

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ИЗУЧЕНИЮ МЕХАНИЗМОВ ФОРМИРОВАНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Успенская Е.В.¹, Лебедеко А.А.¹, Алексеев В.В.¹, Семерник О.Е.¹, Боцман Е.А.¹,
Ефремов А.А.¹, Алексеева Н.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», Ростов-на-Дону, e-mail: okt@rostgmu.ru.

Бронхиальная астма (БА) является одной из важнейших медико-социальных проблем во всем мире, которая находится в центре внимания клиницистов различных специальностей. Факторы, которые могут вызвать или усугубить симптомы астмы, – это вирусные инфекции, бытовые или профессиональные аллергены (например, клещ домашней пыли, пыльца, тараканы и др.), табачный дым, физические нагрузки и стресс. Астма является одним из распространенных и опасных хронических заболеваний, характеризующихся респираторными симптомами, которые могут требовать срочной медицинской помощи и привести к летальному исходу, особенно при неконтролируемом течении. На основании анализа источников современной литературы, а также данных собственных исследований рассматриваются различные модели формирования БА у животных, гистологические изменения в тканях бронхов и легкого, приводящие к потере контроля над течением заболевания. Изучение вышеперечисленных механизмов на современном этапе может повысить уровень диагностики и лечения данного заболевания. Изменения тканевого и клеточного состава стенки дыхательных путей, как и патологические процессы, поддерживающие хроническое воспаление в бронхах, признаются важными компонентами, играющими значимую роль в поддержании контроля над течением БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ремоделирование, аллерген, нейтрофил, эозинофил, тучная клетка, интерлейкин-33.

EXPERIMENTAL APPROACH TO STUDYING MECHANISMS OF FORMATION OF BRONCHIAL ASTHMA

Uspenskaya E.V.¹, Lebedenko A.A.¹, Alekseev V.V.¹, Semernik O.E.¹, Botsman E.A.¹,
Efremov A.A.¹, Alekseeva N.S.¹

¹FSBEI HE RostSMU of Ministry of Health of the Russia, Rostov-on-Don, e-mail: okt@rostgmu.ru

Bronchial asthma is one of the most important medical and social problems worldwide, which is the focus of attention of clinicians of various specialties. Factors that can cause or worsen asthma symptoms are viral infections, household or occupational allergens (for example, house dust mite, pollen, cockroaches, and others), tobacco smoke, physical exertion, and stress. Asthma is one of the most common and dangerous chronic diseases characterized by respiratory symptoms that may require urgent medical attention and lead to death, especially with uncontrolled course. Based on the analysis of modern literature sources, as well as data from our own research, various models of the formation of bronchial asthma in animals, histological changes in the tissues of the bronchi and lungs, leading to loss of control over the course of the disease, are considered. The study of the above mechanisms at the present stage can increase the level of diagnosis and treatment of this disease. Changes in the tissue and cellular composition of the airway wall, as well as pathological processes that support chronic inflammation in the bronchi, are recognized as important components that play a significant role in maintaining control over the course of bronchial asthma.

Keywords: bronchial asthma, remodeling, allergen, neutrophil, eosinophil, mast cell, interleukin-33.

Цель исследования – детальное изучение гистологических изменений и механизмов, лежащих в их основе, а также факторов, влияющих на скорость и степень ремоделирования дыхательных путей.

Материалы и методы исследования

Поиск научной информации проводили в отечественной (e-Library) и зарубежных базах данных (PubMed, Scopus, Oxford University Press, Springer, Web of Science Core Collection).

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время имеются различные исследования, которые описывают структурные изменения стенки респираторного тракта, связанные с аллергическим воспалением, включающие нарушение целостности эпителиального барьера, субэпителиальный фиброз, гиперплазию бокаловидных клеток, гипертрофию гладких мышц, повышенный ангиогенез и др. [1, 2].

Эпителиальные клетки имеют на своей поверхности рецепторы распознавания образов (PRR), которые связываются с аллергеном, что приводит к преобразованию дендритных клеток за счет секреции хемокинов и цитокинов, таких как CCL2, CCL20, IL-12, IL-12p40, TSLP и GM-CSF. Однако хроническое воспаление и длительная стимуляция этими хемокинами и цитокинами приводят к aberrantному восстановлению тканей и ремоделированию дыхательных путей, что является ключевым звеном патофизиологических состояний, наблюдаемых у больных БА [3, 4].

При бронхоконстрикции и бронхоспазме эпителиальные клетки подвергаются действию сжимающих сил, величина которых превышает нормальные физиологические условия. В ответ на данный процесс вырабатываются трансформирующий фактор роста (TGF- β) и эпидермальный фактор роста (EGF), что приводит к повышенной пролиферации бокаловидных клеток, утолщению субэпителия и гиперсекреции слизи [5].

Внеклеточный матрикс ткани легкого состоит из разнообразной группы белков и гликопротеинов, включая структурные белки, такие как коллаген и эластин, фибронектин, гликозаминогликаны, протеоглики. При длительном воспалении происходит повышенное отложение белков внеклеточного матрикса в области базальной мембраны, собственной пластинки и подслизистой оболочке, что способствует утолщению стенки дыхательных путей и обструкции воздушного потока. Кроме того, при изменении соотношения коллагеновых и эластических волокон происходит нарушение архитектоники легочной ткани. Так, при увеличении коллагеновых волокон наблюдается ригидность легких, и, наоборот, при увеличении эластических волокон отмечаются высокая податливость и снижение упругости, что является неотъемлемым компонентом ремоделирования [6].

Привлечение иммунных клеток усиливает степень ремоделирования дыхательных путей за счет высвобождения TGF- β и интерлейкина 13 (IL-13) как иммунными, так и эпителиальными клетками. Эти факторы способствуют дифференцировке фибробластов в миофибробласты и выработке металлопротеиназ, которые вызывают структурные изменения в дыхательных путях астматиков. Гипертрофия и гиперплазия гладкой мускулатуры

дыхательных путей (ASM) являются характерными чертами дыхательных путей у больных БА. Помимо фибробластов, гладкомышечные клетки при астме также продуцируют повышенное количество внеклеточного матрикса (ЕСМ), включая коллаген и фибронектин [7, 8]. Также интерес представляют исследования, доказывающие тот факт, что взаимодействие IgE с клетками гладких миоцитов бронхов приводит к прямому аллергензависимому воздействию и непрямоу цитокинопосредованному влиянию. Данный процесс проявляется аномальной гипертрофией гладких мышц, их гиперплазией, а также утолщением базальной мембраны, ведущей к фиброзу, что коррелирует со степенью тяжести БА [9].

Все эти изменения способствуют формированию гиперчувствительности и обструкции дыхательных путей, что и приводит к ограничению воздушного потока, прогрессирующему снижению функции легких у больных, страдающих данным заболеванием [9].

Современная классификация нарушений иммунной регуляции при БА

В настоящее время описаны два основных эндотипа астмы: 2-го типа с высоким уровнем воспаления (Т2-высокий, эозинофильный) и 2-го типа с низким уровнем воспаления (Т2-низкий, неэозинофильный). Астма с высоким уровнем Т2 характеризуется эозинофильным воспалением дыхательных путей с высоким содержанием эозинофилов в крови, БА 2-го низкого типа охватывает нейтрофильную астму. Также существует смешанный гранулоцитарный эндотип, характеризующийся сосуществованием эозинофильного и нейтрофильного воспаления дыхательных путей [10, 11].

Известно, что БА, при которой выявляется высокая инфильтрация тканей бронхов нейтрофилами, относится к эндотипу тяжелой астмы, характеризующейся снижением функции легких, более выраженным воспалением дыхательных путей и менее выраженным ответом на лечение. Данный факт подтверждает актуальность исследования патогенеза и гистологических изменений в тканях при нейтрофильной астме. Образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) является одной из функций нейтрофилов, они увеличиваются при возникновении воспаления и могут подвергаться процессу нетоза, высвобождая NETs за пределы клеток [12].

Роль образования внеклеточных ловушек нейтрофилов и эозинофилов при воспалении бронхов

Образование внеклеточных ловушек нейтрофилов считается одним из ключевых механизмов заболевания при нейтрофильном воспалении бронхов. NETs представляют собой структуры, похожие на паутину, которые состоят из ДНК и антимикробных белков, и способны связывать патогены, предотвращая их распространение. Механизм образования нейтрофильных ловушек достаточно сложен, в его основе лежит ряд молекулярных перестроек самой клетки. Итогом данного процесса являются разрыв плазмалеммы и

высвобождение во внеклеточное пространство высокого уровня протеаз, антимикробных белков, активных форм кислорода, необходимых для уничтожения патогена. Однако длительное пребывание патогенных факторов приводит к чрезмерной активации нейтрофилов, увеличению числа внеклеточных ловушек, высвобождению большой концентрации провоспалительных веществ, что и лежит в основе поддержания хронического воспаления бронхов с дальнейшей перестройкой их клеточного и тканевого состава, то есть ремоделирования [13].

Модели на животных ценны для понимания патофизиологии ремоделирования тканей при БА, гистологического изучения изменений в тканях и разработки как эффективных диагностических методов, так и терапевтических средств. Различные методики моделирования БА позволяют воссоздать процессы аллергического воспаления дыхательных путей и определить механизмы, лежащие в основе их патогенеза [14]. Именно поэтому представляет интерес работа М. Xia и соавторов (2022 г.) по созданию мышинной модели аллергической астмы с преобладанием нейтрофилов, в которой выявили, что мыши, подвергшиеся воздействию овалбумином (OVA) / полным адьювантом Фрейнда (CFA) / липополисахаридом в низких дозах (LPS), продуцировали большое количество нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) в легочной ткани. Данная модель характеризуется массивным нейтрофильным воспалением и тяжелой гиперреактивностью дыхательных путей. Кроме того, обнаружили, что вырабатывалось большое количество NETs, которые коррелировали с тяжестью воспаления дыхательных путей [15].

Внеклеточные ловушки эозинофилов также способны стимулировать прогрессирование астмы с помощью нейроиммунных сигналов, что подтверждается в работе Y Lu и соавт. 2021. Было показано, что эозинофильные внеклеточные ловушки (eosinophil extracellular traps, EET) в жидкости для бронхоальвеолярного лаважа связаны с тяжестью астмы у пациентов; кроме того, обнаружили, что EET усиливают гиперплазию бокаловидных клеток, выработку слизи, и инфильтрацию воспалительных клеток [16]. В процессе эптоза ядра эозинофилы начинают терять свою форму, нуклеолема распадается, а ДНК заполняет цитоплазму. Далее происходят разрыв плазматической мембраны и выброс сетей ДНК, что имеет сходство с процессами нетоза (neutrophil extracellular DNA trap cell death, NETosis). В результате происходит высвобождение эозинофильных внеклеточных ловушек, а также содержимого гранул эозинофилов. EET выделяют цитотоксические катионные белки, которые могут усугублять повреждение дыхательных путей и привести к их ремоделированию [17, 18].

В работе L. Fang с соавт. (2020 г.) при изучении мышинной модели бронхиальной астмы, вызванной тропомиозином креветок, сенсibilизацию проводили с помощью внутрибрюшинных инъекций в дни 0, 7, 14, а затем интраназальным введением в течение семи

дней подряд. После проведения эксперимента были выявлены различные изменения в тканях дыхательных путей. Инфильтрация тканей эозинофилами привела к выраженному воспалительному процессу на фоне высокой продукции провоспалительной эозинофильной пероксидазы. Каскад воспалительных реакций инициировал гиперплазию бокаловидных клеток с повышением секреции мукопротеинов, отложением коллагена, утолщением гладкой мускулатуры у животных, длительное время подвергавшихся воздействию данного аллергена, что, в свою очередь, способствовало изменению структуры тканей респираторного тракта [19]. Ремоделирование дыхательных путей в данном эксперименте является следствием длительного воспаления и репаративных процессов, которые не сопровождались полным физиологическим восстановлением клеточного и тканевого состава. Это еще раз доказывает, что эозинофилы, участвующие в аллергическом воспалении, играют одну из ведущих ролей в реализации данного процесса [19].

Изучение ряда гистопатологических изменений в тканях бронхов при воздействии аллергена анисакиса также выявило ряд особенностей. Анизакидоз остается актуальной проблемой во всем мире, поскольку это заболевание, вызываемое личиночными стадиями нематод семейства Anisakidae в результате употребления морской рыбы и морепродуктов, характеризуется не только поражением желудочно-кишечного тракта, но и токсико-аллергическими проявлениями, такими как отек Квинке, крапивница, а значит, и возможным развитием БА. Чаще всего данное заболевание характерно для работников, занятых обработкой морепродуктов и рыбной муки, которые непосредственно подвергаются воздействию анисакиса [20, 21]. Данные о возможном развитии БА при длительном контакте с этим аллергеном явились основой для проведения исследования. Эксперимент был проведен на 4-недельной мышинной модели БА, вызванной введением анисакиса, после чего были оценены различные маркеры ремоделирования тканей дыхательных путей. Для исследования легочной паренхимы изготавливали гистологические образцы и окрашивали их по различным методикам. При окрашивании периодической кислотой Шиффа выявлено значительное увеличение количества бокаловидных клеток с гиперпродукцией слизи, окрашенных в пурпурно-пурпурный цвет. При окрашивании трихромом Массона ткани приобретали голубой цвет, что свидетельствует об избыточном отложении субэпителиального коллагена. Также была описана инфильтрация образцов эозинофилами и нейтрофилами при окрашивании гематоксилином и эозином [21].

Роль эпидермально-мезенхимальных переходов в патогенезе БА

Все больше внимания привлекают работы, изучающие такое явление, как эпидермально-мезенхимальные переходы (ЭМП). Некоторые авторы считают, что ЭМП – это транзитный процесс изменения свойств клеток под влиянием различных стимулов, таких

как хронический воспалительный процесс. Предполагается, что в патогенезе БА может иметь место эпидермально-мезенхимальный переход 2-го типа, характеризующийся переходом зрелых эпителиальных клеток в фибробласты, миофибробласты с последующей гиперпродукцией коллагеновых волокон. Однако данный механизм ставится под сомнение, так как для его реализации клетки эпителия должны выйти за пределы базальной мембраны, что пока не нашло научного подтверждения [22, 23].

Изменения в структуре и функции эпителия и сосудов дыхательных путей при БА

Изменения в структуре и функции эпителия дыхательных путей являются характерной чертой БА. Респираторный эпителий служит естественным барьером для различных факторов, способных проникать в стенку бронхов и взаимодействовать с иммунными клетками, вызывая аллергическое воспаление. В основе этого барьера лежит способность клеток продуцировать компоненты слизи с защитными факторами, механически очищать поверхность слизистой оболочки путем работы мукоцилиарного клиренса, а также возможность образовывать непроницаемый пласт клеток за счет плотных контактов (десмосом и полудесмосом) между собой и с базальной мембраной. Кроме того, эпителиальные клетки продуцируют различные цитокины и хемокины, которые привлекают и активируют воспалительные клетки, помогающие в удалении или нейтрализации чужеродных молекул [24, 25]. Однако чрезмерная активация эпителиальных клеток является одним из инициаторов воспаления при астме, что приводит к нарушению эпителиального барьера и может инициировать возникновение хронического воспаления, характеризующегося разрушением межклеточных соединений, десквамацией эпителиоцитов и свободным прохождением аллергенов в подлежащие слои респираторного тракта [26].

В одном из исследований, целью которого было определить, облегчает ли метформин воспаление дыхательных путей при экспериментальной аллергической астме, авторы рассмотрели роль неоваскуляризации в процессе ремоделирования дыхательных путей. Примечательно, что патофизиологические изменения, такие как воспаление дыхательных путей и процессы ремоделирования, тесно связаны с увеличением сосудистой сети в субэпителиальном пространстве дыхательных путей. Неоваскуляризация способствует постоянному притоку воспалительных клеток и медиаторов, а также обеспечивает большой приток кислорода, питательных веществ и факторов роста для аномальной клеточной пролиферации и формирования гиперреактивности [27, 28].

Длительный воспалительный процесс способствует более активной миграции аллергенов из просвета бронхов в сосуды дыхательных путей, что приводит к их системному присутствию в кровотоке, а значит, может инициировать каскад иммунологических реакций, приводящих к генерации и поддержанию воспаления в месте контакта с аллергеном [29, 26].

Иммуноферментативный анализ образцов крови, представленный в работе по изучению уменьшения воспаления и ремоделирования дыхательных путей при экспериментальной бронхиальной астме путем введения овалбумина, показал, что концентрация овалбумин-специфического IgE в сыворотке и факторов, связанных с ангиогенезом, включая факторы роста эндотелия сосудов, значительно повышается в плазме мышей с БА. Ангиогенез характеризуется активацией эндотелиальных клеток факторами роста, повышением эндотелиального митоза, далее происходят разрушение базальной мембраны металлопротеиназами, миграция эндотелиальных клеток к ангиогенным факторам с последующим формированием и стабилизацией нового капиллярного сосуда. Наконец, формируется базальная мембрана, развиваются контактные взаимодействия между эндотелиоцитами и рекрутируются перициты [25, 30].

Для выявления закономерностей процесса ремоделирования тканей в данной работе использовалась мышьяная модель хронической БА, инициированная овалбумином. В результате проведенной работы установлен ряд гистопатологических изменений. Изучение срезов легких, окрашенных гематоксилином и эозином, периодической кислотой Шиффа и трихромом Массона, показало наличие выраженной инфильтрации воспалительными клетками, гиперсекреции слизи и субэпителиального фиброза за счет увеличения площади отложения коллагена вокруг бронхиол, что, в свою очередь, способствовало утолщению их стенки [25, 30].

Изменения структуры и массы гладкой мускулатуры бронхов в процессе ремоделирования дыхательных путей

В процессе ремоделирования тканей при БА происходит увеличение массы гладкой мускулатуры бронхов (BSM), что приводит к снижению функции легких и увеличению частоты обострений. В исследованиях, проведенных Т. Триан и соавторами, были выявлены закономерности, позволяющие утверждать, что решающая роль в изменении структуры гладкой мускулатуры астматических бронхов принадлежит избыточному окислению жирных кислот в митохондриях клеток. Связано это с тем, что в гладких миоцитах при аллергическом воспалении отмечается увеличение массы митохондрий [31].

Были также изучены клетки гладкой мускулатуры бронхов при БА. Авторами исследованы механизмы окислительного стресса, синтеза АТФ, эндоцитоза жирных кислот, выработки метаболитов, метаболические способности митохондриальной сети, клеточная пролиферация и апоптоз. Митохондрии являются основными источниками клеточной энергии, в свою очередь, β -окисление жирных кислот – наиболее мощный способ выработки АТФ. Таким образом, авторы предположили, что в клетках гладкой мускулатуры при БА энергетический метаболизм смещен в сторону β -окисления жирных кислот. Таким образом,

установлено повышение скорости митохондриального дыхания в клетках гладких миоцитов при БА, что подтверждалось увеличением продукции АТФ и митохондриального β -окисления. Ремоделирование протеома BSM происходило двумя каноническими митохондриальными путями. Уровни карнитинпальмитоилтрансферазы (CPT)2 и рецептора липопротеинов низкой плотности (LDL), которые усваивают жирные кислоты через митохондриальные и клеточные мембраны, соответственно, были повышены в клетках BSM при БА. Блокирование CPT2 или рецептора LDL резко и специфически снижает пролиферацию клеток BSM. Смещение метаболизма BSM в астматических клетках в сторону β -окисления жирных кислот может представлять потенциальную мишень для снижения пролиферации клеток BSM у пациентов с астмой [31, 32].

Роль стромально-взаимодействующей молекулой 1 (STIM1) в ремоделировании клеток гладкой мускулатуры дыхательных путей

В работе M. T. Johnson и соавторов на основе экспериментальной модели формирования БА у мышей, вызванной аллергеном клещей домашней пыли, была показана роль стромально-взаимодействующей молекулой 1 (STIM1) в ремоделировании клеток гладкой мускулатуры дыхательных путей посредством метаболического и транскрипционного перепрограммирования и секреции цитокинов, включая IL-6. Эта модель позволила измерить цитозольные колебания Ca^{2+} в гладких миоцитах бронхов. STIM1 опосредует значительную молекулярную перестройку Ca^{2+} -каналов, рецепторов и эффекторов BSM при БА. Соответственно, предполагается, что повышающая регуляция опосредованных STIM1 сигналов Ca^{2+} в BSM-клетках вызывает как кратковременную сократимость, которая способствует гиперреактивности дыхательных путей через вызванные рецепторами колебания Ca^{2+} , так и долгосрочную передачу сигналов, которая запускает ремоделирование дыхательных путей через изоформы фактора транскрипции (NFAT4)-зависимое транскрипционное и метаболическое перепрограммирование. STIM1-опосредованные изменения концентрации Ca^{2+} в клетках BSM имеют важное значение при ремоделировании гладкой мускулатуры дыхательных путей при БА за счет метаболического и транскрипционного перепрограммирования, а также секреции цитокинов, в том числе IL-6. Эти эффекты обусловлены Ca^{2+} -зависимой активацией изоформы фактора транскрипции NFAT4, специфичной для BSM. Данные исследований подтверждают тот факт, что STIM1 и SOCE являются основными триггерами проявлений астмы и предполагают будущее использование STIM1 в качестве молекулярной мишени в терапии астмы [33, 34].

Участие тучных клеток в патогенезе БА

Тучные клетки являются основными участниками аллергического ответа за счет секреции различных медиаторов с провоспалительным действием, тем самым привлекают

другие иммунные клетки, вызывая сужение бронхов и ремоделирование дыхательных путей. В легких пациентов с аллергической астмой тучные клетки локализуются в гладкой мускулатуре, эпителии бронхов и альвеолярной паренхиме. Активация тучных клеток в результате IgE-опосредованного иммунного ответа способствует не только высвобождению протеаз, протеогликанов и нейропептидов, хранящихся в гранулах, но и секреции *de novo* синтезированных липидных медиаторов и цитокинов [35, 36]. Гистамин, выделяемый тучными клетками, увеличивает проницаемость эпителиального барьера дыхательных путей и индуцирует сокращение гладкой мускулатуры, кроме того, увеличивает синтез простагландинов, провоспалительных цитокинов и хемотаксических факторов, вызывающих накопление иммунных клеток. Противоположным действием обладают гранулы, содержащие протеогликаны, такие как хондроитинсульфат и гепарин, выделение которых происходит одновременно с гистамином и приводит к снижению воспалительных эффектов [37, 38, 39]. Кроме того, тучные клетки из арахидоновой кислоты синтезируют такие провоспалительные медиаторы, как простагландины и лейкотриены. Образование этих биоактивных метаболитов приводит, с одной стороны, к повышению чувствительности гладкой мускулатуры дыхательных путей к Ca^{2+} , тем самым усиливая бронхоконстрикцию, с другой – к образованию побочного продукта 15(S)-гидрокси-5,8,11-цис-13-транс-эйкозатетраеновой кислоты (15-НЕТЕ), что способствует дифференцировке бокаловидных клеток дыхательных путей и стимуляции выработки слизи путем увеличения экспрессии муцина 5АС (Muc5ac) [40-42].

Также тучные клетки способны высвобождать ряд цитокинов, таких как интерлейкины, хемокины и факторы роста. Интерлейкины являются семейством секреторных белков, играющих роль в межклеточной коммуникации, они связываются с поверхностными рецепторами и стимулируют различные функции. Например, при увеличении IL-1 β и IL-13 тучных клеток происходит увеличенное выделение слизи из бронхиального эпителия, а повышение IL-17 приводит к стимуляции эпителиальных клеток и привлечению нейтрофилов посредством высвобождения IL-8. Соответственно, уровни как IL-1 β , так и IL-17 положительно коррелируют с маркерами воспаления и обратно пропорционально – с функцией легких [43]. Основная функция хемокинов заключается в стимулировании набора клеток путем взаимодействия с соответствующими рецепторами клеточной поверхности. При развитии аллергического воспаления в результате хемотаксиса происходит чрезмерное привлечение гранулоцитов, таких как нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, что подтверждается повышением их уровня в мокроте пациентов с БА [44, 45].

Тучные клетки продуцируют гепаринсвязывающий эпидермальный фактор роста (HB-EGF), факторы роста эндотелия сосудов (VEGF-A и VEGF-C). В свою очередь, HB-EGF способствует пролиферации фибробластов легких и повышает активность NF- κ B, тем самым

увеличивая экспрессию IL-8, который, в свою очередь, увеличивает пролиферацию и миграцию фибробластов, индуцируя ремоделирование дыхательных путей. В процессе неоваскуляризации участвуют VEGF-A, образованию кровеносных сосудов, в то время как VEGF-C участвует в лимфангиогенезе. Таким образом, повышенная васкуляризация сопровождается положительной корреляцией между плотностью микроциркуляторного русла в соединительной ткани слизистой оболочки и тяжестью астмы, возможно, за счет образования дополнительных путей проникновения иммунных клеток в ткани бронхов при БА [46, 47, 48].

Участие интерлейкина-33 (IL-33) в развитии аллергического воспаления

Не так давно были продемонстрированы результаты работ, показывающие взаимосвязи различных клеток и IL-33, что подтверждается рядом исследований на мышинных моделях аллергической астмы. Интерес представляют работы, в которых описаны различные механизмы участия интерлейкина-33 (IL-33) в развитии аллергического воспаления. IL-33 является членом семейства IL-1 (IL-F11) и обладает двойной функцией: с одной стороны, он действует как обычный внеклеточный цитокин, а с другой – как внутриклеточный ядерный фактор, регулирующий транскрипцию гена. IL-33 широко экспрессируется в различных структурных клетках, таких как эпителиальные, эндотелиальные и клетки гладкой мускулатуры [49, 50].

IL-33 проявляет свои биологические эффекты при связывании со своим рецептором ST2 (стимулирующий фактор роста 2, также называемый ST2L, член семейства IL-1R и IL-1RAcP) на плазматической мембране клеток. IL-33, высвобождаясь во внеклеточное пространство при повреждении клеток или тканей, действует как сигнал эндогенной опасности, отправляя различные сигналы на соседние клетки и ткани [49].

Так, в работе С. Саугол и соавторов были описаны механизмы воздействия IL-33 на различные клетки. Для нас интерес представляет взаимосвязь данного цитокина с клетками, активно участвующими в воспалительном процессе при БА. IL-33 является мощным индуктором провоспалительных медиаторов тучных клеток, стимулирует продуцирование ими провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-6, IL-1 β , TNF α , IL-8, IL-13, CCL1 и CXCL8). Базофилы человека экспрессируют высокие уровни рецептора ST2 и реагируют на IL-33 с увеличением продуцирования IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF). IL-33 индуцирует дегрануляцию эозинофилов и продуцирование IL-8 и супероксидного аниона, а также усиливает адгезию эозинофилов. Все эти механизмы приводят к усилению воспалительного процесса, что лежит в основе ремоделирования тканей при БА [49, 50].

Заключение. Анализ литературных данных позволяет проследить различные закономерности патогенетических и гистологических изменений, которые лежат в основе БА. Продолжение исследований в данном научном направлении является необходимым для разработки новых методик диагностики и лечения данного заболевания. А понимание механизмов ремоделирования дыхательных путей имеет решающее значение для подбора индивидуализированной медикаментозной терапии и достижения контроля над БА.

Список литературы

1. Marques L., Vale, N. Salbutamol in the Management of Asthma: A Review // *Int. J. Mol Sci.* 2022. Vol. 23 Is. 22. DOI: 10.3390/ijms232214207.
2. Кузубова Н.А., Титова О.Н. Т2-ассоциированные заболевания: в фокусе коморбидный пациент // *Медицинский совет.* 2020. № 17. С. 57–64. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-17-57-64.
3. Nathan A., Peterson E., Chakir J., Wills-Karp M. Innate immune responses of airway epithelium to house dust mite are mediated through β -glucan-dependent pathways // *J. Allergy Clin Immunol.* 2009. Vol. 123. P. 612-618. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.12.006.
4. Varricchi G., Ferri S., Pepys J., Poto R., Spadaro G., Nappi E., Paoletti G., Virchow J., Heffler E., Canonica W. Biologics and airway remodeling in severe asthma // *Allergy.* 2022. Vol. 77. Is. 12. P. 3538-3552. DOI: 10.1111/all.15473.
5. Hough K., Curtiss M., Blain T., Liu R., Trevor J., Deshane J., Thannickal V. // *Airway Remodeling in Asthma.* 2020. Vol. 21. Is. 7. DOI: 10.3389/fmed.2020.00191.
6. Ito J., Lourenço J., Righetti R., Tibério I., Prado C., Lopes F. Extracellular Matrix Component Remodeling in Respiratory Diseases: What Has Been Found in Clinical and Experimental Studies? // *Cells.* 2019/ Vol. 8 Is. 4. DOI: 10.3390/cells8040342.
7. Mostaço-Guidolin L., Osei E., Ullah J., Hajimohammadi S., Fouadi M., Li X., Li V., Shaheen F., Yang CX., Chu F., Cole D., Brandsma C., Heijink I., Maksym G., Walker D., Hackett T. Defective Fibrillar Collagen Organization by Fibroblasts Contributes to Airway Remodeling in Asthma. // *Am J. Respir Crit Care Med.* 2019 Vol. 200 Is. 4. P. 431-443. DOI: 10.1164/rccm.201810-1855OC.
8. Cheng W., Yan K., Xie L.Y., Chen F., Yu H.C., Huang Y.X., Dang C.X. MiR-143-3p controls TGF- β 1-induced cell proliferation and extracellular matrix production in airway smooth muscle via negative regulation of the nuclear factor of activated T cells 1. // *Mol Immunol.* 2016 Vol. 78. P. 133-139. DOI: 10.1016/j.molimm.2016.09.004.
9. Новик Г.А., Авдеев С.Н., Соловкина Ю.В. Болезнь-модифицирующая терапия бронхиальной астмы: место омализумаба // *Пульмонология.* 2020. № 30. С. 822-830.

10. Papapostolou N., Makris M. Allergic Asthma in the Era of Personalized Medicine. // *J. Pers Med.* 2022. Vol. 12 Is. 7. DOI: 10.3390/jpm12071162.
11. Lourenço L., Ribeiro A., Lopes F., Tibério I., Tavares-de-Lima W., Prado C. Different Phenotypes in Asthma: Clinical Findings and Experimental Animal Models // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022. Vol. 62 Is. 1. P. 240-263. DOI: 10.3390/ijms23094858.
12. Esteban-Gorgojo I., Antolín-Amérigo D., Domínguez-Ortega J., Quirce S. Non-eosinophilic asthma: current perspectives // *J. Asthma Allergy.* 2018. Vol. 11. P. 267-281. DOI: 10.2147/JAA.S153097.
13. Keir H., Chalmers J. Neutrophil extracellular traps in chronic lung disease: implications for pathogenesis and therapy // *Eur Respir Rev.* 2022. Vol. 31 Is. 163. DOI: 10.1183/16000617.0241-2021.
14. Hyde E., Wakelin K., Daniels N., Ghosh S., Ronchese F. Similar immune mechanisms control experimental airway eosinophilia elicited by different allergens and treatment protocols // *BMC Immunol.* 2019. Vol. 20 Is. 1. DOI: 10.1186/s12865-019-0295-y.
15. Xia M., Xu F., Ni H., Wang Q., Zhang R., Lou Y., Zhou J. Neutrophil activation and NETosis are the predominant drivers of airway inflammation in an OVA/CFA/LPS induced murine model // *Respir Res.* 2022. Vol. 23 Is. 1. DOI: 10.1186/s12931-022-02209-0.
16. Lu Y., Huang Y., Li J., Huang J., Zhang L., Feng J., Li J., Xia Q., Zhao Q., Huang L., Jiang S., Su S. Eosinophil extracellular traps drive asthma progression through neuro-immune signals // *Nat Cell Biol.* 2021. Vol. 23 Is. 10. P. 1060-1072. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30038-8.
17. Минина Е.С. Эозинофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2019. № 2. С. 48-58. DOI: 10.14427/jipai.2019.2.38.
18. Минина Е.С. Эозинофильные внеклеточные ловушки: роль в норме и при патологии // *Имунопатология, аллергология, инфектология.* 2019. № 5. С. 26-34. DOI: 10.22263/2312-4156.2019.5.26.
19. Fang L., Zhou F., Wu F., Yan Y., He Z., Yuan X., Zhang X., Zhang T., Yu D. A mouse allergic asthma model induced by shrimp tropomyosin // *Int. Immunopharmacol.* 2021. Vol. 91. DOI: 10.1056/NEJMoa2111749.
20. Mladineo I., Hrabar J., Anisakis pegreffii // *Trends in Parasitology.* 2020. Vol. 36. Is. 8. P. 717-718. DOI: 10.1016/j.pt.2020.03.004.
21. Choi J., Kim J., Yi M., Kim M., Yong T. Extract Induces Airway Inflammation with Airway Remodeling in a Murine Model System // *Biomed Res Int.* 2021. DOI: 10.1155/2021/2522305.

22. Гапонова А.В., Родин С., Мазина А.А., Волчков П.Ю. Эпителиально-мезенхимальный переход: злокачественная прогрессия и перспективы противоопухолевой терапии // *Acta Naturae* (русскаяязычная версия). 2020. № 3. С. 4-23. DOI: 10.32607/actanaturae.11010.
23. Пучинская М.В. Эпителиально-мезенхимальный переход в норме и патологии // *Архив патологии*. 2015. № 77. С. 75-83. DOI: 10.17116/patol201577175.
24. Hellings P., Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma // *J. Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 145. Is. 6. P. 1499-1509. DOI: 10.2147/JAA.S153097.
25. Lambrecht B., Hammad H. The airway epithelium in asthma // *Nat Med.* 2012. Vol. 18. P. 684-692. DOI: 10.1038/nm.2737.
26. Akdis C. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? // *Nat Rev Immunol.* 2021. Vol. 21. Is. 11. P. 739-751. DOI: 10.1038/s41577-021-00538-7.
27. Okumo T., Furuta A., Kimura T., Yusa K., Asano K., Sunagawa M. Inhibition of Angiogenic Factor Productions by Quercetin In Vitro and In Vivo // *Medicines (Basel)*. 2021. Vol. 8. Is. 5. DOI: 10.3390/medicines8050022.
28. Ma W., Jin Q., Guo H., Han X., Xu L., Lu S., Wu C. Metformin Ameliorates Inflammation and Airway Remodeling of Experimental Allergic Asthma in Mice by Restoring AMPK α // *Front Pharmacol.* 2022. DOI: 10.3389/fphar.2022.780148.
29. Gon Y., Hashimoto S. Role of airway epithelial barrier dysfunction in pathogenesis of asthma // *Allergol Int.* 2018. Vol. 67 Is. 1. P. 12-17. DOI: 10.1016/j.alit.2017.08.011.
30. Pałgan K., Bartuzi Z. Angiogenesis in bronchial asthma // *Int. J. Immunopathol Pharmacol.* 2015. Vol. 28 (3). P. 415-420. DOI: 10.1177/0394632015580907.
31. Trian T., Benard G., Begueret H., Rossignol R., Girodet P.O., Ghosh D., Ousova O., Vernejoux J.M., Marthan R., Tunon-de-Lara J.M., Berger P. Bronchial smooth muscle remodeling involves calcium-dependent enhanced mitochondrial biogenesis in asthma // *J. Exp Med.* 2007. Vol. 204. P. 3173-3181. DOI: 10.1084/jem.20070956.
32. Esteves P., Blanc L., Celle A., Dupin I., Maurat E., Amoedo N., Cardouat G., Ousova O., Gales L., Bellvert F., Begueret H., Thumerel M., Dupuy J., Desbenoit N., Marthan R., Girodet P., Rossignol R., Berger P., Trian T. Crucial role of fatty acid oxidation in asthmatic bronchial smooth muscle remodelling // *Eur Respir J.* 2021. Vol. 58. Is. 5. DOI: 10.1183/13993003.04252-2020.
33. Johnson M., Xin P., Benson J., Pathak T., Walter V., Emrich S., Yoast R., Zhang X., Cao G., Panettieri R. Jr, Trebak M. STIM1 is a core trigger of airway smooth muscle remodeling and hyperresponsiveness in asthma // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2022. Vol. 119. Is. 1. DOI: 10.1073/pnas.2114557118.

34. Wang Y., Wang L., Zheng Y. Canonical Transient Potential Receptor-3 Channels in Normal and Diseased Airway Smooth Muscle Cells // *Adv Exp Med Biol*. 2020. Vol. 1131. P. 471-487. DOI: 10.1007/978-3-030-12457-1_18.
35. Banafea G., Bakhshab S., Alshaibi H., Natesan Pushparaj P., Rasool M. The role of human mast cells in allergy and asthma // *Bioengineered*. 2022. Vol. 13. Is. 3. P. 7049-7064. DOI: 10.1080/21655979.2022.2044278.
36. Che D., Hou Y., Zeng Y., Li C., Zhang Y., Wei D., Hu S., Liu R., An H., Wang Y., Zhang T. Dehydroandrographolide inhibits IgE-mediated anaphylactic reactions via calcium signaling pathway // *Toxicol Appl Pharmacol*. 2019. Vol. 366. P. 46-53. DOI: 10.1016/j.taap.2019.01.019.
37. Dale P., Head V., Dowling M. Selective inhibition of histamine-evoked Ca²⁺ signals by compartmentalized cAMP in human bronchial airway smooth muscle cells // *Cell Calcium*. 2018. Vol. 71. P. 53-64. DOI: 10.1016/j.ceca.2017.12.002.
38. Kang B., Park J., and Lee H-M. Histamine induced production of chemokine CXCL8 through H1R/PLC and NF-κB signaling pathways in nasal fibroblasts // *Journal of Rhinology*. 2020. Vol. 27 Is. 2. P. 95-101. DOI: 10.18787/jr.2019.00302.
39. Gross A., Theoharides TC. Chondroitin sulfate inhibits secretion of TNF and CXCL8 from human mast cells stimulated by IL-33 // *BioFactors*. 2019. Vol. 45. Is. 1. P. 49-61. DOI: 10.1002/biof.1464.
40. Johnsson A., Choi J., Rönnberg E., Fuchs D., Kolmert J., Hamberg M., Dahlén B., Wheelock CE., Dahlén SE, Nilsson G. Selective inhibition of prostaglandin D₂ biosynthesis in human mast cells to overcome need for multiple receptor antagonists: biochemical consequences // *Clin Exp Allergy*. 2021. Vol. 51. Is. 4. P. 594-603. DOI: 10.1111/cea.13831.
41. Johnsson A., Rönnberg E., Fuchs D., Kolmert J., Säfholm J., Claesson HE., Hamberg M., Wheelock CE., Nilsson G., Dahlén SE. COX-1 dependent biosynthesis of 15-hydroxyeicosatetraenoic acid in human mast cells. *biochimica et biophysica acta (BBA) // Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2021. Vol. 1866. Is. 5. DOI: 10.1016/j.bbalip.2021.158886.
42. Lazarinis N., Bood J., Gomez C., Kolmert J., Lantz AS., Gyllfors P., Davis A., Wheelock CE., Dahlén SE., Dahlén B. Leukotriene E₄ induces airflow obstruction and mast cell activation through the cysteinyl leukotriene type 1 receptor // *J. Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 142. Is. 4. P. 1080-1089. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.02.024.
43. Golebski K., Ros X.R., Nagasawa M., van Tol S., Heesters BA., Aglmous H., Kradolfer C.M.A., Shikhagaie M.M., Seys S., Hellings P.W., van Drunen C.M., Fokkens W.J., Spits H., Bal S.M. IL-1β, IL-23, and TGF-β drive plasticity of human ILC2s towards IL-17-producing ILCs in nasal inflammation // *Nat Commun*. 2019. Vol.10 Is. 1. DOI: 10.1038/s41467-019-09883-7.

44. Kim J., Chang Y., Bae B., Sohn KH., Cho SH., Chung DH., Kang HR., Kim HY. Innate immune crosstalk in asthmatic airways: innate lymphoid cells coordinate polarization of lung macrophages // *J. Allergy Clin Immunol.* 2019. Vol. 143. Is. 5. P. 1769-1782. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.10.040.
45. Kobayashi Y., Konno Y., Kanda A., Yamada Y., Yasuba H., Sakata Y., Fukuchi M., Tomoda K., Iwai H., Ueki S. Critical role of CCL4 in eosinophil recruitment into the airway // *Clin Exp Allergy.* 2019. Vol. 49. Is. 6. P. 853-860. DOI: 10.1111/cea.13382.
46. Grigoras A., Căruntu ID., Grigoraş C., Mihăescu T., Amălinei C. Relationship between immunohistochemical assessment of bronchial mucosa microvascularization and clinical stage in asthma // *Rom J. Morphol Embryol.* 2012. Vol. 53. Is. 3. P. 485-490.
47. Cristinziano L., Poto R., Criscuolo G., Ferrara AL., Galdiero MR., Modestino L., Loffredo S., de Paulis A., Marone G., Spadaro G., Varricchi G. IL-33 and superantigenic activation of human lung mast cells induce the release of angiogenic and lymphangiogenic factors // *Cells.* 2021. Vol. 10. Is. 1. P. 145. DOI: 10.3390/cells10010145.
48. Zhang J., Cui J., Li X., Hao X., Guo L., Wang H., Liu H. Increased secretion of VEGF-C from SiO₂-induced pulmonary macrophages promotes lymphangiogenesis through the Src/eNOS pathway in silicosis // *Ecotoxicol Environ Saf.* 2021. Vol. 218. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2021.112257.
49. Учасова Е.Г., Груздева О.В., Дылева Ю.А., Каретникова В.Н. Интерлейкин-33 и фиброз: современный взгляд на патогенез. *Медицинская иммунология.* 2018. № 20. С. 477-484. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-4-477-484.
50. Cayrol C., Girard J. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine // *Cytokine.* 2022. Vol. 156. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155891.