



## Изменение хемотаксиса моноцитов и лимфоцитов крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием будесонида и азитромицина

А. Г. Кадушкин, А. Д. Таганович, Т. С. Колесникова, Е. В. Ходосовская

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Беларусь*

### Резюме

**Цель исследования.** Оценить способность комбинации будесонида и азитромицина влиять на миграцию моноцитов и лимфоцитов крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

**Материалы и методы.** Мононуклеарные клетки периферической крови пациентов с ХОБЛ ( $n = 8$ ) инкубировали с глюкокортикоидом будесонидом (10 нМ), макролидным антибиотиком азитромицином (10 мкг/мл) или их комбинацией, после чего переносили в миграционные планшеты, содержащие хемокины RANTES (CCL5, 10 нМ) или IP-10 (CXCL10, 10 нМ). Клетки, мигрировавшие в нижнюю камеру планшета, собирали, окрашивали моноклональными антителами к CD3, CD14, CD19, CD45 и подсчитывали на проточном цитометре.

**Результаты.** Азитромицин самостоятельно и в сочетании с будесонидом подавлял миграцию Т-лимфоцитов и В-клеток крови и ускорял перемещение моноцитов крови к RANTES и IP-10. Комбинация азитромицина и будесонида обладала более супрессирующим действием на хемотаксис Т- и В-лимфоцитов крови к RANTES и IP-10, чем один будесонид. Сочетание азитромицина и будесонида оказывало действие, схожее с влиянием одного азитромицина, на миграцию Т- и В-лимфоцитов, а также моноцитов крови пациентов с ХОБЛ.

**Заключение.** Результаты исследования демонстрируют способность азитромицина самостоятельно модулировать хемотаксис моноцитов и лимфоцитов периферической крови пациентов с ХОБЛ и отсутствие преимуществ его комбинации с будесонидом.

**Ключевые слова:** хемотаксис, азитромицин, будесонид, моноциты, лимфоциты, хроническая обструктивная болезнь легких

**Вклад авторов.** Кадушкин А.Г.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала и создание базы образцов, статистическая обработка данных, редактирование, обсуждение данных; Колесникова Т.С., Ходосовская Е.В.: получение экспериментальных данных; Таганович А.Д.: проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

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

**Источники финансирования.** Работа выполнена при финансовой поддержке государственной программы научных исследований (ГПНИ) «Фундаментальные и прикладные науки — медицине» в рамках задания № 2.56.

**Для цитирования:** Кадушкин АГ, Таганович АД, Колесникова ТС, Ходосовская ЕВ. Изменение хемотаксиса моноцитов и лимфоцитов крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких под влиянием будесонида и азитромицина. *Проблемы здоровья и экологии.* 2022;19(4):101–108. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-14>

## Effect of budesonide and azithromycin on the chemotaxis of blood monocytes and lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Aliaksei G. Kadushkin, Anatoli D. Tahanovich, Tatsiana S. Kolesnikova,  
Alena V. Khadasouskaya

*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

### Abstract

**Objective.** To evaluate the ability of a combination of budesonide and azithromycin to influence the migration of blood monocytes and lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

**Materials and methods.** Peripheral blood mononuclear cells from patients with COPD (n=8) were incubated with glucocorticoid budesonide (10 nM), macrolide antibiotic azithromycin (10 µg/mL), or their combination, and then transferred to chemotaxis chambers containing chemokines RANTES (CCL5, 10 nM) or IP-10 (CXCL10, 10 nM). Cells migrated to the lower compartment of the chamber were collected, stained with monoclonal antibodies to CD3, CD14, CD19, CD45 and counted on a flow cytometer.

**Results.** Azithromycin alone and in combination with budesonide inhibited the migration of blood T-lymphocytes and B-cells and enhanced the migration of blood monocytes to RANTES and IP-10. The combination of azithromycin and budesonide had a more suppressive effect on the chemotaxis of blood T- and B-lymphocytes to RANTES and IP-10 than budesonide alone. The combination of azithromycin and budesonide had an effect similar to azithromycin alone on the migration of blood T- and B-lymphocytes, as well as monocytes in patients with COPD.

**Conclusion.** The results of the study demonstrate the ability of azithromycin alone to modulate the chemotaxis of peripheral blood monocytes and lymphocytes in patients with COPD and the lack of advantages of its combination with budesonide.

**Key words:** chemotaxis, azithromycin, budesonide, monocytes, lymphocytes, COPD

**Author contributions.** Kadushkin A.G.: research concept and design, reviewing publications on the topic of the article, collecting material and creating a sample database, statistical data processing, editing, discussing data; Kolesnikova T.S., Khadasouskaya A.V.: obtaining experimental data; Tahanovich A.D.: checking critical content, approving the manuscript for publication.

**Conflict of interests.** Authors declare no conflict of interest.

**Funding.** This study was financially supported by the State Scientific Program “Fundamental and Applied Sciences for Medicine” (research project No. 2.56).

**For citation:** Kadushkin AG, Tahanovich AD, Kolesnikova TS, Khadasouskaya AV. Effect of budesonide and azithromycin on the chemotaxis of blood monocytes and lymphocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health and Ecology Issues*. 2022;19(4):101–108. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-4-14>

## Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется персистирующей воспалительной реакцией, развивающейся в дыхательных путях в ответ на вдыхание вредных частиц и газов, таких как сигаретный дым, производственная пыль или дым от сжигания биоорганического топлива, что приводит к прогрессирующему ограничению воздушного потока, фиброзу нижних дыхательных путей и развитию эмфиземы [1]. До глобальной пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, ХОБЛ являлась третьей причиной смертности в мире. В 2019 г. было зафиксировано 3,23 млн смертельных исходов, обусловленных этим заболеванием [2].

В основе развития ХОБЛ лежит несколько механизмов, таких как окислительный стресс, активация врожденного иммунного ответа, усиление клеточного старения и резистентный к кортикостероидам воспалительный процесс [1]. В развитии последнего принимают участие моноциты/макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы. Количество этих клеток повышено в легких пациентов с ХОБЛ [3].

Ключевую роль в миграции лимфоцитов и моноцитов крови пациентов с ХОБЛ в дыхательные пути отводят хемокиновым рецепторам CXCR3 и CCR5 [4]. Для перемещения клеток, снабженных рецептором CXCR3, требуется их взаимодействие с хемокинами MIG (CXCL9),

IP-10 (CXCL10) или I-TAC (CXCL11). Основными лигандами рецептора CCR5 являются MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4) и RANTES (CCL5) [5].

Ингаляционные кортикостероиды способны снижать частоту обострений ХОБЛ, особенно у пациентов с частыми обострениями и тяжелой обструкцией дыхательных путей, но оказывают минимальное влияние на функцию легких и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [6], что привело к формированию представления об устойчивости клеток пациентов с ХОБЛ к кортикостероидам. Экспериментальные исследования, проведенные разными научными коллективами, позволили предположить способность азитромицина потенцировать противовоспалительные эффекты глюкокортикоидов, ослабляя таким образом воспалительную реакцию [7, 8].

Азитромицин представляет собой синтетический макролидный антибиотик, который эффективен против широкого спектра бактериальных и микобактериальных инфекций [9]. Он также обладает противовирусными и противовоспалительными свойствами, что позволило использовать его у пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 и MERS-CoV [9]. Азитромицин проникает в большинство тканей человека, имеет довольно длительный период полувыведения (68 ч), благодаря чему продолжает оставаться эффективным в течение нескольких дней после приема последней дозы [10].

Азитромицин ингибирует факторы транскрипции NF-κB, AP-1 и STAT1, вовлеченные в развитие воспалительной реакции при ХОБЛ [11–13]. Этот препарат также подавляет экспрессию молекул адгезии VCAM и ICAM, замедляя таким образом миграцию нейтрофилов [14]. Кроме того, азитромицин супрессирует экспрессию хемокина IP-10 за счет ингибирования p65 NF-κB, ERK-киназ (киназ, регулируемых внеклеточными сигналами) и JNK-киназ (с-Jun N-терминальных киназ) [15], что препятствует миграции лимфоцитов и моноцитов, обладающих рецептором CXCR3. Вместе с тем способность этого препарата потенцировать эффекты кортикостероидов, связанные с изменением миграции моноцитов и лимфоцитов крови пациентов с ХОБЛ, ранее не изучалась.

### Цель исследования

Оценить способность комбинации будесонида и азитромицина влиять на миграцию моноцитов и лимфоцитов крови пациентов с ХОБЛ.

### Материалы и методы

В исследовании приняли участие 8 пациентов с ХОБЛ (6 мужчин и 2 женщины) со стабильным течением заболевания, II–III степенью тяжести (в соответствии с критериями GOLD 2019, Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких) [16] и индексом курящего человека более 10 пачка/лет. Возраст обследованных лиц составил 61,5 (59,0–68,3) года. Из исследования исключались пациенты с бронхиальной астмой, онкологическими и аутоиммунными заболеваниями, нарушениями свертывающей системы крови, а также пациенты, принимавшие системные глюкокортикоиды последние 6 недель до проведения исследования.

Венозную кровь у пациентов забирали утром натощак в объеме 15 мл в пробирку, содержащую гепарин натрия в качестве антикоагулянта. Мононуклеарные клетки крови выделяли из периферической крови путем центрифугирования на градиенте плотности 1,077, используя раствор Lymphopure (Biolegend, США). Клетки ресуспендировали в концентрации  $1 \times 10^6$ /мл в культуральной среде RPMI 1640 (Gibco, США) с добавлением 1 % фетальной телячьей сыворотки (ФТС, Capricorn Scientific, Германия).

В чистые пробирки помещали 1 мл суспензии клеток ( $1 \times 10^6$  мононуклеарных клеток крови) и инкубировали с глюкокортикоидом будесонидом (10 нМ), азитромицином (10 мкг/мл) (Glentham Life Sciences Ltd, Великобритания)

или их сочетанием при 37 °С, 5 % CO<sub>2</sub>. Через 1 ч 100 мкл суспензии клеток переносили в верхние камеры планшета с порами диаметром 5 мкм (Costar Corning, США). В нижние камеры планшета добавляли 600 мкл хемотаксического буфера, состоящего из культуральной среды RPMI 1640, обогащенной 1 % ФТС и хемокинами RANTES (10 нМ, R&D systems, США) или IP-10 (10 нМ, Gibco, США). Планшеты инкубировали при 37 °С, 5 % CO<sub>2</sub>. По окончании 2 ч клетки, мигрировавшие в нижнюю камеру, собирали, отмывали при помощи фосфатного солевого буфера (ФСБ, Cell Wash, BD Biosciences, Польша) и ресуспендировали в этом буфере. Вносили моноклональные антитела CD3-FITC, CD14-PE, CD19-ECD, CD45-APC Alexa Fluor 750 (Beckman Coulter, Франция; Exbio, Чехия), после чего клетки инкубировали в темноте в течение 20 мин при температуре 4 °С. В последующем клетки отмывали при помощи 3 мл ФСБ, содержащего 0,2 % бычий сывороточный альбумин (BD Biosciences, США), и фиксировали путем добавления 300 мкл 1 % раствора параформальдегида. На проточном цитометре Navios (Beckman Coulter, США), настроенном на среднюю скорость потока клеток, в течение 100 с подсчитывали количество лимфоцитов и моноцитов.

Для анализа образцов использовали программное обеспечение Kaluza (Beckman Coulter). Т-лимфоциты определяли как CD45<sup>+</sup>CD3<sup>+</sup>, В-лимфоциты — CD45<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>, моноциты — CD14<sup>+</sup> клетки.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы GraphPad Prism, версия 7.00 (GraphPad Software, США). Оценку результатов исследования проводили методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с последующим апостериорным попарным сравнением показателей с помощью критерия Тьюки. При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали как равное 5 %.

### Результаты и обсуждение

В настоящем исследовании будесонид подавлял миграцию В-лимфоцитов в направлении RANTES, но не оказывал воздействия на перемещение к этому хемокину Т-лимфоцитов (рисунок 1). Схожим образом глюкокортикоиды влияли на хемотаксис Т- и В-лимфоцитов к IP-10. Добавление азитромицина к клеточной суспензии приводило к снижению миграции Т- и В-лимфоцитов в направлении RANTES и IP-10. При этом азитромицин обладал более выраженной способностью супрессировать миграцию Т-лимфоцитов и В-клеток, чем будесонид.

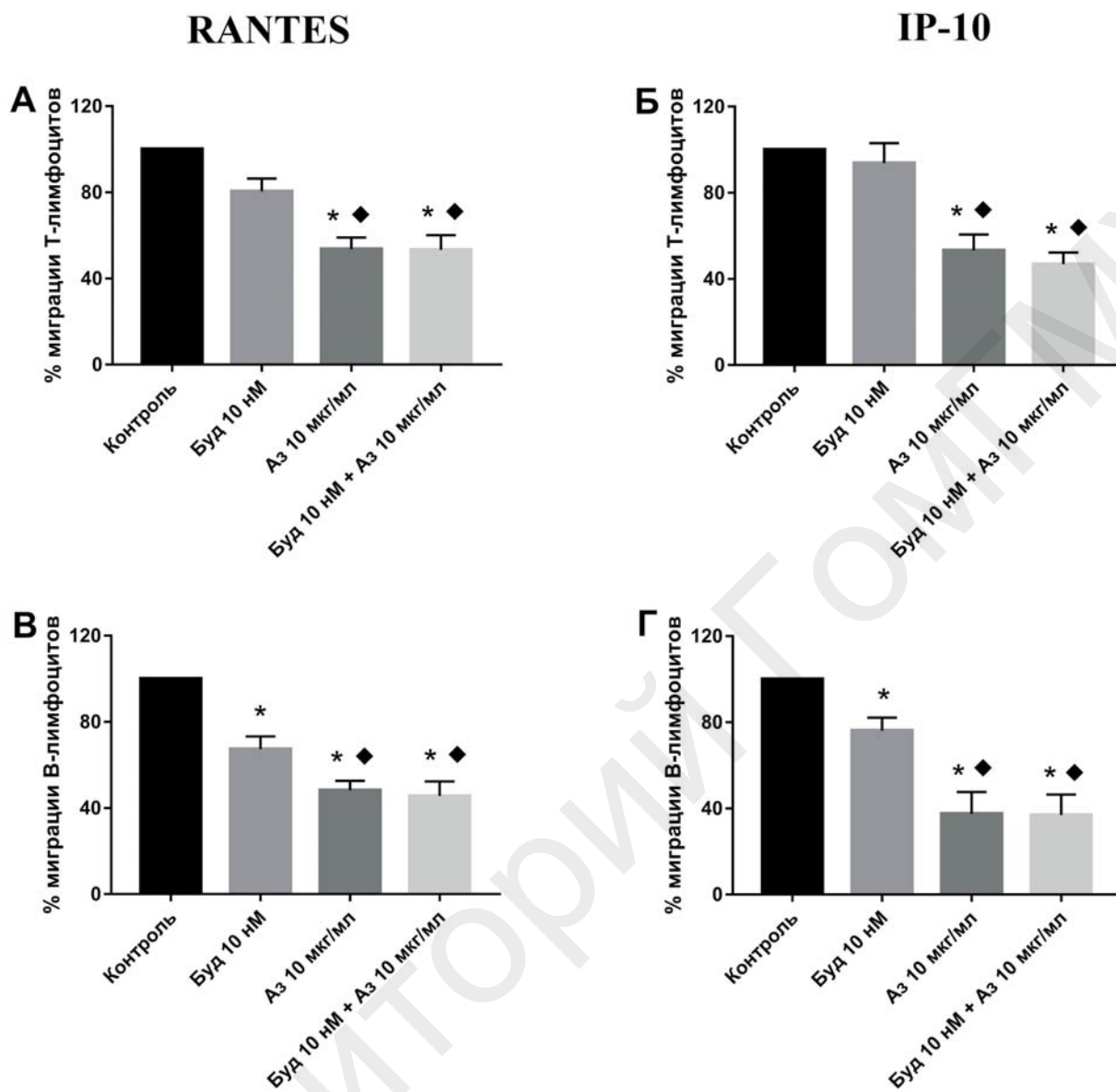


Рисунок 1. Влияние азитромицина и будесонида на хемотаксис Т- и В-лимфоцитов периферической крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких к RANTES и IP-10: \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем (клетками крови, находившимися без лекарственных средств); \* $p < 0,05$  по сравнению с Буд 10 нМ

Figure 1. Effect of azithromycin and budesonide on the chemotaxis of peripheral blood T- and B-lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease to RANTES and IP-10: \* $p < 0,05$  compared with the control (blood cells that were without medications); \* $p < 0,05$  compared with Bud 10 нМ

На рисунке 1 представлены графики, демонстрирующие влияние азитромицина (Аз, 10 мкг/мл), будесонида (Буд, 10 нМ) и их сочетания на миграцию Т- и В-лимфоцитов, индуцированную 10 нМ RANTES (А, В) и 10 нМ IP-10 (Б, Г). Результаты представлены в виде среднего  $\pm$  стандартная ошибка среднего;  $n = 8$ .

Комбинация азитромицина и будесонида подавляла миграцию Т-лимфоцитов и В-клеток к RANTES и IP-10. Сочетание этих лекарственных средств оказалось более эффективным в снижении хемотаксиса Т- и В-лимфоцитов к RANTES и

IP-10, чем один будесонид, но не имело преимуществ по сравнению с действием одного азитромицина.

Как известно, среди Т-лимфоцитов выделяют различные субпопуляции, которые оказывают специфическое воздействие на воспалительный процесс при ХОБЛ. Так, цитотоксические Т-лимфоциты и Т-хелперы 1-го типа продуцируют фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерферон  $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ). ФНО $\alpha$  активирует фактор транскрипции NF- $\kappa$ B, который индуцирует транскрипцию генов, кодирующих провоспалительные цитокины, хе-

мокины и молекулы адгезии [17]. ИФН $\gamma$ , в свою очередь, индуцирует синтез лигандов для рецептора CXCR3 (MIG, IP-10 и I-TAC) [5]. Кроме того, цитотоксические Т-лимфоциты секретируют белки перфорины и гранзим В, которые инициируют апоптоз или некроз альвеолярных клеток [18]. Т-хелперы 2-го типа продуцируют интерлейкин 4 (ИЛ-4), ИЛ-5, ИЛ-13 и в дальнейшем запускают эозинофильное воспаление [19]. Т-хелперы 17-го типа секретируют ИЛ-17А, который индуцирует экспрессию ИЛ-8 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора в эпителиальных и эндотелиальных клетках, что усиливает привлечение нейтрофилов в очаг воспаления [20, 21].

В-лимфоциты, оказавшись в легких пациентов с ХОБЛ, синтезируют ИЛ-10, который активирует продукцию макрофагами матриксных металлопротеиназ 9 и 12. Эти ферменты вызывают деградацию белков внеклеточного матрикса легких, что приводит к развитию эмфиземы и формированию низкомолекулярных регуляторных пептидов, получивших название матрикинов. Данные пептиды известны способностью

привлекать нейтрофилы в легкие [22]. Кроме того, В-лимфоциты могут пролиферировать и созревать в плазматические клетки, которые продуцируют антитела к бактериям или собственным компонентам легких. Взаимодействие аутоантител со своими антигенами индуцирует активацию комплемента и в последующем миграцию клеток воспаления в легочную ткань [23].

Приведенные в настоящем исследовании данные в совокупности со значением Т-лимфоцитов и В-клеток в патогенезе ХОБЛ дают основание полагать, что азитромицин как самостоятельно, так и в совокупности с глюкокортикоидами способен замедлять прогрессирование ХОБЛ за счет снижения количества мигрировавших в легкие Т- и В-лимфоцитов.

В нашей работе будесонид ускорял перемещение моноцитов к хемокинам RANTES и IP-10 (рисунок 2). Азитромицин также индуцировал миграцию моноцитов к этим хемокинам. Комбинация будесонида и азитромицина активировала хемотаксис моноцитов в направлении RANTES и IP-10, но не отличалась по силе действия от этих препаратов, внесенных к клеткам по отдельности.

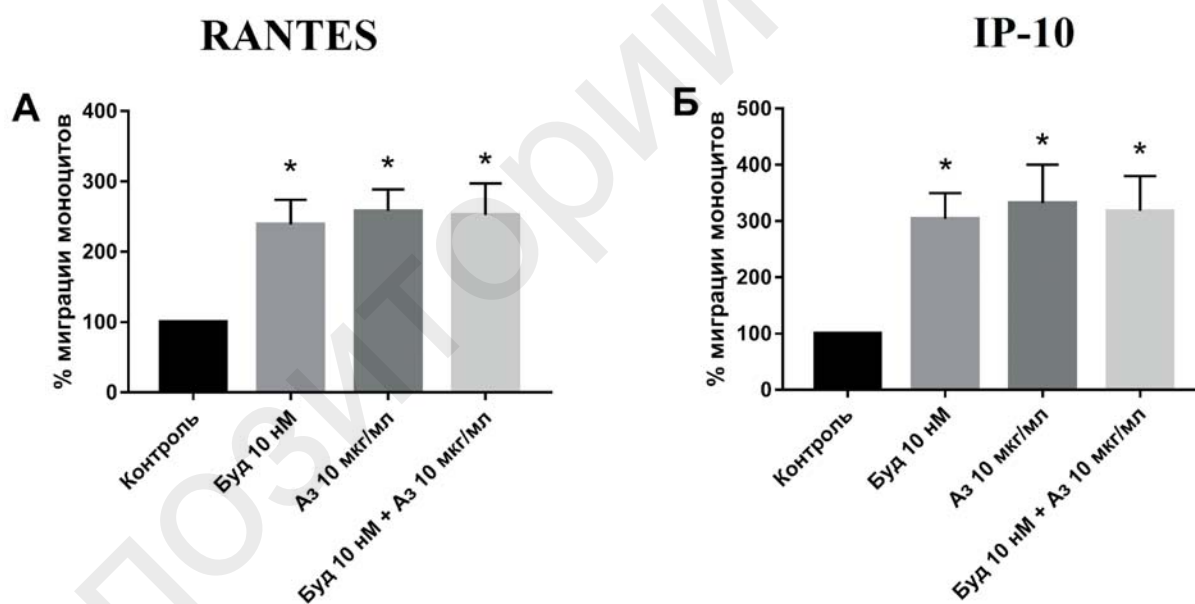


Рисунок 2. Влияние азитромицина и будесонида на хемотаксис моноцитов периферической крови пациентов с хронической обструктивной болезнью легких к RANTES и IP-10: \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем (клетками крови, находившимися без лекарственных средств)

Figure 2. Effect of azithromycin and budesonide on chemotaxis of peripheral blood monocytes in patients with chronic obstructive pulmonary disease to RANTES and IP-10: \* $p < 0,05$  compared with the control (blood cells that were without medications)

На рисунке 2 приведены графики, демонстрирующие влияние азитромицина (Аз, 10 мкг/мл), будесонида (Буд, 10 нМ) и их сочетания на миграцию моноцитов, индуцированную 10 нМ RANTES (А) и 10 нМ IP-10 (Б). Результаты пред-

ставлены в виде среднего  $\pm$  стандартная ошибка среднего;  $n = 8$ .

Известно, что глюкокортикоиды могут индуцировать популяцию противовоспалительных моноцитов, которые мигрируют в места воспаления,

синтезируют противовоспалительные цитокины и имеют повышенную фагоцитарную активность, что способствует подавлению воспаления [24]. Основываясь на этих данных, мы полагаем, что усиление хемотаксиса моноцитов к хемокинам RANTES и IP-10 под влиянием будесонида и азитромицина, продемонстрированное в настоящей работе, может быть обусловлено активирующим действием лекарственных средств на противовоспалительные моноциты, что в дальнейшем может супрессировать воспалительную реакцию. Данное предположение требует проверки в будущих исследованиях путем определения фенотипа и свойств мигрировавших моноцитов.

В предыдущих исследованиях мы продемонстрировали, что совместное использование будесонида и азитромицина приводило к снижению синтеза тимического стромального лимфопоэтина, ИЛ-4 и ИЛ-8 мононуклеарными клетками периферической крови более эффективно, чем любой из этих препаратов по отдельности. При этом сочетание глюкокортикоидов и азитромицина по сравнению с одним макролидным антибиотиком имело сходную способность ингибировать продукцию ИЛ-5 и ИЛ-13 [7]. Такие данные в сочетании с результатами настоящего исследования

свидетельствуют в пользу избирательной способности азитромицина влиять на чувствительность клеток к глюкокортикоидам.

## Заключение

Добавление к клеткам крови пациентов с ХОБЛ лекарственного средства азитромицин (10 мкг/мл), самостоятельно и в сочетании с лекарственным средством будесонидом (10 нМ), приводит к подавлению миграции к RANTES и IP-10 Т-лимфоцитов и В-клеток, а также ускорению перемещения к этим хемокинам моноцитов. Комбинация азитромицина и будесонида обладает более супрессирующим действием на хемотаксис Т- и В-лимфоцитов крови к RANTES и IP-10, чем один будесонид. Сочетание азитромицина и будесонида оказывает действие, схожее с влиянием одного азитромицина, на миграцию Т- и В-лимфоцитов, а также моноцитов крови пациентов с ХОБЛ. В совокупности результаты исследования демонстрируют способность азитромицина самостоятельно модулировать хемотаксис моноцитов и лимфоцитов периферической крови пациентов с ХОБЛ и отсутствие преимуществ его комбинации с будесонидом.

## Список литературы

1. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jul;138(1):16-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
2. Solidoro P, Albera C, Ribolla F, Bellocchia M, Brussino L, Patrucco F. Triple Therapy in COPD: Can We Welcome the Reduction in Cardiovascular Risk and Mortality? *Front Med (Lausanne).* 2022 Mar 23;9:816843. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.816843>
3. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Oct 12;13:3341-3348. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S176122>
4. Кадушкин АГ, Таганович АД, Мовчан ЛВ, Зафранская ММ, Дядичкина ОВ, Шман ТВ. Популяционная перестройка В-лимфоцитов, экспрессирующих хемокиновые рецепторы, у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Биомедицинская химия.* 2022;68(2):134-143. DOI: <https://doi.org/10.18097/PBMC20226802134>
5. Henrot P, Prevel R, Berger P, Dupin I. Chemokines in COPD: From Implication to Therapeutic Use. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 6;20(11):2785. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20112785>
6. Tashkin DP, Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018 Aug 27;13:2587-2601. DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S172240>
7. Kadushkin A, Tahanovich A, Movchan L, Talabayeva E, Plastinina A, Shman T. Azithromycin modulates release of steroid-insensitive cytokines from peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Respir Med.* 2022 Jan 24;90(1):17-27. DOI: <https://doi.org/10.5603/ARM.a2022.0002>
8. Kobayashi Y, Wada H, Rossios C, Takagi D, Charron C, Barnes PJ, et al. A novel macrolide/fluoroketolide, solithromycin (CEM-101), reverses corticosteroid insensitivity via phosphoinositide 3-kinase pathway inhibition. *Br J Pharmacol.* 2013 Jul;169(5):1024-1034. DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.12187>
9. Oliver ME, Hinks TSC. Azithromycin in viral infections. *Rev Med Virol.* 2021 Mar;31(2):e2163. DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2163>
10. Kong FY, Rupasinghe TW, Simpson JA, Vodstrcil LA, Fairley CK, McConville MJ, et al. Pharmacokinetics of a single 1g dose of azithromycin in rectal tissue in men. *PLoS One.* 2017 Mar 28;12(3):e0174372. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174372>
11. Stellari FF, Sala A, Donofrio G, Ruscitti F, Caruso P, Topini TM, et al. Azithromycin inhibits nuclear factor-κB activation during lung inflammation: an in vivo imaging study. *Pharmacol Res Perspect.* 2014 Oct;2(5):e00058. DOI: <https://doi.org/10.1002/prp2.58>
12. Haydar D, Cory TJ, Birket SE, Murphy BS, Pennypacker KR, Sinai AP, et al. Azithromycin Polarizes Macrophages to an M2 Phenotype via Inhibition of the STAT1 and NF-κB Signaling Pathways. *J Immunol.* 2019 Aug 15;203(4):1021-1030. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801228>
13. Bosnar M, Čužić S, Bošnjak B, Nujčić K, Ergović G, Marjanović N, et al. Azithromycin inhibits macrophage interleukin-1β production through inhibition of activator protein-1 in lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia. *Int Immunopharmacol.* 2011 Apr;11(4):424-434. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.12.010>
14. Khezri MR, Zolbanin NM, Ghasemnejad-Berenji M, Jafari R. Azithromycin: Immunomodulatory and antiviral properties for SARS-CoV-2 infection. *Eur J Pharmacol.* 2021 Aug 15;905:174191. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174191>
15. Kuo CH, Lee MS, Kuo HF, Lin YC, Hung CH. Azithromycin suppresses Th1- and Th2-related chemokines IP-10/MDC in human monocytic cell line. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019 Dec;52(6):872-879. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.10.001>

16. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019 May 18;53(5):1900164.  
DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
17. Moe KT, Khairunnisa K, Yin NO, Chin-Dusting J, Wong P, Wong MC. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced nuclear factor- $\kappa$ B activation in human cardiomyocytes is mediated by NADPH oxidase. *J Physiol Biochem*. 2014 Sep;70(3):769-79.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s13105-014-0345-0>
18. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, Di Stefano A, Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016 Jul;38(4):497-515.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0561-5>
19. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2018 Jul;18(7):454-466.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0006-6>
20. Honda K, Wada H, Nakamura M, Nakamoto K, Inui T, Sada M, et al. IL-17A synergistically stimulates TNF- $\alpha$ -induced IL-8 production in human airway epithelial cells: A potential role in amplifying airway inflammation. *Exp Lung Res*. 2016 May;42(4):205-216.  
DOI: <https://doi.org/10.1080/01902148.2016.1190796>
21. Yuan S, Zhang S, Zhuang Y, Zhang H, Bai J, Hou Q. Interleukin-17 Stimulates STAT3-Mediated Endothelial Cell Activation for Neutrophil Recruitment. *Cell Physiol Biochem*. 2015;36(6):2340-2356.  
DOI: <https://doi.org/10.1159/000430197>
22. Polverino F, Seys LJ, Bracke KR, Owen CA. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2016 Oct 1;311(4):L687-L695.  
DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00304.2016>
23. Kato A, Hulse KE, Tan BK, Schleimer RP. B-lymphocyte lineage cells and the respiratory system. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Apr;131(4):933-957.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.023>
24. Ehrchen JM, Roth J, Barczyk-Kahlert K. More Than Suppression: Glucocorticoid Action on Monocytes and Macrophages. *Front Immunol*. 2019 Aug 27;10:2028.  
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02028>

## References

1. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jul;138(1):16-27.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.011>
2. Solidoro P, Albera C, Ribolla F, Bellocchia M, Brussino L, Patrucco F. Triple Therapy in COPD: Can We Welcome the Reduction in Cardiovascular Risk and Mortality? *Front Med (Lausanne)*. 2022 Mar 23;9:816843.  
DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.816843>
3. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Oct 12;13:3341-3348.  
DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S176122>
4. Kadushkin AG, Tahanovich AD, Movchan LV, Zafranskaya MM, Dziadzichkina VV, Shman TV. Population rearrangement of B-lymphocytes expressing chemokine receptors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biomed Khim*. 2022;68(2):134-143. (In Russ.).  
DOI: <https://doi.org/10.18097/PBMC20226802134>
5. Henrot P, Prevel R, Berger P, Dupin I. Chemokines in COPD: From Implication to Therapeutic Use. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 6;20(11):2785.  
DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20112785>
6. Tashkin DP, Strange C. Inhaled corticosteroids for chronic obstructive pulmonary disease: what is their role in therapy? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Aug 27;13:2587-2601.  
DOI: <https://doi.org/10.2147/COPD.S172240>
7. Kadushkin A, Tahanovich A, Movchan L, Talabayeva E, Plastinina A, Shman T. Azithromycin modulates release of steroid-insensitive cytokines from peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Respir Med*. 2022 Jan 24;90(1):17-27.  
DOI: <https://doi.org/10.5603/ARM.a2022.0002>
8. Kobayashi Y, Wada H, Rossios C, Takagi D, Charron C, Barnes PJ, et al. A novel macrolide/fluoroketolide, solithromycin (CEM-101), reverses corticosteroid insensitivity via phosphoinositide 3-kinase pathway inhibition. *Br J Pharmacol*. 2013 Jul;169(5):1024-1034.  
DOI: <https://doi.org/10.1111/bph.12187>
9. Oliver ME, Hinks TSC. Azithromycin in viral infections. *Rev Med Virol*. 2021 Mar;31(2):e2163.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.2163>
10. Kong FY, Rupasinghe TW, Simpson JA, Vodstrcil LA, Fairley CK, McConville MJ, et al. Pharmacokinetics of a single 1g dose of azithromycin in rectal tissue in men. *PLoS One*. 2017 Mar 28;12(3):e0174372.  
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174372>
11. Stellari FF, Sala A, Donofrio G, Ruscitti F, Caruso P, Topini TM, et al. Azithromycin inhibits nuclear factor- $\kappa$ B activation during lung inflammation: an in vivo imaging study. *Pharmacol Res Perspect*. 2014 Oct;2(5):e00058.  
DOI: <https://doi.org/10.1002/prp2.58>
12. Haydar D, Cory TJ, Birket SE, Murphy BS, Pennypacker KR, Sinai AP, et al. Azithromycin Polarizes Macrophages to an M2 Phenotype via Inhibition of the STAT1 and NF- $\kappa$ B Signaling Pathways. *J Immunol*. 2019 Aug 15;203(4):1021-1030.  
DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801228>
13. Bosnar M, Čužić S, Bošnjak B, Nujčić K, Ergović G, Marjanović N, et al. Azithromycin inhibits macrophage interleukin-1 $\beta$  production through inhibition of activator protein-1 in lipopolysaccharide-induced murine pulmonary neutrophilia. *Int Immunopharmacol*. 2011 Apr;11(4):424-34.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2010.12.010>
14. Khezri MR, Zolbanin NM, Ghasemnejad-Berenji M, Jafari R. Azithromycin: Immunomodulatory and antiviral properties for SARS-CoV-2 infection. *Eur J Pharmacol*. 2021 Aug 15;905:174191.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174191>
15. Kuo CH, Lee MS, Kuo HF, Lin YC, Hung CH. Azithromycin suppresses Th1- and Th2-related chemokines IP-10/MDC in human monocytic cell line. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019 Dec;52(6):872-879.  
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2019.10.001>
16. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019 May 18;53(5):1900164.  
DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>
17. Moe KT, Khairunnisa K, Yin NO, Chin-Dusting J, Wong P, Wong MC. Tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced nuclear factor- $\kappa$ B activation in human cardiomyocytes is mediated by NADPH oxidase. *J Physiol Biochem*. 2014 Sep;70(3):769-79.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s13105-014-0345-0>
18. Caramori G, Casolari P, Barczyk A, Durham AL, Di Stefano A, Adcock I. COPD immunopathology. *Semin Immunopathol*. 2016 Jul;38(4):497-515.  
DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-016-0561-5>
19. Barnes PJ. Targeting cytokines to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2018 Jul;18(7):454-466.  
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0006-6>
20. Honda K, Wada H, Nakamura M, Nakamoto K, Inui T, Sada M, et al. IL-17A synergistically stimulates TNF- $\alpha$ -induced IL-8 production in human airway epithelial cells: A potential

role in amplifying airway inflammation. *Exp Lung Res.* 2016 May;42(4):205-216.

DOI: <https://doi.org/10.1080/01902148.2016.1190796>

21. Yuan S, Zhang S, Zhuang Y, Zhang H, Bai J, Hou Q. Interleukin-17 Stimulates STAT3-Mediated Endothelial Cell Activation for Neutrophil Recruitment. *Cell Physiol Biochem.* 2015;36(6):2340-2356.

DOI: <https://doi.org/10.1159/000430197>

22. Polverino F, Seys LJ, Bracke KR, Owen CA. B cells in chronic obstructive pulmonary disease: moving to center stage.

*Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016 Oct 1;311(4):L687-L695. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00304.2016>

23. Kato A, Hulse KE, Tan BK, Schleimer RP. B-lymphocyte lineage cells and the respiratory system. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Apr;131(4):933-957.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.02.023>

24. Ehrchen JM, Roth J, Barczyk-Kahlert K. More Than Suppression: Glucocorticoid Action on Monocytes and Macrophages. *Front Immunol.* 2019 Aug 27;10:2028.

DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02028>

## Информация об авторах / nformation about authors

**Кадушкин Алексей Геннадьевич**, к.м.н., доцент кафедры биологической химии, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-8477>

e-mail: [kadushkyn@gmail.com](mailto:kadushkyn@gmail.com)

**Таганович Анатолий Дмитриевич**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологической химии, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0668-2888>

e-mail: [taganovich@bsmu.by](mailto:taganovich@bsmu.by)

**Колесникова Татьяна Сергеевна**, старший научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2961-0465>

e-mail: [tanyakolesnikova@list.ru](mailto:tanyakolesnikova@list.ru)

**Ходосовская Елена Вячеславовна**, старший научный сотрудник лаборатории биохимических методов исследования, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0840-6729>

e-mail: [leno4ka\\_579@mail.ru](mailto:leno4ka_579@mail.ru)

**Aliaksei G. Kadushkin**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Biological Chemistry, Belarusian State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-8477>

e-mail: [kadushkyn@gmail.com](mailto:kadushkyn@gmail.com)

**Anatoli D. Tahanovich**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biological Chemistry, Belarusian State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0668-2888>

e-mail: [taganovich@bsmu.by](mailto:taganovich@bsmu.by)

**Tatsiana S. Kolesnikova**, Senior Researcher of the Laboratory of Biochemical Research Methods, Belarusian State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2961-0465>

e-mail: [tanyakolesnikova@list.ru](mailto:tanyakolesnikova@list.ru)

**Alena V. Khadasouskaya**, Senior Researcher of the Laboratory of Biochemical Research Methods, Belarusian State Medical University

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0840-6729>

e-mail: [leno4ka\\_579@mail.ru](mailto:leno4ka_579@mail.ru)

## Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

**Кадушкин Алексей Геннадьевич**

e-mail: [kadushkyn@gmail.com](mailto:kadushkyn@gmail.com)

**Aliaksei G. Kadushkin**,

e-mail: [kadushkyn@gmail.com](mailto:kadushkyn@gmail.com)

Поступила в редакцию / Received 03.10.2022

Поступила после рецензирования / Accepted 17.10.2022

Принята к публикации / Revised 19.11.2022