Респираторные вирусы и бактерии, антитела и цитокины у больных с фенотипом "бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких"

Т.П.Оспельникова¹, О.В.Морозова², Е.И.Исаева², Г.Л.Осипова³, Л.В.Колодяжная¹, Е.Н.Притчина²,
М.Ю.Смирнова³, С.А.Андреева¹, В.Н.Панкратова¹, Ф.И.Ершов¹, А.Г.Чучалин³

1 – ФГБУ "Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18;

2 – ФГБУ "Научно-исследовательский институт вирусологии им. Д.И.Ивановского" Минздрава России: 123098, Москва, ул. Гамалеи, 16;

3 – ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Целью работы явился анализ респираторных вирусов и цитокинов в индуцированной мокроте больных с фенотипом "бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)" вне обострения и антигенов *Mycoplasma pneumoniae* и антител к микоплазмам и хламидиям в сыворотке крови. В образцах индуцированной мокроты у пациентов с фенотипом "БА + ХОБЛ" выявлены респираторные вирусы (риновирусы группы А, респираторно-синцитиальный вирус и аденовирус), в крови – антигены микоплазм и / или антитела к *M. pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae*. Респираторные инфекции были ассоциированы с дисбалансом интерферонов (IFN) 1–3-го типов и противовирусного белка МхА. При отсутствии экспрессии гена IFN- β в 58,3 % образцов детектировались РНК IFN- α и в 42,9 % – РНК IFN- λ . Показан дефицит функциональной активности IFN- α и - γ .

Ключевые слова: фенотип "бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких"; риновирусы; респираторно-синцитиальный вирус; аденовирус; микоплазмы; хламидии; интерферон 1–3-го типов; белок МхА; обратная транскрипция с полимеразной цепной реакцией в реальном времени; агрегатгемагглютинация; иммуноферментный анализ.

Respiratory viruses and bacteria, antibodies and cytokines in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease phenotype

T.P.Ospel'nikova¹, O.V.Morozova², E.I.Isaeva², G.L.Osipova³, L.V.Kolodyazhnaya¹, E.N.Pritchina², M.Yu.Smirnova³,
S.A.Andreeva¹, V.N.Pankratova¹, F.I.Ershov¹, A.G.Chuchalin³

1 – Federal Institution "N.F.Gamaleya Research Institute", Healthcare Ministry of Russia; Moscow, Russia;

2 – Federal Institution "D.I.Ivanovskiy Research Institute", Healthcare Ministry of Russia; Moscow, Russia;

3 – Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency; Moscow, Russia

Summary

The aim of the study was to analyze respiratory viruses and cytokines in induced sputum samples, serum *Mycoplasma pneumoniae* antigens and anti-*Mycoplasma* and anti-*Chlamydia* antibodies in stable patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) phenotype. *Methods*. RNAs of rhinovirus, respiratory syncytial virus, metapneumovirus, types 1, 2, 3, and 4 influenza viruses, coronaviruses OC43, E229, NL63, and HKU1; DNA of group B, C and E adenoviruses and bocavirus were detected by real-time PCR with hybridization and fluorescent detection. Serum IgG, IgM and IgA antibodies against *C. pneumoniae* were detected with indirect microimmunofluorescence assay. *Mycoplasma pneumoniae* antigens were detected with aggregate hemagglutination method. *Results*. In patients with asthma plus COPD phenotype, three respiratory viruses were detected in sputum, such as rhinovirus, respiratory syncytial virus and adenovirus; antigens of and / or antibodies against *M. pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* were also detected in blood sera. The respiratory infections were associated with imbalanced ratio of interferon types I, II, III and MxA antiviral protein. In patients with no expression of IFN β gene, IFN α RNA was detected in 58.3% of samples and IFN λ RNA was detected in 42.9 % of samples. Decreased functional activities of IFN α and IFN γ were found.

Key words: phenotype, bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rhinoviruses, respiratory syncytial virus, adenovirus, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, interferon, MxA protein, reverse transcription with real-time PCR, aggregate hemagglutination, ELISA.

Бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – распространенные хронические заболевания, их доля составляет 15–25 % обструктивных заболеваний дыхательных путей [1, 2]. БА и ХОБЛ являются гетерогенными заболеваниями легких с различными фенотипами [1, 3]. В работе М.Миравиллес и J.J.Soler-Cataluña *et al.* выделен и доказан фенотип "БА + ХОБЛ", для которого характерны более тяжелые формы с высокой частотой обостре-

рений по сравнению с изолированными заболеваниями БА и ХОБЛ [4].

Одним из факторов возникновения и обострения фенотипа "БА + ХОБЛ" могут быть респираторные вирусные и бактериальные инфекции, которые вызывают воспаление и дисбаланс цитокинов, что может приводить к аллергизации организма и последующему развитию БА [5, 6]. Целью данной работы явился анализ содержания респираторных вирусов

и цитокинов в мокроте больных с фенотипом "БА + ХОБЛ", а также антигенов *Mycoplasma pneumoniae* и антител к микоплазмам и хламидиям в сыворотке крови.

Материалы и методы

Проведено обследование пациентов ($n = 28$; средний возраст — $57,22 \pm 10,50$ года) с фенотипом "БА + ХОБЛ" вне обострения; длительность заболевания составила > 10 лет. На основании клинической картины заболевания, показателей функции внешнего дыхания (ФВД) и объема терапии определялась тяжесть течения заболевания по GINA (2006) и GOLD (2008). Независимо от тяжести БА больным с фенотипом "БА + ХОБЛ" в качестве базисной терапии назначалась комбинация ингаляционных глюкокортикостероидов и длительно действующих β_2 -агонистов. Исследование ФВД проводилось в ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; спирография — посредством анализа кривой поток—объем на спироанализаторе *Pneumoscreen* (Erich Jaeger, Германия).

Детекция РНК вирусов, вызывающих острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)

Из 50 мкл индуцированной мокроты у пациентов с фенотипом "БА + ХОБЛ" выделялись суммарные нуклеиновые кислоты с применением набора "Проба-НК" ("ДНК-технология", Россия). Обратная транскрипция проводилась с применением набора *Reverta-L* ("АмплиСенс", Россия). Затем при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ) с использованием наборов "ОРВИ-АмплиСенс" ("АмплиСенс", Россия) и амплификаторов с детекцией флуоресценции ДТ-48 (производства "ДНК-технология", Россия) и *Rotor Gene6000* (CorbettResearch, Австралия) определялись РНК риновирусов, респираторно-синцитиального вируса, метапневмовируса, вирусов парагриппа 1–4-го типов, коронавирусов видов OC43, E229, NL63, HKU1, ДНК аденовирусов групп В, С и Е и бокавируса.

Детекция антител к *Chlamydia pneumoniae*

Антитела классов иммуноглобулинов (Ig) G, IgM и IgA к *C. pneumoniae* в сыворотке крови выявлялись с помощью реакции непрямой микроиммунофлуоресценции. Титры специфических антител к *C. pneumoniae* классов IgG $\geq 1 : 64$ и IgA $\geq 1 : 8$ либо IgM $\geq 1 : 8$; титры IgG $\geq 1 : 128$ при отсутствии IgA и IgM считались диагностическими [7]. Для исключения перекрестных реакций между видами хламидий также определялись антитела к *C. trachomatis*.

Анализ антигенов и специфических антител к *M. pneumoniae*

Антигены к *M. pneumoniae* определялись методом агрегатгемагглютинации с эритроцитами человека (группа 0 (1), резус-отрицательные) после обработки глутаровым альдегидом, сенсibilизированными

антителами кролика к микоплазмам. Диагностически значимыми являлись титры антигенов микоплазм $\geq 1 : 8$. С помощью реакции пассивной гемагглютинации определялись титры антител к *M. pneumoniae* в сыворотке крови. Диагностическое значение имеет титр $\geq 1 : 32$ [8].

Определение IFN-статуса

Показатели IFN-статуса у больных определялись биологическим методом с использованием диплоидной культуры клеток фибробластов человека: циркулирующий (сывороточный) IFN; уровень продукции IFN- α лейкоцитами при индукции их вирусом Ньюкасла (штамм Канзас) *in vitro*; уровень продукции IFN- γ лейкоцитами при индукции их митогеном-фитогемагглютинином (РНА Р) (*Difco*, США) в дозе 10 мкг / мл *in vitro*; уровень продукции спонтанного IFN в реакции *in vitro* [9]. Тест-вирусом реакции служил вирус энцефаломиокардита мышей. За титр IFN (ед. / мл) принималась величина, обратная его разведению, обеспечивающая защиту 50 % клеток монослоя от цитопатического действия тест-вируса.

Определение цитокинов

После выделения нуклеиновых кислот из 50 мкл образцов мокроты РНК противовирусного белка МхА, РНК IFN 1-го (IFN- α / β) и 3-го (IFN- λ) типов детектировались методом обратной транскрипции с использованием набора *Reverta-L* ("АмплиСенс", Россия) с последующей ОТ-ПЦР-РВ со специфическими праймерами и флуоресцентными зондами, выбранными на основании множественного выравнивания нуклеотидных последовательностей мРНК указанных цитокинов из базы *GenBank* с использованием программного обеспечения *VectorNTI*, *DNAStar* и анализа выбранных праймеров с применением комплекса программ.

Количественное определение спектров цитокинов — интерлейкинов (IL)-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IFN- α , IFN- γ , фактора некроза опухоли- α (TNF- α) проводилось в индуцированной мокроте методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов производства ЗАО "Вектор-Бест" (Россия) и трансформирующего ростового фактора- β_1 (TGF- β_1) (*Bender MedSystems*, Австрия) согласно прилагаемой инструкции.

Статистический анализ проводился с использованием критерия Стьюдента [10].

Результаты и обсуждение

Клинико-функциональная характеристика больных представлена в табл. 1. Оценивались лучшие из 3 попыток показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁).

У всех обследованных пациентов с фенотипом "БА + ХОБЛ" зарегистрированы случаи заболевания ОРВИ не реже 3 раз в год, что может свидетельствовать как о персистентных инфекциях, так и об иммунодефицитах. У 70 % пациентов ОРВИ протекали с явлениями бронхоспазма. Среди респираторных

Таблица 1
Клинико-функциональная характеристика больных БА + ХОБЛ

Степень тяжести	Пол		Возраст, годы	ОФВ ₁ , %допж.	ОФВ ₁ / ФЖЕЛ	ITGF, %допж.	ЖЕЛ, %допж.	ООЛ, %допж.	DL _{CO} C / VA
	муж.	жен.	<i>M ± m</i>	<i>M ± m</i>	<i>M ± m</i>	<i>M ± m</i>	<i>M ± m</i>	<i>M ± m</i>	<i>M ± m</i>
Средняя	11	10	57,32 ± 11,55	63,79 ± 25,07	63,8 ± 26,3	135,60 ± 34,22	89,75 ± 25,25	184,40 ± 55,16	81,23 ± 15,85
Тяжелая	6	1	59,14 ± 5,84	46,83 ± 17,36	53,8 ± 11,3	146,50 ± 41,96	69,20 ± 17,12	198,80 ± 48,16	88,25 ± 17,37

Примечание: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОФВ₁ / ФЖЕЛ – индекс Тиффно (маркер воспаления); ITGF – бодиплетизмография; ЖЕЛ – жизненная емкость легких; ООЛ – остаточный объем легких; DL_{CO} C / VA – диффузная способность легких – степень прохождения кислорода через альвеоларно-капиллярную мембрану.

вирусов (табл. 2) наиболее часто детектировались риновирусы (28,6 ± 8,7 % образцов мокроты больных), способствующие осложнениям БА [11, 12]. Известно, что рецепторами для риновирусов А являются молекулы ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*), для генов которых показана повышенная экспрессия у больных БА, что, возможно, является одной из причин повышенной частоты ассоциации риновирусных инфекций с БА [13, 14]. Единичные геном-эквиваленты респираторно-синцитиального вируса в реакционной смеси в форме смешанной инфекции с риновирусом и микоплазмами были детектированы только у 1 из 28 (3,6 ± 3,6 %) обследованных, что способствовало утяжелению степени заболевания БА и ХОБЛ. Аденовирус (10⁵ копий в 1 мл мокроты) в форме моноинфекции детектирован также у 1 из 28 пациентов (3,6 ± 3,6 %) со средней степенью тяжести заболевания. Показано, что респираторно-синцитиальный вирус и аденовирус оказывают наибольшее сенсibilизирующее действие, вызывая длительный и стойкий реактивный ответ [15]. Другие возбудители острых респираторных вирусных инфекций (вирусы парагриппа 1–4-го типов, коронавирусы видов OC43, E229, NL63, HKUI, метапневмовирус, бокавирус) человека в образцах мокроты не обнаружены. Следует отметить наличие персистирующей герпес-вирусной инфекции в анамнезе у 53 % больных.

Помимо респираторных вирусов, в 20 (71,4 ± 8,7 %) из 28 образцов крови больных выявлены антигены *M. pneumoniae* с детекцией специфичных анти-

тел в 4 (14,3 ± 6,7 %) образцах сыворотки крови. При статистически достоверных ($p < 0,001$) различиях частоты детекции антигенов микоплазм и антител к ним предполагается персистенция микоплазм в отсутствие специфических Ig. Антитела к *C. pneumoniae* обнаружены у 5 (17,9 ± 7,4 %) из 28 пациентов, что соответствовало снижению частоты детекции антител к микоплазмам. Следует отметить, что у 8 (28,6 ± 8,7 %) из 28 пациентов обнаружены смешанные инфекции: вирусно-микоплазменная ($n = 5$) и вирусно-микоплазменно-хламидийная ($n = 3$). Повышение частоты детекции возбудителей ОРВИ и особенно риновирусов в мокроте у больных с фенотипом "БА + ХОБЛ" и высокая частота заболеваемости респираторными заболеваниями могут быть обусловлены как нарушениями в системе врожденной резистентности (дефицит IFN), так и отсутствием специфических антител [16–18].

Определение цитокинов проводилось методом ОТ-ПЦР-РВ в образцах мокроты пациентов с фенотипом "БА + ХОБЛ" (рис. 1а–д). В 58,3 % образцов детектировались РНК IFN- α (10³–10⁶ копий РНК в 1 мл мокроты (см. рис. 1а, д) и в 42,9 % – РНК IFN- λ (10⁶–10⁹ молекул РНК в 1 мл мокроты (см. рис. 1в, д)), но не выявлена экспрессия гена IFN- β (см. рис. 1б, д) [19]. РНК противовирусного белка МхА выявлялись в 28,6 ± 8,7 % образцов (10¹–10² копий РНК в 1 мл мокроты (см. рис. 1г, д)), чем могла определяться устойчивость к вирусу гриппа и некоторым вирусам с одноцепочечной геномной РНК отрицательной полярности, включая респираторно-синцитиальный вирус [20].

Методом ИФА в 100 % образцов мокроты выявлены провоспалительные цитокины IL-8, IFN- γ и IL-1 β , участвующие в патогенезе БА и ХОБЛ (табл. 3). Также следует отметить, что у 41–44 % больных выявляются цитокины IL-6, IFN- α , IL-4

Таблица 2
Детекция РНК респираторных вирусов в образцах индуцированной мокроты у больных БА + ХОБЛ методом ОТ-ПЦР-РВ

Вирус	Частота детекции у больных БА + ХОБЛ, % ± m %	Пороговые циклы (вирусные нагрузки)
Риновирусы	28,6 ± 8,7	15,86–36,10 (10 ³ –10 ⁹ копий в 1 мл мокроты)
Респираторно-синцитиальный вирус	3,6 ± 3,6	45 (10 ² копий в 1 мл мокроты)
Аденовирусы групп В, С и Е	3,6 ± 3,6	30 (10 ⁵ копий в 1 мл мокроты)
Вирусы парагриппа 1–4-го типов	0	–
Коронавирусы видов		
OC43, E229, NL63, HKUI	0	–
Метапневмовирус	0	–
Бокавирус	0	–

Таблица 3
Уровень цитокинов в мокроте у больных БА + ХОБЛ

Цитокин	Среднее значение, пг / мл	Медиана и межквартильный размах 25–75 %, пг / мл
IL-8	2846 ± 3458	1276 (95; 11058)
IFN- γ	125,00 ± 63,25	138 (12; 207)
IL-1 β	223,6 ± 379,1	91 (1; 1765)
IL-6	80,5 ± 195,0	0 (0; 771)
IFN- α	77,7 ± 153,0	0 (0; 540)
IL-4	64,84 ± 114,00	0 (0; 420)
TGF- β ₁	190,4 ± 300,0	0 (0; 866)
TNF- α	6,71 ± 25,16	0 (0; 123)

и TGF- β_1 , последний из которых способствует фиброзным процессам, у 11 % – TNF- α .

Помимо дисбаланса экспрессии генов и продукции белков цитокинов, у больных с фенотипом "БА + ХОБЛ" выявлен обусловленный снижением функциональной способности лейкоцитов крови дефицит IFN- α ($14,10 \pm 72,66$ ед. / мл) и IFN- γ ($11,70 \pm 4,56$ ед. / мл) по сравнению со здоровыми добровольцами ($388,60 \pm 75,87$ и $50,29 \pm 8,36$ ед. / мл) соответственно ($p \leq 0,05$) (рис. 2). Известно, что при недостатке IFN возможна хронизация внутриклеточных инфекций [9, 21–23].

Заключение

Таким образом, у больных с фенотипом "БА + ХОБЛ" имеется выраженная функциональная недостаточность системы IFN, которая проявляется дефицитом продукции IFN- α и - γ лейкоцитами крови в соответствии с дефицитом экспрессии генов IFN- β (1-го типа) и IFN- λ (3-го типа). У больных БА + ХОБЛ на фоне дисбаланса цитокинов выявлены вирусные (риновирус, респираторно-синцитиальный вирус,

аденовирус) и бактериальные (микоплазмы, хламидии) возбудители инфекции. При своевременном выявлении инфекционных агентов и усилении врожденного иммунитета терапия пациентов с таким фенотипом корректируется, следовательно, предотвращается обострение и увеличивается время ремиссии.

Литература

- Postma D.S., Reddel H.K., ten Hacken N.H., van den Berge M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences. *Clin. Chest Med.* 2014; 35 (1): 143–156.
- Louie S., Zeki A.A., Schivo M. et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2013; 6 (2): 197–219.
- Nakawah M.O., Hawkins C., Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *J. Am. Board Fam. Med.* 2013; 26 (4): 470–477.
- Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M. et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Aten. Primaria.* 2012; 44: 425–437.
- Mallia P., Footitt J., Sotero R. et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and secondary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (11): 1117–1124.
- Seemungal T., Harber-Owen R., Bhowmik A. et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (9): 1618–1623.
- Warg S.P., Grayston J.T. Immunological relationship between genital TRIC, lymphogranulomavenerum and related organisms in a new microtiter indirect immunofluorescence test. *Am. J. Ophthalmol.* 1970; 70 (3): 367–374.
- Лабинская А.С., Блинкова Л.П., Ещина А.С. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований. М.: Медицина; 2005; 432–461.
- Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии. М.: Медицина; 1996: 147–155.

Рис. 2. Функциональная способность лейкоцитов крови у больных БА + ХОБЛ к продукции IFN- α и - γ ($p \leq 0,05$): по оси абсцисс: а – IFN- α ; б – IFN- γ ; по оси ординат: значения продукции, ед. / мл
Примечание: Голубые столбцы – продукция IFN клетками практически здоровых добровольцев; Красные столбцы – продукция IFN клетками больных БА + ХОБЛ.

10. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа; 1980.
11. Johnston S. Experimental models of rhinovirus-induced exacerbations of asthma: where to know? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1145–1146.
12. Juntti H., Kokkonen J., Dunder T. et al. Association of an early respiratory syncytial virus infection and atopic allergy. *Allergy.* 2003; 58: 878–884.
13. Iikura K., Katsunuma T., Saika S. et al. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011; 155 (Suppl. 1): 27–33.
14. Message S.D., Johnston S.L. Host defense function of the airway epithelium in health and disease: clinical background. *J. Leukocyte Biol.* 2004; 75: 5–17.
15. Message S.D., Johnston S.L. Viruses in asthma. *Br. Med. Bull.* 2002; 61: 29–43.
16. Forster S. Interferon signatures in immune disorders and disease. *Immunol. Cell. Biol.* 2012; 90 (5): 520–527.
17. Mangan N.E., Fung K.Y. Type I interferons in regulation of mucosal immunity. *Immunol. Cell. Biol.* 2012; 90 (5): 510–519.
18. de Weerd N.A., Nguyen T. The interferons and their receptors – distribution and regulation. *Immunol. Cell. Biol.* 2012; 90 (5): 483–491.
19. Gallagher G., Megjugorac N.J., Yu R.Y. et al. The lambda interferons: guardians of the immune-epithelial interface and the T-helper 2 response. *J. Interferon Cytokine Res.* 2010; 30 (8): 603–615.
20. Haller O., Kochs G. Human MxA protein: an interferon-induced dynamin-like GTPase with broad antiviral activity. *J. Interferon Cytokine Res.* 2011; 31 (1): 79–87.
21. Cakebread J.A., Xu Y., Grainge C. et al. Exogenous IFN- β has antiviral and anti-inflammatory properties in primary bronchial epithelial cells from asthmatic subjects exposed to rhinovirus. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (5): 1148–1154.
22. Оспельникова Т.П., Конищева А.В., Мазурина С.А. и др. Оценка системы интерферона и основных цитокинов у больных бронхиальной астмой. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2012; 1: 35–41.
23. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V. et al. Role of deficient type III interferon- α production in asthma exacerbations. *Nat. Med.* 2006; 12: 1023–1026.
- ary bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186 (11): 1117–1124.
6. Seemungal T., Harber-Owen R., Bhowmik A. et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164 (9): 1618–1623.
7. Warg S.P., Grayston J.T. Immunological relationship between genital TRIC, lymphogranulomavenerum and related organisms in a new microtiter indirect immunofluorescence test. *Am. J. Ophthalmol.* 1970; 70 (3): 367–374.
8. Labinskaya A.S., Blinkova L.P., Eshchina A.S. Special Microbiology and Microbiological Research Technique. *Moscow: Meditsina;* 2005: 432–461 (in Russian).
9. Ershov F.I. Interferon in Healthy and Disease. *Moscow: Meditsina;* 1996: 147–155 (in Russian).
10. Lakin G.F. Biometrics. *Moscow: Vysshaya shkola;* 1980 (in Russian).
11. Johnston S. Experimental models of rhinovirus-induced exacerbations of asthma: where to know? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168: 1145–1146.
12. Juntti H., Kokkonen J., Dunder T. et al. Association of an early respiratory syncytial virus infection and atopic allergy. *Allergy.* 2003; 58: 878–884.
13. Iikura K., Katsunuma T., Saika S. et al. Peripheral blood mononuclear cells from patients with bronchial asthma show impaired innate immune responses to rhinovirus in vitro. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2011; 155 (Suppl. 1): 27–33.
14. Message S.D., Johnston S.L. Host defense function of the airway epithelium in health and disease: clinical background. *J. Leukocyte Biol.* 2004; 75: 5–17.
15. Message S.D., Johnston S.L. Viruses in asthma. *Br. Med. Bull.* 2002; 61: 29–43.
16. Forster S. Interferon signatures in immune disorders and disease. *Immunol. Cell. Biol.* 2012; 90 (5): 520–527.
17. Mangan N.E., Fung K.Y. Type I interferons in regulation of mucosal immunity. *Immunol. Cell. Biol.* 2012; 90 (5): 510–519.
18. de Weerd N.A., Nguyen T. The interferons and their receptors – distribution and regulation. *Immunol. Cell. Biol.* 2012; 90 (5): 483–491.
19. Gallagher G., Megjugorac N.J., Yu R.Y. et al. The lambda interferons: guardians of the immune-epithelial interface and the T-helper 2 response. *J. Interferon Cytokine Res.* 2010; 30 (8): 603–615.
20. Haller O., Kochs G. Human MxA protein: an interferon-induced dynamin-like GTPase with broad antiviral activity. *J. Interferon Cytokine Res.* 2011; 31 (1): 79–87.
21. Cakebread J.A., Xu Y., Grainge C. et al. Exogenous IFN- β has antiviral and anti-inflammatory properties in primary bronchial epithelial cells from asthmatic subjects exposed to rhinovirus. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 127 (5): 1148–1154.
22. Ospel'nikova T.P., Konishcheva A.V., Mazurina S.A. et al. Assessment of interferon and main cytokines in patients with bronchial asthma. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2012; 1: 35–41 (in Russian).
23. Contoli M., Message S.D., Laza-Stanca V. et al. Role of deficient type III interferon- α production in asthma exacerbations. *Nat. Med.* 2006; 12: 1023–1026.

Поступила 19.06.14

УДК [616.248-06:616.24-036.12]-092

References

1. Postma D.S., Reddel H.K., ten Hacken N.H., van den Berge M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: similarities and differences. *Clin. Chest Med.* 2014; 35 (1): 143–156.
2. Louie S., Zeki A.A., Schivo M. et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2013; 6 (2): 197–219.
3. Nakawah M.O., Hawkins C., Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *J. Am. Board Fam. Med.* 2013; 26 (4): 470–477.
4. Miravittles M., Soler-Cataluna J.J., Calle M., et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. *Aten. Primaria.* 2012; 44: 425–437.
5. Mallia P., Footitt J., Sotero R. et al. Rhinovirus infection induces degradation of antimicrobial peptides and second-

Received June 19, 2014

UDC [616.248-06:616.24-036.12]-092

Информация об авторах

Оспельникова Татьяна Петровна – к. м. н., ст. научный сотрудник лаборатории интерферонотенеза ФГБУ "НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-55-82; e-mail: ospelnikovat@mail.ru
Морозова Ольга Владимировна – д. б. н., вед. научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУ "НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского" Минздрава России; тел.: (499) 190-30-50; e-mail: omorozova2010@gmail.com

Исаева Елена Ивановна – к. б. н., вед. научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУ "НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского" Минздрава России; тел.: (499) 190-30-50; e-mail: immunol.lab@mail.ru
Осипова Галина Леонидовна – д. м. н., вед. научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (499) 780-08-14; e-mail: osipovagi@mail.ru
Колодяжная Лариса Васильевна – лаборант-исследователь лаборатории интерферонотенеза ФГБУ "НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-55-82; e-mail: ospelnikovat@mail.ru
Притчина Елизавета Николаевна – мл. научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУ "НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского" Минздрава России; тел.: (499) 190-30-50; e-mail: liza666@mail.ru

Смирнова Мария Юрьевна – аспирант ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (499) 780-08-14; e-mail: smirnovamju@yandex.ru
Андреева Светлана Александровна – мл. научный сотрудник лаборатории интерферонотенеза ФГБУ "НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-55-82; e-mail: ospelnikovat@mail.ru

Панкратова Валентина Николаевна – к. б. н., ст. научный сотрудник лаборатории медиаторов и эффекторов клеточного иммунитета ФГБУ "НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-55-82; e-mail: ospelnikovat@mail.ru

Ершов Феликс Иванович – д. м. н., профессор, академик РАН, руководитель лаборатории интерферонотенеза ФГБУ "НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи" Минздрава России; тел.: (499) 193-55-82; e-mail: felixershov@gmail.com

Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru