

# СИАЛОСПЕЦИФИЧНЫЕ ЛЕКТИНЫ КАК ВОЗМОЖНЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МИШЕНИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2019.11.4.18  
УДК 616.23/.24–002.2:615.373–092  
Поступила 30.10.2018 г.

© **О.Ю. Кыткова**, д.м.н., научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения;  
**Т.А. Гвозденко**, д.м.н., профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения;  
**М.В. Антонюк**, д.м.н., профессор, зав. лабораторией восстановительного лечения;  
**Т.П. Новгородцева**, д.б.н., профессор, зам. директора по научной работе, главный научный сотрудник  
лаборатории биомедицинских исследований

Владивостокский филиал Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания —  
Научно-исследовательский институт климатологии и восстановительного лечения, ул. Русская, 73г,  
Владивосток, 690105

Статья посвящена проблеме поиска патофизиологических мишеней для оптимизации терапии распространенных и социально-значимых хронических заболеваний органов дыхания — бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Характер воспаления при данных заболеваниях определяется балансом между провоспалительными и противовоспалительными механизмами. К регуляторам уровня воспаления относятся сиглеки (siglecs) — сиалоспецифичные лектины с иммуноглобулинподобной структурой, которые могут взаимодействовать с терминальной сиаловой кислотой, присутствующей во всех клетках. Сиглеки участвуют в регуляции пролиферации, дифференциации, апоптозе клеток и осуществлении межклеточных взаимодействий. Ключевая роль в модуляции регуляторной активности сиглеков заключается в их способности связываться с лигандами.

Структура и биологическая функция сиглеков в организме только начинают изучаться, однако перспективы данных исследований многообещающие, особенно в отношении терапии БА и ХОБЛ. Сиглеки экспрессируются преимущественно иммунными клетками и клетками периферической крови. В реализации патофизиологических механизмов БА и ХОБЛ задействованы эозинофилы, тучные клетки, нейтрофилы и макрофаги. Сиглеки, экспрессируемые на них, играют определенную роль в степени выраженности повреждения тканей, обусловленного влиянием данных клеток, и поэтому могут быть привлекательными мишенями для лечения хронических воспалительных заболеваний органов дыхания.

В патогенезе БА активно изучаются экспрессируемые на эозинофилах молекулы Siglec-8 и Siglec-10. Однако с учетом важной роли в этом не только эозинофилов, но и других клеток перспективным является и исследование Siglec-3, Siglec-5, Siglec-6 и Siglec-14, экспрессируемых на тучных клетках и базофилах. В патогенезе ХОБЛ внимание уделяется Siglec-3, Siglec-9 и Siglec-5/14. Применение антител против недавно описанного Siglec-15 может быть значимым в терапии остеопороза, часто сопутствующего ХОБЛ.

Рассмотрена роль сиглеков в качестве возможных регуляторов воспаления у больных с хроническими бронхолегочными патологиями.

**Ключевые слова:** хронические бронхолегочные заболевания; сиалоспецифичные лектины; сиглеки.

**Как цитировать:** Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A., Antonyuk M.V., Novgorodtseva T.P. Sialic acid-binding lectins as potential pathophysiological targets in treatment of chronic bronchopulmonary diseases (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2019; 11(4): 151–160, <https://doi.org/10.17691/stm2019.11.4.18>

**Для контактов:** Кыткова Оксана Юрьевна, e-mail: [kytikova@yandex.ru](mailto:kytikova@yandex.ru)

## Sialic Acid-Binding Lectins as Potential Pathophysiological Targets in Treatment of Chronic Bronchopulmonary Diseases (Review)

**O.Yu. Kytikova**, MD, DSc, Researcher, Laboratory of Rehabilitative Treatment;  
**T.A. Gvozdenko**, MD, DSc, Professor of the Russian Academy of Sciences, Chief Researcher, Laboratory of Rehabilitative Treatment;  
**M.V. Antonyuk**, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Rehabilitative Treatment;  
**T.P. Novgorodtseva**, DSc, Professor, Deputy Director for Science, Chief Researcher, Laboratory of Biomedical Researchers

Vladivostok Branch of the Far Eastern Scientific Center for Physiology and Pathology of Respiration —  
Research Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment, 73 G Russkaya St., Vladivostok, 690105

The article is devoted to the problem of finding the pathophysiological targets for optimizing the treatment of common and socially significant chronic respiratory diseases — bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms determines the nature of inflammation in these diseases. Among the regulators of inflammation there are siglecs — sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins able to interact with terminal sialic acid present in all cells. Siglecs are involved in regulating cell proliferation, differentiation, apoptosis and implementing cell-cell interactions. The key role in modulating the regulatory activity of siglecs is in their ability to interact with ligands.

Although research on the structure and biological functions of siglecs in the body has only recently started, the prospects for this research are promising, especially with respect to BA and COPD treatment. Siglecs are mainly expressed by immune and peripheral blood cells. Pathophysiological mechanisms of BA and COPD are implemented with participation of eosinophils, mast cells, neutrophils, and macrophages. The siglecs expressed on them play a particular role in the severity of tissue damage caused by the influence of these cells and therefore can be attractive targets for treatment of chronic inflammatory diseases of the respiratory organs.

Siglec-8 and Siglec-10 molecules expressed on eosinophils have been actively studied in BA pathogenesis. However, given the importance of not only eosinophils, but also other cells in the disease pathogenesis, it seems challenging to investigate the role of Siglec-3, Siglec-5, Siglec-6, and Siglec-14 expressed on mast cells and basophils. In recent years, the role of Siglec-3, Siglec-9, and Siglec-5/14 has been studied in the pathogenesis of COPD. The use of antibodies against Siglec-15 described recently may be relevant in treatment of osteoporosis often associated with COPD.

Based on scientific literature data, this article reviews the role of siglecs as possible regulators of inflammation in patients with chronic bronchopulmonary diseases.

**Key words:** chronic bronchopulmonary diseases; sialic acid-binding lectins; siglecs.

Хронические бронхолегочные заболевания в большинстве стран мира занимают ведущие позиции по показателям распространенности, инвалидизации и смертности при негативных прогнозах неуклонного увеличения числа больных [1]. Наиболее часто встречаемыми и социально-значимыми считаются бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в связи с необходимостью пожизненного применения больными лекарственных препаратов [2, 3].

Одна из самых сложных и неизученных проблем современной науки — поиск новых патофизиологических мишеней для адресной терапии хронических заболеваний органов дыхания [4, 5].

Несмотря на различия этиопатогенетических механизмов, патофизиологической основой БА и ХОБЛ является воспаление [6]. Характер системного и местного воспалений при данных заболеваниях определяет баланс между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами [7]. К регуляторам

уровня воспаления относятся сиглеки (siglecs) — сialоспецифичные лектины млекопитающих и человека с иммуноглобулинподобной структурой, которые обладают способностью взаимодействовать с терминальной сialовой кислотой [8]. Впервые сиглеки (Siglec-1, или CD169<sup>+</sup>, и Siglec-2, или CD22<sup>+</sup>) были обнаружены на сialоадгезине [9]. Последующие открытия Siglec-3 (CD33<sup>+</sup>) и Siglec-4 (MAG — гликопротеин, связанный с миелином) привели к созданию семейства Siglec [10, 11].

На сегодняшний день идентифицировано 16 сиглеков у человека и 9 — у мышей. Сиглеки условно подразделяются на две группы по степени выраженности их идентичности между грызунами и людьми [12]. Первая группа представлена Siglec-1, Siglec-2, Siglec-4 и Siglec-15, встречающимися у грызунов и людей (25–30% идентичности). Вторая группа включает Siglec-3 (CD33<sup>+</sup>) и гомологичные ему сиглеки (50–85% идентичности). Сиглеки этой группы, экспрессируемые у людей, нумеруются с использованием арабских

цифр (Siglec-3, Siglec-5, Siglec-6, Siglec-7, Siglec-8, Siglec-9, Siglec-10, Siglec-11, Siglec-12, Siglec-14 и Siglec-16); у мышей (кроме Siglec-3) — посредством применения букв английского алфавита (Siglec-E, Siglec-F, Siglec-G, Siglec-H).

Сиглеки преимущественно экспрессируются иммунными клетками и клетками периферической крови, за исключением Siglec-4 и Siglec-11, идентифицированных в клетках центральной и периферической нервной системы [13, 14]. Так, Siglec-1 экспрессируется макрофагами [15]; Siglec-2 — В-лимфоцитами [16]; Siglec-3 — CD34<sup>+</sup>-клетками, тучными и дендритными клетками, нейтрофилами, макрофагами и базофилами [17]; Siglec-4 — глиальными клетками [14]; Siglec-5 — нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, базофилами, CD34<sup>+</sup>-клетками и В-лимфоцитами [18]; Siglec-6 — базофилами, плацентарным трофобластом и В-лимфоцитами [8]; Siglec-7 — CD8<sup>+</sup>-лимфоцитами, моноцитами, дендритными клетками и NK-клетками [19]; Siglec-8 — эозинофилами, базофилами и тучными клетками [20]; Siglec-9 — нейтрофилами и моноцитами, Т- и В-лимфоцитами, NK-клетками [21]; Siglec-10 — дендритными клетками, моноцитами, эозинофилами, В-клетками, CD34<sup>+</sup>- и NK-клетками [22]; Siglec-11 — моноцитами и резидентными макрофагами ЦНС [23]; Siglec-12 — эпителиальными клетками [8]; Siglec-14 — гранулоцитами и моноцитами [24]; Siglec-15 — макрофагами и моноцитами [25]; Siglec-16 обнаружен во многих клетках и тканях [26].

Сиглеки участвуют в регуляции пролиферации, дифференциации, апоптозе клеток и осуществлении межклеточных связей [27]. С учетом пути реализации механизма биологического действия сиглеков их можно классифицировать на три группы. Первая группа сиглеков (наиболее изученным представителем является Siglec-8 (Siglec-F) характеризуется присутствием в их цитоплазматическом домене иммунорецепторного тирозинзависимого ингибиторного мотива (ITIM — immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif), позволяющего регулировать и ограничивать чрезмерный активационный ответ иммунной системы при воспалении через экзогенные и эндогенные лиганды Toll-подобных рецепторов (TLR) [28]. К экзогенным лигандам относят патоген-ассоциированные молекулярные структуры инфекционных агентов (PAMP), к эндогенным — молекулярные структуры организма, ассоциированные с повреждением (DAMP) [29]. Антигенпрезентирующие клетки могут быть активированы сигналами PAMP и DAMP, что является важным для понимания механизмов инициации и регуляции иммунного ответа.

Ко второй группе относят сиглеки (Siglec-1 и Siglec-4), у которых в цитоплазматическом домене отсутствует иммунорецепторный тирозинзависимый ингибиторный мотив.

Третья группа представлена сиглеками (у людей — Siglec-14, Siglec-15 и Siglec-16; у мышей — Siglec-3, Siglec-H и Siglec-15), реализующими свои функции

через DAP12 (DNAX activating protein of 12 kDa) [30]. DAP12 является клеточным мембранным белком, который обладает способностью как усиливать, так и ослаблять врожденные воспалительные реакции при инфекционном и неинфекционном процессах, что обусловлено вовлечением в передачу сигналов различных DAP12-ассоциированных рецепторов [31]. Экспрессия DAP12 в клетках, находящихся в легких, регулирует трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов во время воспаления [32]. Дефицит DAP12 в макрофагах, проникающих в ткани, сопровождается продукцией воспалительных цитокинов. Существуют результаты исследований, демонстрирующие, что некоторые сиглеки являются парными рецепторами (Siglec-5 и Siglec-14, Siglec-11 и Siglec-16) [33]. Высказано предположение, что если один представитель пары имеет ITIM, а другой — DAP12, то данные рецепторы наделены ингибирующим и активационным потенциалом, обеспечивающим баланс сигналов при взаимодействии с патогеном. Именно особенности механизмов биологического действия сиглеков позволяют относить их к регуляторам уровня воспаления.

Ключевая роль в модуляции регуляторной активности сиглеков обусловлена их способностью взаимодействовать с лигандами [34]. Поскольку сиаловые кислоты присутствуют во всех клетках, гликановые лиганды сиглеков являются эффективными маркерами [35]. Открытие специфических селективных для сиглеков лигандов позволит транспортировать внутрь клетки лекарственные вещества [36]. Структура, углеводная специфичность и биологическая функция сиглеков в системе гемопозза и в организме в целом только начинают изучаться, однако перспективы данных исследований многообещающие, особенно в отношении терапии хронических бронхолегочных заболеваний.

В реализации патофизиологических механизмов БА и ХОБЛ задействованы эозинофилы, тучные клетки, нейтрофилы и макрофаги [37, 38]. Сиглеки, экспрессируемые на этих клетках, играют определенную роль в степени выраженности повреждения тканей, обусловленного влиянием данных клеток, и поэтому могут быть привлекательными мишенями для терапии БА и ХОБЛ.

В этиопатогенезе БА эозинофилы, тучные клетки и базофилы играют доминирующую роль [39]. Эозинофилы или эозинофильные полиморфноядерные гранулоциты представляют собой полностью дифференцированные неделящиеся клетки. Они развиваются из стволовых клеток-предшественников в костном мозге под влиянием интерлейкинов (IL-3, IL-5) и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) [40]. На поверхности эозинофилов присутствуют маркерные молекулы CD9<sup>+</sup> и CD35<sup>+</sup>; молекулы главного комплекса гистосовместимости I и II класса (MHC-I, MHC-II); рецепторы для Fc-IgG: FcγRI (CD64<sup>+</sup>), FcγRII (CD32<sup>+</sup>), FcγRIII

(CD16<sup>+</sup>), для Fc-IgA: FcαRI (CD89<sup>+</sup>), для Fc-IgE: FcεRI, FcεRII (CD23<sup>+</sup>); рецепторы для IL-3, IL-5, GM-CSF и CCR3; β2-, β1- и β7-интегрины и их рецепторы [41]. Эозинофилы секретируют широкий спектр цитокинов (включая медиаторы с провоспалительной, противовоспалительной и иммуносупрессорной активностью, участвующие в регуляции Th1- и Th2-опосредованного иммунного ответа), хемокинов, эйкозаноидов и нейрорепептидов [42, 43]. Противопаразитарная и антибактериальная функции эозинофилов опосредуются токсическим влиянием основного компонента их специфических гранул — главного щелочного протеина (major basic protein — MBP), экспрессируемого в виде гомологов MBP1 и MBP2 [44]. Данный протеин оказывает повреждающее действие на клетки дыхательных путей в случае эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки бронхов у больных БА [45]. Эозинофильный нейротоксин (eosinophil-derived neurotoxin — EDN) — еще один компонент специфических гранул эозинофилов. Он способен изменять характер иннервации мышц бронхиального дерева, что приводит к его гиперреактивности [46]. Тимические эозинофилы экспрессируют индоламин 2,3-диоксигеназу (indolamine 2,3 dioxygenase — IDO), участвующую в окислительном метаболизме триптофана, и, соответственно, могут выполнять иммунорегуляторную функцию за счет усиления апоптоза Th1-лимфоцитов [47]. Роль эозинофилов как иммунорегуляторов и участников аллергического воспаления (Th2-путь) активно изучалась J.J. Lee и соавт. [48]. Эксперименты на мышах позволили данному коллективу выдвинуть LIAR-гипотезу, согласно которой эозинофилы участвуют не только в иммунном ответе, но и в регуляции многих физиологических и патологических процессов. Установлено, что эозинофилы могут влиять на метаболизм глюкозы в жировой ткани [49], а также они задействованы в реакциях отторжения трансплантата, этиопатогенезе рассеянного склероза, кожных заболеваний [50]. Показана их роль в этиопатогенезе эозинофильных поражений желудочно-кишечного тракта [51]. В последние годы активно изучается роль экспрессируемых на эозинофилах молекул Siglec-8 и Siglec-10 в патогенезе хронической бронхолегочной патологии [52].

Siglec-8 (Siglec-F) участвует в патогенезе БА [53]. Он существует в двух изоформах: короткой (431-aa) и длинной (499-aa), которые содержат идентичные внеклеточные и трансмембранные области. Длинная форма сиглека имеет мембрано-проксимальный иммунорецепторный ингибитор тирозина, напоминающий классический ITIM, и мембрано-дистальный. Эта форма является основным функциональным ингибитором рецепторов человеческого эозинофилов, так как при ее активации запускается механизм апоптоза данных клеток посредством образования активных форм кислорода, снижения потенциала митохондриальной мембраны и расщепления каспаз [54, 55]. Siglec-8 и Siglec-F распознают сиаозидный лиганд 6'-sulfo-sialyl Lewis X (6'-su-sLex) и бензилгликозид Neu5AcαBn [56].

При воспалении бронхолегочной системы в эпителиальных клетках дыхательных путей увеличивается экспрессия лигандов Siglec-8 и Siglec-F. Это позволяет применять Siglec-8 как фармакологическую мишень при эозинофильных заболеваниях, таких как БА [57].

Основными антигенпрезентирующими клетками в легких являются дендритные клетки, на которых экспрессируется Siglec-10 (Siglec-G) [58, 59]. Различные субклассы данных клеток вызывают либо иммунологическую толерантность, либо ответ по Th1- или Th2-типу. Siglec-G играет ключевую роль в подавлении DAMP-опосредованных врожденных иммунных реакций [60]. Сиаологликопротеин CD24<sup>+</sup> может связываться с Siglec-10 во врожденных иммунных клетках человека. Продемонстрировано, что Siglec-G подавляет *in vitro* и *in vivo* ответы Т-клеток [61]. Автономная роль данного сиглека в Т-клетке имеет решающее значение для модуляции тяжести опосредуемой этой клеткой иммунопатологии [62]. Исследования, посвященные роли Siglec-10 в патофизиологии БА, в настоящее время единичны [52].

С учетом важной роли в патогенезе БА не только эозинофилов, но и других клеток (тучные клетки и базофилы) перспективным является изучение других сиглеков — Siglec-3, Siglec-5, Siglec-6 и Siglec-14, экспрессируемых на данных клетках.

Нейтрофильные сегментоядерные лейкоциты (нейтрофильные гранулоциты или нейтрофилы, являющиеся медиаторами врожденных иммунных реакций) значимы в патофизиологии ХОБЛ [63]. На поверхности нейтрофилов присутствуют молекулы CD13<sup>+</sup>, CD14<sup>+</sup>, МНС классов I и II, β2-интегрины (LFA-1, Mac-1 и p155/95), рецепторы комплемента (CR1, CR3, CR4) и хемотаксических факторов (C3aR, C5aR), рецепторы для Fc-IgG (FcγRII (CD32<sup>+</sup>), FcγRIII (CD16<sup>+</sup>)) [64]. Благодаря наличию Fc-рецепторов нейтрофилы обладают антителозависимой клеточной цитотоксичностью [65]. Высвобождая деструктивные протеазы и являясь источником IL-8, нейтрофилы способны повреждать ткань легкого [66–68]. Нейтрофилы человека экспрессируют три ингибирующих сиглека — Siglec-3, Siglec-5 и Siglec-9, а также активирующий Siglec-14, тогда как нейтрофилы мыши экспрессируют ингибирующие Siglec-E и Siglec-F. В последние годы в патогенезе ХОБЛ активно изучаются Siglec-3, Siglec-9 и Siglec-5/14 [61, 69].

Учитывая, что Siglec-3 (CD33<sup>+</sup>) ингибирует продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNF-α и IL-8) через фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и митоген-активированную протеинкиназу p38 (MAPK) [70–72], считаем, что необходимы дополнительные исследования для определения роли данного сиглека при хронической бронхолегочной патологии.

Siglec-9 (Siglec-E) участвует в индукции апоптоза, ингибировании клеточной активации и миграции, модуляции окислительного стресса и регуляции секреции провоспалительных цитокинов [73, 74]. Экспрессия Siglec-9 моноцитарными клетками

приводит к секреции иммуносупрессивного цитокина IL-10 [75]. Уровень Siglec-9 повышается у больных ХОБЛ и коррелирует с частотой обострения данного заболевания и развития эмфиземы [76, 77]. В модели индуцированного липополисахаридом воспаления легких у мышей наблюдалась усиленная миграция нейтрофилов в легочную ткань, которая была блокирована интегрином альфа-M/бета-2 ( $\alpha$ M, CD11b/ $\beta$ 2, CD18<sup>+</sup>) [78]. В то же время действие интегрин можно модулировать с помощью Siglec-E. Установлено, что Siglec-E способствует  $\beta$ 2-интегринзависимой продукции нейтрофилами активных форм кислорода в условиях *in vitro* и *in vivo*. Именно это необходимо для подавления механизма рекрутирования нейтрофилов в легкие [79]. Являясь рецепторами сиаловой кислоты, сиглеки умеют распознавать углеводные цепи гликопротеинов и гликолипидов клеточных мембран, обеспечивая эндоцитоз [80]. Siglec-9 опосредует быстрый эндоцитоз связанного специфического антитела, поэтому может стать новой терапевтической мишенью воспалительных заболеваний [81].

Обструкция слизи является наиболее важной причиной ограничения воздушного потока и высоких показателей смертности у пациентов с ХОБЛ [82, 83]. При данном заболевании установлена гиперэкспрессия ряда муцинов (MUC1, MUC2, MUC4, MUC5A, MUC5B, MUC6, MUC7, MUC11, MUC15, MUC16 и MUC20), экспрессируемых в дыхательных путях [84]. В работе В.М. Fischer и соавт. [85] показано влияние на хронизацию воспаления в бронхолегочной системе. Функция MUC1 при ХОБЛ неизвестна, однако N. Ishikawa с соавт. [86] сообщили, что уровень данного муцина возрастает у пациентов с ХОБЛ и может способствовать ремоделированию дыхательных путей, бактериальной колонизации и нарушению целостности эпителия. Уровень MUC7 также изменяется при ХОБЛ [87].

Среди белков, вызывающих интерес в качестве возможных терапевтических мишеней, особое место отводится MUC16, который экспрессируется на поверхности эпителиальных клеток и участвует в их защите [88]. Известно, что уровень MUC16 повышается у пациентов с ХОБЛ [89], однако функция этого муцина в дыхательных путях полностью не раскрыта. В то же время установлено, что MUC16 является лигандом Siglec-9 и связывание муцина с этим сиглеком способствует ослаблению иммунных реакций [90]. Данное открытие позволит в дальнейшем детализировать молекулярные механизмы, приводящие к ослаблению иммунных реакций этим муцином. С целью лучшего понимания патофизиологических механизмов ХОБЛ и разработки новых стратегий лечения необходимо продолжить исследование индивидуальной функции и регуляторной сигнализации каждого муцина в дыхательных путях.

Siglec-14 содержит три Ig-подобных домена, тогда как Siglec-5 — четыре, из которых первые два почти полностью идентичны Siglec-14 [91, 92]. В исследо-

вании Pillai S.G. с соавт. [93] был идентифицирован нулевой аллельный полиморфизм нейтрофилов, активирующих Siglec-14. У людей генный кластер Siglec имеет гены *Siglec-14* и *Siglec-5*, в то время как нулевой аллель Siglec-14 содержит ген слияния *Siglec 5/14*. Дисбаланс экспрессии *Siglec-5/14* способствует инициации воспалительных механизмов при ХОБЛ [94]. Уровень Siglec-14 влияет на частоту обострений ХОБЛ [95]. В исследовании T. Angata и соавт. [96] продемонстрировано, что нетипируемый штамм *Haemophilus influenzae* (NTHi) взаимодействует с Siglec-14 для усиления продукции провоспалительных цитокинов, и поэтому отсутствие Siglec-14, обусловленное гомозиготностью нулевого аллеля Siglec-14, уменьшает риск обострения ХОБЛ. Очевидно, что сиглеки оказывают влияние на течение ХОБЛ посредством регуляторного воздействия на клетки, участвующие в реализации иммунного ответа. Авторы полагают, что Siglec-14 может быть важной терапевтической мишенью при ХОБЛ.

Недавно описан Siglec-15 (Siglec-H), имеющий высокую степень гомологии с Siglec-14 и играющий большую роль в дифференцировке предшественников остеокластов [97]. Охарактеризованы антитела и антигенсвязывающие фрагменты, которые специфично связываются с Siglec-15. Все это важно для выявления и терапии прогрессирующего снижения костной массы из-за повышенной активности остеокластов [98]. Применение антител против Siglec-15 может быть перспективным в лечении остеопороза, часто сопутствующего ХОБЛ [99].

Siglec-8, являющийся ингибитором рецепторов эозинофилов и участвующий в механизмах развития БА, также значим в патогенезе ХОБЛ, поскольку влияет на фенотипирование данного заболевания [100]. Анализ материала, полученного из эпителиальных клеток трахеи мыши, показал, что MUC5B и MUC4 являются лигандами для Siglec-F. Поиск лигандов и моноклональных антител к Siglec-8 (Siglec-F) позволит с новых позиций подойти к терапии ХОБЛ.

## Заключение

Баланс между провоспалительными и противовоспалительными медиаторами определяет характер воспаления при ХОБЛ и БА. К его регуляторам относятся сиглеки, которые в последние годы рассматриваются в качестве мишеней для иммунотерапии многих заболеваний. Ключевая роль сиглеков в модуляции регуляторной активности обусловлена их способностью взаимодействовать с лигандами. Поскольку сиаловые кислоты присутствуют во всех клетках, гликановые лиганды сиглеков являются эффективными маркерами патофизиологических мишеней. Для ряда сиглеков обнаружены специфические, селективные лиганды, что дает возможность целенаправленно транспортировать внутрь клетки лекарственные вещества и таргетно лечить ХОБЛ и БА.

Так, лиганды Siglec-8 (Siglec-F), экспрессированные

на эпителиальных клетках дыхательных путей, позволяют рассматривать их в качестве мишени при терапии БА. Siglec-8 (Siglec-F) относится к группе сиглеков, механизм действия которых обусловлен присутствием ИТМ в цитоплазматическом домене, регулирующем активационный ответ иммунной системы при воспалении через экзогенные (PAMP) и эндогенные (DAMP) лиганды TLR. В то же время Siglec-10 экспрессируется дендритными клетками легких и играет ключевую роль в подавлении DAMP-опосредованных врожденных иммунных реакций. Однако работы, посвященные применению данного сиглека в патофизиологии БА, единичны и открытие селективных для него лигандов является актуальным направлением исследований. В патогенезе БА также перспективно изучение Siglec-3, Siglec-5, Siglec-6 и Siglec-14, экспрессируемых на тучных клетках и базофилах, и открытие специфичных лигандов для данных сиглеков. В патогенезе ХОБЛ уделяется внимание роли Siglec-3, Siglec-9, Siglec-14 и Siglec-15. Ряд данных сиглеков (Siglec-14, Siglec-15) реализуют свои функции через DAP12, который способен как усилить, так и ослабить врожденные воспалительные реакции при инфекционном и неинфекционном процессах. Экспрессия DAP12 в клетках, находящихся в легких, регулирует трансэндотелиальную миграцию нейтрофилов во время воспаления. Дефицит DAP12 в макрофагах сопровождается продукцией воспалительных цитокинов. В связи с этим открытие селективных для данных сиглеков лигандов также позволит целенаправленно лечить ХОБЛ и БА. Некоторые сиглеку являются парными рецепторами (Siglec-5 и Siglec-14, Siglec-11 и Siglec-16), и, если один представитель пары имеет ИТМ, а другой — DAP12, то такие рецепторы наделены ингибирующим и активационным потенциалом, обеспечивающим баланс сигналов при взаимодействии с патогеном. Отмеченные особенности механизмов биологического действия сиглеков позволяют относить их к регуляторам уровня воспаления и рассматривать в качестве многообещающих мишеней для терапии ХОБЛ и БА.

Структура, углеводная специфичность и биологическая функция сиглеков в организме в целом только начинают изучаться, однако перспективы данных исследований многообещающие, особенно в отношении терапии хронических бронхолегочных заболеваний.

**Финансирование исследования.** Работа проведена на личные средства авторов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов.

## Литература/References

1. *European Community Respiratory Health Survey*. 2016. URL: <http://www.ecrhs.org/>.
2. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD)*. 2016. URL: <http://www.ginasthma.com>.

3. NICE. *Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management. NICE Guideline*. 2017. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80>.

4. Кыткова О.Ю., Гвозденко Т.А. Функциональные взаимоотношения систем гомеостаза в условиях патологии. *Успехи современного естествознания* 2014; 5: 211–212. Kytikova O.Yu., Gvozdenko T.A. Functional relationships of homeostatic systems in pathological conditions. *Uspekhi sovremennoy estestvoznaniya* 2014; 5: 211–212.

5. Боговин Л.В., Колосов В.П., Перельман Ю.М. Нефармакологические способы достижения контроля бронхиальной астмы. Владивосток: Дальнаука; 2016; 252 с. Bogovin L.V., Kolosov V.P., Perel'man Yu.M. *Nefarmakologicheskie sposoby dostizheniya kontrolya bronkhial'noy astmy* [Non-pharmacological methods for management of bronchial asthma]. Vladivostok: Dal'nauka; 2016; 252 p.

6. Fu J., McDonald V., Gibson P., Simpson J. Systemic inflammation in older adults with asthma-COPD overlap syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6(4): 316–324, <https://doi.org/10.4168/air.2014.6.4.316>.

7. Nakawah M., Hawkins C., Barbandi F. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and the overlap syndrome. *J Am Board Fam Med* 2013; 26(4): 470–477, <https://doi.org/10.3122/jabfm.2013.04.120256>.

8. Lübbers J., Rodríguez E., van Kooyk Y. Modulation of immune tolerance via siglec-sialic acid interactions. *Front Immunol* 2018; 9: 2807, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02807>.

9. Eakin A.J., Bustard M.J., McGeough C.M., Ahmed T., Bjourson A.J., Gibson D.S. Siglec-1 and -2 as potential biomarkers in autoimmune disease. *Proteomics Clin Appl* 2016; 10(6): 635–644, <https://doi.org/10.1002/prca.201500069>.

10. Lehmann F., Gähje H., Kelm S., Dietz F. Evolution of sialic acid-binding proteins: molecular cloning and expression of fish Siglec-4. *Glycobiology* 2014; 14(11): 959–968, <https://doi.org/10.1093/glycob/cwh120>.

11. Crocker P.R., McMillan S.J., Richards H.E. CD33-related siglecs as potential modulators of inflammatory responses. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1253: 102–111, <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2011.06449.x>.

12. Pillai S., Netravali I.A., Cariappa A., Mattoo H. Siglecs and immune regulation. *Annu Rev Immunol* 2012; 30: 357–392, <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-020711-075018>.

13. Wang Y., Neumann H. Alleviation of neurotoxicity by microglial human Siglec-11. *J Neurosci* 2010; 30(9): 3482–3488, <https://doi.org/10.1523/jneurosci.3940-09.2010>.

14. Lopez P.H. Role of myelin-associated glycoprotein (Siglec-4a) in the nervous system. *Adv Neurobiol* 2014; 9: 245–262, [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1154-7\\_11](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1154-7_11).

15. Delputte P.L., Van Gorp H., Favoreel H.W., Hoebeke I., Delrue I., Dewerchin H., Verdonck F., Verhasselt B., Cox E., Nauwynck H.J. Porcine sialoadhesin (CD169/Siglec-1) is an endocytic receptor that allows targeted delivery of toxins and antigens to macrophages. *PLoS One* 2011; 6: e16827, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016827>.

16. Chen W.C., Sigal D.S., Saven A., Paulson J.C. Targeting B lymphoma with nanoparticles bearing glycan ligands of CD22. *Leuk Lymphoma* 2012; 53(2): 208–210, <https://doi.org/10.3109/10428194.2011.604755>.

17. Álvarez B., Escalona Z., Uenishi H., Toki D., Revilla C., Yuste M., Del Moral M.G., Alonso F., Ezquerro A., Domínguez J. Molecular and functional characterization of

- porcine Siglec-3/CD33 and analysis of its expression in blood and tissues. *Dev Comp Immunol* 2015; 51(2): 238–250, <https://doi.org/10.1016/j.dci.2015.04.002>.
18. Nordström T., Movert E., Olin A.I., Ali S.R., Nizet V., Varki A., Areschoug T. Human Siglec-5 inhibitory receptor and immunoglobulin A (IgA) have separate binding sites in streptococcal beta protein. *J Biol Chem* 2011; 286(39): 33981–33991, <https://doi.org/10.1074/jbc.m111.251728>.
19. Varchetta S., Brunetta E., Roberto A., Mikulak J., Hudspeth K.L., Mondelli M.U., Mavilio D. Engagement of Siglec-7 receptor induces a pro-inflammatory response selectively in monocytes. *PLoS One* 2012; 7(9): e45821, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045821>.
20. Gao P.S., Shimizu K., Grant A.V., Rafaels N., Zhou L.F., Hudson S.A., Konno S., Zimmermann N., Araujo M.I., Ponte E.V., Cruz A.A., Nishimura M., Su S.N., Hizawa N., Beaty T.H., Mathias R.A., Rothenberg M.E., Barnes K.C., Bochner B.S. Polymorphisms in the sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-8 (Siglec-8) gene are associated with susceptibility to asthma. *Eur J Hum Genet* 2010; 18(6): 713–719, <https://doi.org/10.1038/ejhg.2009.239>.
21. Retamal J., Sörensen J., Lubberink M., Suarez-Sipman F., Borges J.B., Feinstein R., Jalkanen S., Antoni G., Hedenstierna G., Roivainen A., Larsson A., Velikyan I. Feasibility of (68)Ga-labeled Siglec-9 peptide for the imaging of acute lung inflammation: a pilot study in a porcine model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 6(1): 18–31.
22. Bandala-Sanchez E., Zhang Y., Reinwald S., Dromey J.A., Lee B.H., Qian J., Böhmer R.M., Harrison L.C. T cell regulation mediated by interaction of soluble CD52 with the inhibitory receptor Siglec-10. *Nat Immunol* 2013; 14(7): 741–748, <https://doi.org/10.1038/ni.2610>.
23. Wang X., Mitra N., Cruz P., Deng L.; NISC Comparative Sequencing Program, Varki N., Angata T., Green E.D., Mullikin J., Hayakawa T., Varki A. Evolution of Siglec-11 and Siglec-16 genes in hominins. *Mol Biol Evol* 2012; 29(8): 2073–2086, <https://doi.org/10.1093/molbev/mss077>.
24. Ali S.R., Fong J.J., Carlin A.F., Busch T.D., Linden R., Angata T., Areschoug T., Parast M., Varki N., Murray J., Nizet V., Varki A. Siglec-5 and Siglec-14 are polymorphic paired receptors that modulate neutrophil and amnion signaling responses to group B Streptococcus. *J Exp Med* 2014; 211(6): 1231–1242, <https://doi.org/10.1084/jem.20131853>.
25. Crocker P.R., Paulson J.C., Varki A. Siglecs and their roles in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(4): 255–266, <https://doi.org/10.1038/nri2056>.
26. Cao H., Lakner U., de Bono B., Traherne J.A., Trowsdale J., Barrow A.D. SIGLEC16 encodes a DAP12-associated receptor expressed in macrophages that evolved from its inhibitory counterpart SIGLEC11 and has functional and non-functional alleles in humans. *Eur J Immunol* 2008; 38(8): 2303–2315, <https://doi.org/10.1002/eji.200738078>.
27. Gunten S.V., Bochner B.S. Basic and clinical immunology of siglecs. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1143(1): 61–82, <https://doi.org/10.1196/annals.1443.011>.
28. Kawai T., Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol* 2010; 11(5): 373–384, <https://doi.org/10.1038/ni.1863>.
29. Pisetsky D.S. The origin and properties of extracellular DNA: from PAMP to DAMP. *Clin Immunol* 2012; 144(1): 32–40, <https://doi.org/10.1016/j.clim.2012.04.006>.
30. Cao H., Crocker P.R. Evolution of CD33-related siglecs: regulating host immune functions and escaping pathogen exploitation? *Immunology* 2011; 132(1): 18–26, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2010.03368.x>.
31. Heung L.J., Hohl T.M. DAP12 inhibits pulmonary immune responses to *Cryptococcus neoformans*. *Infect Immun* 2016; 84(6): 1879–1886, <https://doi.org/10.1128/iai.00222-16>.
32. Spahn J.H., Li W., Bribiesco A.C., Liu J., Shen H., Ibricevic A., Pan J.H., Zinselmeyer B.H., Brody S.L., Goldstein D.R., Krupnick A.S., Gelman A.E., Miller M.J., Kreisel D. DAP12 expression in lung macrophages mediates ischemia/reperfusion injury by promoting neutrophil extravasation. *J Immunol* 2015; 194(8): 4039–4048, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401415>.
33. Angata T., Nycholat C.M., Macauley M.S. Therapeutic targeting of siglecs using antibody- and glycan-based approaches. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36(10): 645–660, <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.06.008>.
34. Nitschke L. Suppressing the antibody response with siglec ligands. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1373–1374, <https://doi.org/10.1056/NEJMcibr1308953>.
35. Chang L., Chen Y.J., Fan C.Y., Tang C.J., Chen Y.H., Low P.Y., Ventura A., Lin C.C., Chen Y.J., Angata T. Identification of siglec ligands using a proximity labeling method. *J Proteome Res* 2017; 16(10): 3929–3941, <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.7b00625>.
36. Bochner B.S. “Siglec”ting the allergic response for therapeutic targeting. *Glycobiology* 2017; 26(6): 546–552, <https://doi.org/10.1093/glycob/cww024>.
37. Pappas K., Papaioannou A.I., Kostikas K., Tzanakis N. The role of macrophages in obstructive airways disease: chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Cytokine* 2013; 64: 613–625, <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.09.010>.
38. Bochner B.S., Book W., Busse W.W., Butterfield J., Furuta G.T., Gleich G.J., Klion A.D., Lee J.J., Leiferman K.M., Minniccozzi M., Moqbel R., Rothenberg M.E., Schwartz L.B., Simon H.U., Wechsler M.E., Weller P.F. Workshop report from the National Institutes of Health Taskforce on the Research Needs of Eosinophil-Associated Diseases (TREAD). *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(3): 587–596, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.07.024>.
39. Van Schayck O.C. Global strategies for reducing the burden from asthma. *Prim Care Respir J* 2013; 22(2): 239–243, <https://doi.org/10.4104/pcrj.2013.00052>.
40. Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Новицкий В.В., Литвинова Л.С., Чумакова С.П. Эозинофил: современный взгляд на кинетику, структуру и функцию. *Гематология и трансфузиология* 2012; 57(1): 30–36. Kolobovnikova Yu.V., Urazova O.I., Novitsky V.V., Litvinova L.S., Chumakova S.P. Eosinophil: a modern concept of the kinetics, structure, and function. *Gematologiya i transfusiologiya* 2012; 57(1): 30–36.
41. Kelly E.A., Esnault S., Johnson S.H., Liu L.Y., Malter J.S., Burnham M.E., Jarjour N.N. Human eosinophil activin A synthesis and mRNA stabilization are induced by the combination of IL-3 plus TNF. *Immunol Cell Biol* 2016; 94(7): 701–708, <https://doi.org/10.1038/icb.2016.30>.
42. Wilkerson E.M., Johansson M.W., Hebert A.S., Westphall M.S., Mathur S.K., Jarjour N.N., Schwantes E.A., Mosher D.F., Coon J.J. The peripheral blood eosinophil proteome. *J Proteome Res* 2016; 15: 1524–1533, <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b00006>.
43. Amin K., Janson C., Bystrom J. Role of eosinophil granulocytes in allergic airway inflammation endotypes.

*Scand J Immunol* 2016; 84(2): 75–85, <https://doi.org/10.1111/sji.12448>.

44. Doyle A.D., Jacobsen E.A., Ochkur S.I., McGarry M.P., Shim K.G., Nguyen D.T., Protheroe C., Colbert D., Kloeber J., Neely J., Shim K.P., Dyer K.D., Rosenberg H.F., Lee J.J., Lee N.A. Expression of the secondary granule proteins major basic protein 1 (MBP-1) and eosinophil peroxidase (EPX) is required for eosinophilopoiesis in mice. *Blood* 2013; 122(5): 781–790, <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-473405>.

45. Furuta G.T., Nieuwenhuis E.E., Karhausen J., Gleich G., Blumberg R.S., Lee J.J., Ackerman S.J. Eosinophils alter colonic epithelial barrier function: role for major basic protein. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289(5): 890–897, <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00015.2005>.

46. Kim C.-K. Eosinophil-derived neurotoxin: a novel biomarker for diagnosis and monitoring of asthma. *Korean J Pediatr* 2013; 56(1): 8–12, <https://doi.org/10.3345/kjp.2013.56.1.8>.

47. Tulic M.K., Sly P.D., Andrews D., Crook M., Davoine F., Odemuyiwa S.O., Charles A., Hodder M.L., Prescott S.L., Holt P.G., Moqbel R. Thymic indoleamine 2,3-dioxygenase-positive eosinophils in young children: potential role in maturation of the naive immune system. *J Pathol* 2009; 175(5): 2043–2052, <https://doi.org/10.2353/ajpath.2009.090015>.

48. Lee J.J., Jacobsen E.A., McGarry M.P., Schleimer R., Lee N.A. Eosinophils in health and disease: the LIAR hypothesis. *Clin Exp Allergy* 2010; 40(4): 563–575, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2010.03484.x>.

49. Wu D., Molofsky A.B., Liang H.E., Ricardo-Gonzalez R.R., Jouihan H.A., Bando J.K., Chawla A., Locksley R.M. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science* 2011; 332(6026): 243–247, <https://doi.org/10.1126/science.1201475>.

50. Bischoff L., Derk C.T. Eosinophilic fasciitis: demographics, disease pattern and response to treatment: report of 12 cases and review of the literature. *Int J Dermatol* 2008; 47(1): 29–35, <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2007.03544.x>.

51. Straumann A., Aceves S.S., Blanchard C., Collins M.H., Furuta G.T., Hirano I., Schoepfer A.M., Simon D., Simon H.U. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy* 2012; 67(4): 477–490, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2012.02787.x>.

52. Jia Y., Yu H., Fernandes S.M., Wei Y., Gonzalez-Gil A., Motari M.G., Vajn K., Stevens W.W., Peters A.T., Bochner B.S., Kern R.C., Schleimer R.P., Schnaar R.L. Expression of ligands for Siglec-8 and Siglec-9 in human airways and airway cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(3): 799–810, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.01.004>.

53. Kiwamoto T., Kawasaki N., Paulson J.C., Bochner B.S. Siglec-8 as a drugable target to treat eosinophil and mast cell-associated conditions. *Pharmacol Ther* 2012; 135(3): 327–336, <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.06.005>.

54. Nutku E., Aizawa H., Hudson S.A., Bochner B.S. Ligation of Siglec-8: a selective mechanism for induction of human eosinophil apoptosis. *Blood* 2003; 101(12): 5014–5020, <https://doi.org/10.1182/blood-2002-10-3058>.

55. Janevska D., O'Sullivan J., Cao Y., Bochner B.S. Specific subsets of kinases mediate Siglec-8 engagement-induced reactive oxygen species (ROS) production and apoptosis in primary human eosinophils. *Glycobiology* 2015; 25: 1214.

56. Tateno H., Crocker P.R., Paulson J.C. Mouse Siglec-F and human Siglec-8 are functionally convergent paralogs that are selectively expressed on eosinophils and recognize 6'-sulfo-sialyl Lewis X as a preferred glycan ligand. *Glycobiology* 2005; 15(11): 1125–1135.

57. Suzukawa M., Miller M., Rosenthal P., Cho J.Y., Doherty T.A., Varki A., Broide D. Sialyltransferase ST3Gal-III regulates Siglec-F ligand formation and eosinophilic lung inflammation in mice. *J Immunol* 2013; 190(12): 5939–5948, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1203455>.

58. Li N., Zhang W., Wan T., Zhang J., Chen T., Yu Y., Wang J., Cao X. Cloning and characterization of Siglec-10, a novel sialic acid binding member of the Ig superfamily, from human dendritic cells. *J Biol Chem* 2001; 276(30): 28106–28112, <https://doi.org/10.1074/jbc.m100467200>.

59. Pfrengle F., Macauley M.S., Kawasaki N., Paulson J.C. Copresentation of antigen and ligands of Siglec-G induces B cell tolerance independent of CD22. *J Immunol* 2013; 191(4): 1724–1731, <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300921>.

60. Toubai T., Rossi C., Oravec-Wilson K., Zajac C., Liu C., Braun T., Fujiwara H., Wu J., Sun Y., Brabbs S., Tamaki H., Magenau J., Zheng P., Liu Y., Reddy P. Siglec-G represses DAMP-mediated effects on T cells. *JCI Insight* 2017; 2(14): 92293, <https://doi.org/10.1172/jci.insight.92293>.

61. Macauley M.S., Crocker P.R., Paulson J.C. Siglec regulation of immune cell function in disease. *Nat Rev Immunol* 2014; 14(10): 653–666, <https://doi.org/10.1038/nri3737>.

62. Escalona Z., Álvarez B., Uenishi H., Toki D., Yuste M., Revilla C., del Moral M.G., Alonso F., Ezquerro A., Domínguez J. Molecular characterization of porcine Siglec-10 and analysis of its expression in blood and tissues. *Dev Comp Immunol* 2015; 48(1): 116–123, <https://doi.org/10.1016/j.dci.2014.09.011>.

63. Liu J., Pang Z., Wang G., Guan X., Fang K., Wang Z., Wang F. Advanced role of neutrophils in common respiratory diseases. *J Immunol Res* 2017; 6710278, <https://doi.org/10.1155/2017/6710278>.

64. Rosales C., Demarex N., Lowell C.A., Uribe-Querol E. Neutrophils: their role in innate and adaptive immunity. *J Immunol Res* 2016; 2016: 1469780, <https://doi.org/10.1155/2016/1469780>.

65. Guillemins M., Bruhns P., Saeys Y., Hammad H., Lambrecht B.N. The function of Fcγ receptors in dendritic cells and macrophages. *Nat Rev Immunol* 2014; 14(2): 94–108, <https://doi.org/10.1038/nri3582>.

66. Pham D.L., Ban G.Y., Kim S.H., Shin Y.S., Ye Y.M., Chwae Y.J., Park H.S. Neutrophil autophagy and extracellular DNA traps contribute to airway inflammation in severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2017; 47(1): 57–70, <https://doi.org/10.1111/cea.12859>.

67. Alam R., Good J., Rollins D., Verma M., Chu H., Pham T.H., Martin R.J. Airway and serum biochemical correlates of refractory neutrophilic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140(4): 1004–1014.e13, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.12.963>.

68. Hosoki K., Itazawa T., Boldogh I., Sur S. Neutrophil recruitment by allergens contribute to allergic sensitization and allergic inflammation. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2016; 16(1): 45–50, <https://doi.org/10.1097/aci.0000000000000231>.

69. Freeman C.M., Curtis J.L. Lung dendritic cells: shaping immune responses throughout COPD progression. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2017; 56(2): 152–159, <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0272tr>.



70. Walter R.B., Raden B.W., Zeng R., Hausermann P., Bernstein I.D., Cooper J.A. ITIM-dependent endocytosis of CD33-related siglecs: role of intracellular domain, tyrosine phosphorylation, and the tyrosine phosphatases, Shp1 and Shp2. *J Leukoc Biol* 2008; 83(1): 200–211, <https://doi.org/10.1189/jlb.0607388>.
71. Hernández-Caselles T., Martínez-Esparza M., Pérez-Oliva A.B., Quintanilla-Cecconi A.M., García-Alonso A., Alvarez-López D.M., García-Peñarrubia P. A study of CD33 (Siglec-3) antigen expression and function on activated human T and NK cells: two isoforms of CD33 are generated by alternative splicing. *J Leukoc Biol* 2006; 79(1): 46–58, <https://doi.org/10.1189/jlb.0205096>.
72. Walter R.B. The role of CD33 as therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Expert Opin Ther Targets* 2014; 18(7): 715–718, <https://doi.org/10.1517/14728222.2014.909413>.
73. Siddiqui S., Schwarz F., Springer S., Khedri Z., Yu H., Deng L., Verhagen A., Naito-Matsui Y., Jiang W., Kim D., Zhou J., Ding B., Chen X., Varki N., Varki A. Studies on the detection, expression, glycosylation, dimerization, and ligand binding properties of mouse Siglec-E. *J Biol Chem* 2017; 292(3): 1029–1037, <https://doi.org/10.1074/jbc.m116.738351>.
74. Ahtinen H., Kulkova J., Lindholm L., Eerola E., Hakanen A.J., Moritz N., Söderström M., Saanijoki T., Jalkanen S., Roivainen A., Aro H.T. <sup>68</sup>Ga-DOTA-Siglec-9 PET/CT imaging of peri-implant tissue responses and staphylococcal infections. *EJNMMI Res* 2014; 4: 45, <https://doi.org/10.1186/s13550-014-0045-3>.
75. Jandus C., Boligan K.F., Chijioko O., Liu H., Dahlhaus M., Démoulin T., Schneider C., Wehrli M., Hunger R.E., Baerlocher G.M., Simon H.U., Romero P., Münz C., von Gunten S. Interactions between Siglec-7/9 receptors and ligands influence NK cell-dependent tumor immunosurveillance. *J Clin Invest* 2014; 124(4): 1810–1820, <https://doi.org/10.1172/jci65899>.
76. Yu H., Gonzalez-Gil A., Wei Y., Fernandes S.M., Porell R.N., Vajn K., Paulson J.C., Nycholat C.M., Schnaar R.L. Siglec-8 and Siglec-9 binding specificities and endogenous airway ligand distributions and properties. *Glycobiology* 2017; 27(7): 657–668, <https://doi.org/10.1093/glycob/cwx026>.
77. Zeng Z., Li M., Wang M., Wu X., Li Q., Ning Q., Zhao J., Xu Y., Xie J. Increased expression of Siglec-9 in chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Rep* 2017; 7(1): 10116, <https://doi.org/10.1038/s41598-017-09120-5>.
78. McMillan S.J., Sharma R.S., McKenzie E.J., Richards H.E., Zhang J., Prescott A., Crocker P.R. Siglec-E is a negative regulator of acute pulmonary neutrophil inflammation and suppresses CD11b beta2-integrin-dependent signaling. *Blood* 2013; 121(11): 2084–2094, <https://doi.org/10.1182/blood-2012-08-449983>.
79. McMillan S.J., Sharma R.S., Richards H.E., Hegde V., Crocker P.R. Siglec-E promotes beta2-integrin-dependent NADPH oxidase activation to suppress neutrophil recruitment to the lung. *J Biol Chem* 2014; 289(29): 20370–20376, <https://doi.org/10.1074/jbc.m114.574624>.
80. Schwarz F., Landig C.S., Siddiqui S., Secundino I., Olson J., Varki N., Nizet V., Varki A. Paired siglec receptors generate opposite inflammatory responses to a human-specific pathogen. *EMBO J* 2017; 36(6): 751–760, <https://doi.org/10.15252/embj.201695581>.
81. Tanida S., Akita K., Ishida A., Mori Y., Toda M., Inoue M., Ohta M., Yashiro M., Sawada T., Hirakawa K., Nakada H. Binding of the sialic acid-binding lectin, Siglec-9, to the membrane mucin, MUC1, induces recruitment of  $\beta$ -catenin and subsequent cell growth. *J Biol Chem* 2013; 288(44): 31842–31852, <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.471318>.
82. Millares L., Martí S., Ardanuy C., Liñares J., Santos S., Dorca J., García-Núñez M., Quero S., Monsó E. Specific IgA against *Pseudomonas aeruginosa* in severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017; 12: 2807–2811, <https://doi.org/10.2147/copd.s141701>.
83. Fahy J.V., Dickey B.F. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 2010; 363(23): 2233–2247, <https://doi.org/10.1056/nejmra0910061>.
84. Caramori G., Casolari P., Di Gregorio C., Saetta M., Baraldo S., Boschetto P., Ito K., Fabbri L.M., Barnes P.J., Adcock I.M., Cavallese G., Chung K.F., Papi A. MUC5AC expression is increased in bronchial submucosal glands of stable COPD patients. *Histopathology* 2009; 55 (3): 321–331, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03377.x>.
85. Fischer B.M., Wong J.K., Kummarapurugu A.B., Voynow J.A. Neutrophil elastase increases expression of senescence biomarkers in normal human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: A2434, [https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1\\_meetingabstracts.a2434](https://doi.org/10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_meetingabstracts.a2434).
86. Ishikawa N., Hattori N., Tanaka S., Horimasu Y., Haruta Y., Yokoyama A., Kohno N., Kinnula V.L. Levels of surfactant proteins A and D and KL-6 are elevated in the induced sputum of chronic obstructive pulmonary disease patients: a sequential sputum analysis. *Respiration* 2011; 82(1): 10–18, <https://doi.org/10.1159/000324539>.
87. Fan H., Bobek L.A. Regulation of human MUC7 Mucin gene expression by cigarette smoke extract or cigarette smoke and *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide in human airway epithelial cells and in MUC7 transgenic mice. *Open Respir Med J* 2010; 4: 63–70, <https://doi.org/10.2174/18743064010040100063>.
88. Bottoni P., Scatena R. The role of CA 125 as tumor marker: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015; 867: 229–244, [https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0\\_14](https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0_14).
89. Yilmaz M.B., Zorlu A., Dogan O.T., Karahan O., Tandogan I., Akkurt I. Role of CA-125 in identification of right ventricular failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Cardiol* 2011; 34(4): 244–248, <https://doi.org/10.1002/clc.20868>.
90. Belisle J.A., Horibata S., Jennifer G.A., Petrie S., Kapur A., André S., Gabius H.J., Rancourt C., Connor J., Paulson J.C., Patankar M.S. Identification of Siglec-9 as the receptor for MUC16 on human NK cells, B cells, and monocytes. *Mol Cancer* 2010; 9(1): 118, <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-118>.
91. Angata T., Hayakawa T., Yamanaka M., Varki A., Nakamura M. Discovery of Siglec-14, a novel sialic acid receptor undergoing concerted evolution with Siglec-5 in primates. *FASEB J* 2006; 20(12): 1964–1973, <https://doi.org/10.1096/fj.06-5800com>.
92. Yamanaka M., Kato Y., Angata T., Narimatsu H. Deletion polymorphism of Siglec14 and its functional implications. *Glycobiology* 2009; 19(8): 841–846, <https://doi.org/10.1093/glycob/cwp052>.
93. Pillai S.G., Kong X., Edwards L.D., Cho M.H., Anderson W.H., Coxson H.O., Lomas D.A., Silverman E.K.; ECLIPSE and ICGN Investigators. Loci identified by genome-wide association studies influence different disease-related

phenotypes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(12): 1498–1505, <https://doi.org/10.1164/rccm.201002-0151OC>.

94. Wielgat P., Mroz R.M., Stasiak-Barmuta A., Szepiel P., Chyczewska E., Braszko J.J., Holownia A. Inhaled corticosteroids increase Siglec-5/14 expression in sputum cells of COPD patients. *Adv Exp Med Biol* 2015; 839: 1–5, [https://doi.org/10.1007/5584\\_2014\\_51](https://doi.org/10.1007/5584_2014_51).

95. Ishii T., Angata T., Wan E.S., Cho M.H., Motegi T., Gao C., Ohtsubo K., Kitazume S., Gemma A., ParÉ P.D., Lomas D.A., Silverman E.K., Taniguchi N., Kida K. Influence of SIGLEC 9 polymorphisms on COPD phenotypes including exacerbation frequency. *Respirology* 2017; 22(4): 684–690, <https://doi.org/10.1111/resp.12952>.

96. Angata T., Ishii T., Motegi T., Oka R., Taylor R.E., Soto P.C., Chang Y.C., Secundino I., Gao C.X., Ohtsubo K., Kitazume S., Nizet V., Varki A., Gemma A., Kida K., Taniguchi N. Loss of Siglec-14 reduces the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70(17): 3199–3210, <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1311-7>.

97. Stuiblé M., Moraitis A., Fortin A., Saragosa S., Kalbakji A., Filion M., Tremblay G.B. Mechanism and function of monoclonal antibodies targeting Siglec-15 for therapeutic inhibition of osteoclastic bone resorption. *J Biol Chem* 2014; 289(10): 6498–6512, <https://doi.org/10.1074/jbc.m113.494542>.

98. Kiwamoto T., Katoh T., Evans C.M., Janssen W.J., Brummet M.E., Hudson S.A., Zhu Z., Tiemeyer M., Bochner B.S. Endogenous airway mucins carry glycans that bind Siglec-F and induce eosinophil apoptosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(5): 1329–1340, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.10.027>.

99. Hiruma Y., Hirai T., Tsuda E. Siglec-15, a member of the sialic acid-binding lectin, is a novel regulator for osteoclast differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 409(3): 424–429, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.05.015>.

100. Mroz R.M., Holownia A., Wielgat P., Sitko A., Skopinski T., Braszko J.J. Siglec-8 in induced sputum of COPD patients. *Adv Exp Med Biol* 2013; 788: 19–23, [https://doi.org/10.1007/978-94-007-6627-3\\_3](https://doi.org/10.1007/978-94-007-6627-3_3).