-derived CXCL10 in the retention of T helper cell 1 lymphocytes in secondary lymph nodes, *J. Exp. Med.*, **195**, 1257-1266, doi: 10.1084/jem.20011983.
54. Ricciardolo, F. L. M., Sorbello, V., Folino, A., Gallo, F., Massaglia, G. M., Favatà, G., Conticello, S., Vallese, D., Gani, F., Malerba, M., Folkerts, G., Rolla, G., Profita, M., Mauad, T., Stefano, A. D., and Ciprandi, G. (2017) Identification of IL-17F/frequent exacerbator endotype in asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **140**, 395-406, doi: 10.1016/j.jaci.2016.10.034.
55. Agache, I., Ciobanu, C., Agache, C., and Anghel, M. (2010) Increased serum IL-17 is an independent risk factor for severe asthma, *Respir. Med.*, **104**, 1131-1137, doi: 10.1016/j.rmed.2010.02.018.
56. Bullens, D. M. A., Truyen, E., Coteur, L., Dilissen, E., Hellings, P. W., Dupont, L. J., and Ceuppens, J. L. (2006) IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir. Res.*, **7**, 1-9, doi: 10.1186/1465-9921-7-135.
57. Liang, S. C., Long, A. J., Bennett, F., Whitters, M. J., Karim, R., Collins, M., Goldman, S. J., Dunussi-Joannopoulos, K., Williams, C. M. M., Wright, J. F., and Fouser, L. A. (2007) An IL-17F/A heterodimer protein is produced by mouse Th17 cells and induces airway neutrophil recruitment, *J. Immunol.*, **179**, 7791-7799, doi: 10.4049/jimmunol.179.11.7791.
58. McKinley, L., Alcorn, J. F., Peterson, A., Dupont, R. B., Kapadia, S., Logar, A., Henry, A., Irvin, C. G., Piganelli, J. D., Ray, A., and Kolls, J. K. (2008) TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice, *J. Immunol.*, **181**, 4089-4097, doi: 10.4049/jimmunol.181.6.4089.
59. Willis, C. R., Siegel, L., Leith, A., Mohn, D., Escobar, S., Wannberg, S., Misura, K., Rickel, E., Rottman, J. B., Comeau, M. R., Sullivan, J. K., Metz, D. P., Tocker, J., and Budelsky, A. L. (2015) IL-17RA signaling in airway inflammation and bronchial hyperreactivity in allergic asthma, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **53**, 810-821, doi: 10.1165/rcmb.2015-0038OC.
60. Lajoie, S., Lewkowich, I. P., Suzuki, Y., Clark, J. R., Sproles, A. A., Dienger, K., Budelsky, A. L., and Wills-Karp, M. (2010) Complement-mediated regulation of the IL-17A axis is a central genetic determinant of the severity of experimental allergic asthma, *Nat. Immunol.*, **11**, 928-935, doi: 10.1038/ni.1926.
61. Torjusen, E., and Matsui, E. C. (2009) TH17 cells mediate steroid-resistant airway inflammation and airway hyperresponsiveness in mice, *Pediatrics*, **124**, 140, doi: 10.1542/peds.2009-1870DDD.
62. Malmhall, C., Bossios, A., Radinger, M., Sjostrand, M., Lu, Y., Lundback, B., and Lotvall, J. (2012) Immunophenotyping of circulating T helper cells argues for multiple functions and plasticity of T cells *in vivo* in humans – possible role in asthma, *PLoS One*, **7**, 1-11, doi: 10.1371/journal.pone.0040012.
63. Zou, X. L., Chen, Z. G., Zhang, T. T., Feng, D. Y., Li, H. T., and Yang, H. L. (2018) Th17/Treg homeostasis, but not Th1/Th2 homeostasis, is implicated in exacerbation of human bronchial asthma, *Ther. Clin. Risk. Manag.*, **14**, 1627-1636, doi: 10.2147/TCRM.S172262.
64. Norimoto, A., Hirose, K., Iwata, A., Tamachi, T., Yokota, M., Takahashi, K., Saijo, S., Iwakura, Y., and Nakajima, H. (2014) Dectin-2 promotes house dust mite-induced T helper type 2 and type 17 cell differentiation and allergic airway inflammation in mice, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **51**, 201-209, doi: 10.1165/rcmb.2013-0522OC.
65. Khare, A., Krishnamoorthy, N., Oriss, T. B., Fei, M., Ray, P., and Ray, A. (2013) Cutting edge: inhaled antigen upregulates retinaldehyde dehydrogenase in lung CD103<sup>+</sup> but not plasmacytoid dendritic cells to induce Foxp3 *de novo* in CD4<sup>+</sup> T cells and promote airway tolerance, *J. Immunol.*, **191**, 25-29, doi: 10.4049/jimmunol.1300193.
66. Chang, Y., Al-Alwan, L., Risse, P. A., Halayko, A. J., Martin, J. G., Bagloli, C. J., Eidelman, D. H., and Hamid, Q. (2012) Th17-associated cytokines promote human airway smooth muscle cell proliferation, *FASEB J.*, **26**, 5152-5160, doi: 10.1096/fj.12-208033.
67. Wang, Q., Li, H., Yao, Y., Xia, D., and Zhou, J. (2010) The overexpression of heparin-binding epidermal growth factor is responsible for Th17-Induced airway remodeling in an experimental asthma model, *J. Immunol.*, **185**, 834-841, doi: 10.4049/jimmunol.0901490.
68. Liu, D., Tan, Y., Bajinka, O., Wang, L., and Tang, Z. (2020) Th17/IL-17 axis regulated by airway microbes get involved in the development of asthma, *Curr. Allergy Asthma Rep.*, **20**, 1-9, doi: 10.1007/s11882-020-00903-x.
69. Kelley, N., Jeltama, D., Duan, Y., and He, Y. (2019) The NLRP3 inflammasome: An overview of mechanisms of activation and regulation, *Inter. J. Mol. Sci.*, **20**, 1-24, doi: 10.3390/ijms20133328.
70. Simpson, J. L., Phipps, S., Baines, K. J., Oreo, K. M., Gunawardhana, L., and Gibson, P. G. (2014) Elevated expression of the NLRP3 inflammasome in neutrophilic asthma, *Eur. Resp. J.*, **43**, 1067-1076, doi: 10.1183/09031936.00105013.
71. Doherty, T. A., and Broide, D. H. (2019) Airway innate lymphoid cells in the induction and regulation of allergy, *Aller. Intern.*, **68**, 9-16, doi: 10.1016/j.alit.2018.11.001.
72. Hekking, P. P., Loza, M. J., Pavlidis, S., de Meulder, B., Lefaudeux, D. et al. (2018) Pathway discovery using transcriptomic profiles in adult-onset severe asthma, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **141**, 1280-1290, doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.037.
73. Yagami, A., Orihara, K., Morita, H., Futamura, K., Hashimoto, N., Matsumoto, K., Saito, H., and Matsuda, A. (2010) IL-33 mediates inflammatory responses in human lung tissue cells, *J. Immunol.*, **185**, 5743-5750, doi: 10.4049/jimmunol.0903818.
74. Nauseef, W. M., and Borregaard, N. (2014) Neutrophils at work, *Nat. Immunol.*, **15**, 602-611, doi: 10.1038/ni.2921.

75. Liu, T., Wang, F. P., Wang, G., and Mao, H. (2017) Role of neutrophil extracellular traps in asthma and chronic obstructive pulmonary disease, *Chinese Med. J.*, **130**, 730-736, doi: 10.4103/0366-6999.201608.
76. Ogawa, H., Azuma, M., Tsunematsu, T., Morimoto, Y., Kondo, M., Tezuka, T., Nishioka, Y., and Tsuneyama, K. (2018) Neutrophils induce smooth muscle hyperplasia via neutrophil elastase-induced FGF-2 in a mouse model of asthma with mixed inflammation, *Clin. Exp. Allergy*, **48**, 1715-1725, doi: 10.1111/cea.13263.
77. Pillay, J., den Braber, I., Vrisekoop, N., Kwast, L. M., de Boer, R. J., Borghans, J. A. M., Tesselaar, K., and Koenderman, L. (2010) *In vivo* labeling with  $^2\text{H}_2\text{O}$  reveals a human neutrophil lifespan of 5.4 days, *Blood*, **116**, 625-627, doi: 10.1182/blood-2010-01-259028.
78. Silvestre-Roig, C., Fridlender, Z. G., Glogauer, M., and Scapini, P. (2019) Neutrophil diversity in health and disease, *Trends Immunol.*, **40**, 565-583, doi: 10.1016/j.it.2019.04.012.
79. Fites, J. S., Gui, M., Kernien, J. F., Negoro, P., Dagher, Z., Sykes, D. B., Nett, J. E., Mansour, M. K., and Klein, B. S. (2018) An unappreciated role for neutrophil-DC hybrids in immunity to invasive fungal infections, *PLoS Pathog.*, **14**, 1-32, doi: 10.1371/journal.ppat.1007073.
80. Pillay, J., Tak, T., Kamp, V. M., and Koenderman, L. (2013) Immune suppression by neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells: similarities and differences, *Cell. Mol. Life Sci.*, **70**, 3813-3827, doi: 10.1007/s00018-013-1286-4.
81. Cowan, D. C., Cowan, J. O., Palmay, R., Williamson, A., and Taylor, D. R. (2010) Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma, *Thorax*, **65**, 384-390, doi: 10.1136/thx.2009.126722.
82. Demarche, S., Schleich, F., Henket, M., Paulus, V., Louis, R., and Hees, T. V. (2018) Step-down of inhaled corticosteroids in non-eosinophilic asthma: a prospective trial in real life, *Clin. Exp. Allergy*, **48**, 525-535, doi: 10.1111/cea.13106.
83. Watz, H., Bock, D., Meyer, M., Schierhorn, K., Vollhardt, K., Woischwill, C., Pedersen, F., Kirsten, A., Beeh, K., Meyer-Sabellek, W., Magnussen, H., and Beier, J. (2013) Inhaled pan-selectin antagonist bimosiamose attenuates airway inflammation in COPD, *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **26**, 265-270, doi: 10.1016/j.pupt.2012.12.003.
84. Nair, P., Gaga, M., Zervas, E., Alagha, K., Hargreave, F. E., O'Byrne, P. M., Stryczak, P., Gann, L., Sadeh, J., and Chanez, P. (2012) Safety and efficacy of a CXCR2 antagonist in patients with severe asthma and sputum neutrophils: a randomized, placebo-controlled clinical trial, *Clin. Exp. Allergy*, **42**, 1097-1103, doi: 10.1111/j.1365-2222.2012.04014.x.
85. Leaker, B. R., Barnes, P. J., and O'Connor, B. (2013) Inhibition of LPS-induced airway neutrophilic inflammation in healthy volunteers with an oral CXCR2 antagonist, *Respir. Res.*, **14**, 1-9, doi: 10.1186/1465-9921-14-137.
86. O'Byrne, P. M., Metev, H., Puu, M., Richter, K., Keen, C., Uddin, M., Larsson, B., Cullberg, M., and Nair, P. (2016) Efficacy and safety of a CXCR2 antagonist, AZD5069, in patients with uncontrolled persistent asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet Respir. Med.*, **4**, 797-806, doi: 10.1016/S2213-2600(16)30227-2.
87. Wenzel, S. E., Barnes, P. J., Bleeker, E. R., Bousquet, J., Busse, W., Dahlén, S. E., Holgate, S. T., Meyers, D. A., Rabe, K. F., Antczak, A., Baker, J., Horvath, I., Mark, Z., Bernstein, D., Kerwin, E., Schlenker-Herceg, R., Lo, K. H., Watt, R., Barnathan, E. S., and Chanez, P. (2009) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of tumor necrosis factor- $\alpha$  blockade in severe persistent asthma, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **179**, 549-558, doi: 10.1164/rccm.200809-1512OC.
88. Morjaria, J. B., Chauhan, A. J., Babu, K. S., Polosa, R., Davies, D. E., and Holgate, S. T. (2008) The role of a soluble TNF $\alpha$  receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomised, placebo controlled trial, *Thorax*, **63**, 584-591, doi: 10.1136/thx.2007.086314.
89. Michel, O., Dinh, P. H. D., Doyen, V., and Corazza, F. (2014) Anti-TNF inhibits the Airways neutrophilic inflammation induced by inhaled endotoxin in human, *BMC Pharmacol. Toxicol.*, **15**, 1-10, doi: 10.1186/2050-6511-15-60.
90. Busse, W. W., Holgate, S., Kerwin, E., Chon, Y., Feng, J., Lin, J., and Lin, S. (2013) Randomized, double-blind, placebo-controlled study of Brodalumab, a human anti-IL-17 receptor monoclonal antibody, in moderate to severe asthma, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **188**, 1294-1302, doi: 10.1164/rccm.201212-2318OC.
91. NCT03299686 (2019) Study to assess the efficacy and safety of CJM112 in patients with inadequately controlled severe asthma.
92. Hernandez, M. L., Mills, K., Almond, M., Todoric, K., Aleman, M. M., Zhang, H., Zhou, H., and Peden, D. B. (2015) IL-1 receptor antagonist reduces endotoxin-induced airway inflammation in healthy volunteers, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **135**, 379-385, doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.039.
93. NCT02443298 (2018) Efficacy and safety of BI 655066/ABBV-066 (Risankizumab) in patients with severe persistent asthma.
94. Cahill, K. N., Katz, H. R., Cui, J., Lai, J., Kazani, S., Crosby-Thompson, A., Garofalo, D., Castro, M., Jarjour, N., DiMango, E., Erzurum, S., Trevor, J. L., Shenoy, K., Chinchilli, V. M., Wechsler, M. E., Laidlaw, T. M., Boyce, J. A., and Israel, E. (2017) KIT inhibition by imatinib in patients with severe refractory asthma, *N. Engl. J. Med.*, **376**, 1911-1920, doi: 10.1056/NEJMoal613125.
95. Simpson, J. L., Powell, H., Boyle, M. J., Scott, R. J., and Gibson, P. G. (2008) Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **177**, 148-155, doi: 10.1164/rccm.200707-1134OC.
96. Gibson, P. G., Yang, I. A., Upham, J. W., Reynolds, P. N., Hodge, S., James, A. L., Jenkins, C., Peters, M. J., Marks, G. B., Baraket, M., Powell, H., Taylor, S. L., Leong, L. E. X., Rogers, G. B., and Simpson, J. L. (2017) Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet*, **390**, 659-668, doi: 10.1016/S0140-6736(17)31281-3.
97. Bardin, P., Kannies, F., Gauvreau, G., Bredenbröker, D., and Rabe, K. F. (2015) Roflumilast for asthma: efficacy findings in mechanism of action studies, *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **35**, 4-10, doi: 10.1016/j.pupt.2015.08.006.
98. Meltzer, E. O., Chervinsky, P., Busse, W., Ohta, K., Bardin, P., Bredenbröker, D., and Bateman, E. D. (2015) Roflumilast for asthma: efficacy findings in placebo-controlled studies, *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **35**, 20-27, doi: 10.1016/j.pupt.2015.10.006.
99. Bateman, E. D., Bousquet, J., Aubier, M., Bredenbröker, D., and O'Byrne, P. M. (2015) Roflumilast for asthma: efficacy findings in non-placebo-controlled comparator and dosing studies, *Pulm. Pharmacol. Ther.*, **35**, 11-19, doi: 10.1016/j.pupt.2015.10.002.
100. Rabe, K. F., Calverley, P. M. A., Martinez, F. J., and Fabbri, L. M. (2017) Effect of roflumilast in patients with severe COPD and a history of hospitalisation, *Eur. Resp. J.*, **50**, 1-4, doi: 10.1183/13993003.00158-2017.



**MODERN VIEW ON THE MOLECULAR MECHANISMS  
OF NEUTROPHILIC BRONCHIAL ASTHMA  
AND PROSPECTS OF ITS THERAPY**

**Review**

**I. P. Shilovskiy\*, A. A. Nikolskii, O. M. Kurbacheva, and M. R. Khaitov**

*National Research Center – Institute of Immunology of Federal Medico-Biological Agency,  
115522 Moscow, Russia; E-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru*

Received March 25, 2020

Revised June 10, 2020

Accepted June 27, 2020

For a long time asthma was commonly considered as a homogeneous disease. However, recent studies provide increasing evidence of its heterogeneity and existence of different phenotypes of the disease. Currently, classification of asthma into several phenotypes is based on clinical and physiological features, anamnesis, and response to therapy. This review describes five most frequently identified asthma phenotypes. Neutrophilic asthma (NA) deserves special attention, since neutrophilic inflammation of the lungs is closely associated with severity of the disease and with the resistance to conventional corticosteroid therapy. This review focuses on molecular mechanisms of neutrophilic asthma pathogenesis and on the role of Th1- and Th17-cells in the development of this type of asthma. In addition, this review presents current knowledge of biology of neutrophils. It has been established that human neutrophils are represented by at least three subpopulations with different biological functions. Therefore, total elimination of neutrophils from the lungs can result in negative consequences. Based on the new knowledge of NA pathogenesis and biology of neutrophils, the review summarizes current approaches for treatment of neutrophilic asthma and suggests new promising ways to treat this type of asthma that could be developed in future.

*Keywords:* bronchial asthma phenotypes, Th17-cells, neutrophil