

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У КРЫС

Успенская Е.В., Семерник О.Е., Алексеев В.В.,
Лебеденко А.А., Мажугин В.Ю., Малышева А.С.

*ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: uelena88@mail.ru*

Цель – отработать методику формирования овальбумин-индуцированной бронхиальной астмы на крысах. Моделирование бронхиальной астмы проводилось на белых нелинейных крысах обоего пола ($n = 30$). Животных разделили на две группы: контрольная ($n = 15$) – интактные, основная ($n = 15$) – крысы с моделированной бронхиальной астмой. Для сенсибилизации животным основной группы на 1-й и 7-й день эксперимента внутривентрально вводили раствор овальбумина (в дозе 1,7 мг/крыса) и гидроокиси алюминия в соотношении 1:100. С 15-го дня исследования проводили ингаляцию 5 %-ным раствором овальбумина в течение 28 дней. Для изготовления микропрепаратов и гистологического исследования (световая микроскопия) использовали ткани из средней трети бронхов правого легкого каждого животного (размером 2–3 мм², толщиной 5–7 мм). У животных основной группы с 15-го дня исследования отмечалось увеличение частоты дыхания, хрипы в легких, чихание. При визуальном анализе макропрепаратов регистрировалось увеличение размера легких за счет эмфизематозного изменения тканей, цвет легочной ткани имел серый оттенок. На разрезе стенка бронхов утолщена, в просвете скопление вязкой слизи. При изучении биоптатов бронхов основной группы выявлены морфологические изменения тканей: снижение целостности эпителиального барьера, гиперплазия бокаловидных клеток, гиперсекреция слизи, пролиферация гладкомышечных клеток, усиление ангиогенеза, накопление фибробластов/миофибробластов с отложением компонентов внеклеточного матрикса, приводящее к субэпителиальному фиброзу. Полученные морфологические результаты подтверждают эффективность предложенной методики формирования бронхиальной астмы у крыс. Отработана методика формирования овальбумин-индуцированной бронхиальной астмы и показана ее эффективность на крысах. Данная модель позволит в дальнейшем провести углубленное изучение патогенеза заболевания, оценить влияние лекарственных препаратов на клетки и ткани бронхолегочной системы, что имеет большое значение – как научное, так и клиническое.

Ключевые слова: бронхиальная астма, экспериментальная модель, крысы.

EXPERIMENTAL MODELING OF BRONCHIAL ASTHMA IN RATS

Uspenskaya E.V., Semernik O.E., Alekseev V.V.,
Lebedenko A.A., Mazhugin V.Yu., Malysheva A.S.

*Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, e-mail: uelena88@mail.ru*

To develop a method for forming ovalbumin-induced bronchial asthma in rats. Bronchial asthma was modeled on white nonlinear rats of both sexes ($n = 30$). The animals were divided into 2 groups: control ($n = 15$) – intact, main ($n = 15$) – rats with modeled bronchial asthma. For sensitization, the animals of the main group were intraperitoneally administered a solution of ovalbumin (at a dose of 1.7 mg/rat) and aluminum hydroxide in a ratio of 1:100 on the 1st and 7th days of the experiment. From the 15th day of the study, inhalation of a 5 % ovalbumin solution was carried out for 28 days. For the preparation of micropreparations and histological examination (light microscopy), tissues from the middle third of the bronchi of the right lung of each animal (2-3 mm² in size, 5-7 mm thick) were used. In the animals of the main group, from the 15th day of the study, an increase in the respiratory rate, wheezing in the lungs, and sneezing were noted. Visual analysis of macropreparations recorded an increase in the size of the lungs due to emphysematous changes in the tissues, the color of the lung tissue had a gray tint. On the section, the wall of the bronchi is thickened, in the lumen there is an accumulation of viscous mucus. When studying the bronchial biopsies of the main group, the following morphological changes in tissues were revealed: decreased integrity of the epithelial barrier, goblet cell hyperplasia, mucus hypersecretion, smooth muscle cell proliferation, increased angiogenesis, accumulation of fibroblasts/myofibroblasts with deposition of extracellular matrix components, leading to subepithelial fibrosis. The morphological results obtained confirm the effectiveness of the proposed method for the formation of bronchial asthma in rats. The method for the formation of ovalbumin-induced bronchial asthma has been developed and its effectiveness in rats has been demonstrated. This model will

allow for an in-depth study of the pathogenesis of the disease in the future, to assess the effect of drugs on the cells and tissues of the bronchopulmonary system, which is of both scientific and clinical importance.

Keywords: bronchial asthma, experimental model, rats.

Введение

Бронхиальная астма (БА) – это мультифакториальное заболевание, для которого характерно длительное воспаление дыхательных путей, приводящее к нарушению функции внешнего дыхания на фоне изменения структуры тканей бронхов [1, 2]. В основе хронического воспаления при БА лежит взаимодействие не только клеточных элементов, но и регуляторных молекул и медиаторов, что определяет перестройку тканевого состава стенки бронхов, то есть «ремоделирование». Ключевые звенья патогенеза данного заболевания являются предметом интенсивного изучения в течение многих лет, однако остаются до конца не установленными по настоящее время. На сегодняшний день разработаны и используются различные экспериментальные модели БА, позволяющие сформировать хроническое воспаление стенки бронхов, одного из ключевых звеньев патогенеза заболевания [3–5].

Модели БА на животных ценны для детального изучения механизмов заболевания на разных стадиях, что может быть затруднительно при исследовании на людях.

В начале 1990-х гг. были созданы мышинные модели, позволяющие воспроизвести основные механизмы аллергического ответа при БА, такие как повышение уровня IgE, ремоделирование тканей дыхательных путей, гиперреактивность бронхов, эозинофилию [6]. При формировании модели БА мышам проводили сенсibilизацию одним из способов: внутрибрюшинно, подкожно, ингаляционно, интраназально. Вторичное попадание аллергена происходило аэрозольным, интраназальным или эндотрахеальным путем введения. Чаще всего использовались такие аллергены, как овальбумин и клещи домашней пыли, каждый из них приводил к интенсивному развитию воспаления [7–9]. Одним из наиболее часто повторяющихся протоколов была сенсibilизация животных с помощью двух (1 инъекция в день) интраперитонеальных инъекций подкожным введением 10 мкг овальбумина, разведенного в 0,5 мл раствора, содержащего 100 мг Al (ОН₃) интервалом 7–14 дней, а контрольное заражение аллергеном-виновником проводилось ингаляционно через 21 день, с использованием овальбумина 0,03 % в концентрации 0,8–1 мл / мин до появления симптомов бронхообструкции [10].

Для успешного формирования и поддержания хронического воспаления в тканях стенки бронхов в последние годы часто используются комбинированные модели формирования БА, что позволяет исследовать взаимодействие различных факторов, участвующих в ремоделировании дыхательных путей. Так, в работе J. Wang et al. показана успешная модель формирования БА у мышей, при которой на 1, 7 и 14-й дни мышей сенсibilизировали путем внутрибрюшинной инъекции 100 мкг овальбумина и 2,25 мг

гидроксида алюминия (200 мкл на мышь), затем проводили ингаляционные введения овальбумина (100 мкг в 50 мкл на мышь) [11].

Интерес представляет работа Ou G. et al., в которой показана модель мышинной астмы, вызванной овальбумином. На 1, 7 и 14-й дни всем мышам, кроме контрольной группы, внутрибрюшинно вводили по 0,2 мл смеси, состоящей из 20 мкг овальбумина и 0,2 мл изотонического раствора хлорида натрия. С 21-го по 28-й день этим мышам овальбумин вводили ингаляционно [12].

Таким образом, на сегодняшний день используются более эффективные комбинированные методики моделирования БА, при которых не требуется анестезия, но в то же время у животного формируется воспаление, близкое по признакам к воспалению в организме человека при бронхиальной астме [13, 14].

Также установлен ряд преимуществ использования для формирования БА не мышинной, а крысиной модели. Размер крысы позволяет получить достаточное количество материала для исследований, а ответные реакции иммунной системы у крыс при моделировании бронхиальной астмы более сходны с таковыми у человека, чем у мышей [15].

Принимая во внимание наличие разнообразия подходов и методов формирования сенсибилизации у экспериментальных животных, была поставлена цель определения наиболее эффективного и достоверного метода формирования модели БА у крыс.

Цель исследования – разработать методику формирования овальбумин-индуцированной бронхиальной астмы на крысах.

Материалы и методы исследования

Создание модели БА у крыс проводилось в течение 43 дней. Эксперимент выполнен на белых нелинейных крысах обоего пола ($n = 30$) со средней массой тела 220–250 г, в половозрелом возрасте 3–4 месяца. Лабораторные животные росли и содержались в одинаковых условиях: в клетках по 5 особей в каждой, находились на стандартном рационе с использованием полноценных кормов для грызунов при свободном доступе к воде. Температура окружающего воздуха поддерживалась на уровне 20–25 °С при относительной влажности 60–65 %. В качестве подстила использовались древесные опилки, прошедшие предварительную УФ-стерилизацию.

Все исследования выполнялись в соответствии с международными и российскими требованиями проведения научных исследований на лабораторных животных [16], а также одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет».

Животные были разделены на две группы:

контрольная группа ($n = 15$), в нее включили интактных животных, без формирования БА;

основная группа – модель БА ($n = 15$), для сенсibilизации животным этой группы на 1-й и 7-й день эксперимента внутривбрюшинно вводился раствор овальбумина (в дозе 1,7 мг/крыса) и гидроокиси алюминия в соотношении 1:100 (рис. 1).

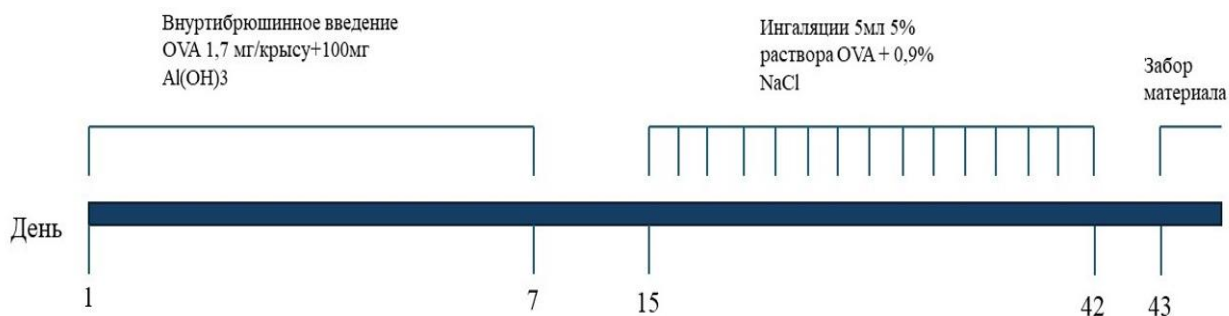


Рис. 1. Схема экспериментального протокола моделирования бронхиальной астмы у крыс.

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования

Начиная с 15-го дня исследования животным проводили ингаляцию 5 % раствором овальбумина в течение 28 дней. Овальбумин доставлялся в верхние дыхательные пути в форме аэрозоля с помощью компрессорного небулайзера (Omron CompAir NE-C28-E). Продолжительность ингаляционного введения препарата составляла от 5 до 10 мин (рис. 2).



Рис. 2. Ингаляционное введение овальбумина экспериментальным животным основной группы. Источник: фото представлено авторами по результатам данного исследования

У всех животных основной группы, начиная с 15-го дня исследования, отмечались такие клинические проявления, как увеличение частоты дыхания, хрипы в легких, чихание.

Выведение всех включенных в эксперимент животных проводилось на 43-и сутки эксперимента, с последующим получением биологического материала (ткани бронхов) крыс.

Для изучения изменений в дыхательных путях, в соответствии со всеми протоколами, собирали образцы патологического материала – фрагменты ткани из средней трети бронхов правого легкого каждого животного размером 2–3 мм², толщиной 5–7 мм. После фиксации в формалине легкие подвергали дегидратации путем обработки спиртами, далее образцы заливали в парафин.

Из парафиновых блоков изготавливали срезы легких толщиной 4–6 мкм. Полученные микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, с последующим исследованием методом световой микроскопии.

Статистическую обработку проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft, США) и Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Для характеристики индивидуальной вариабельности клеточного состава проведены расчеты количественного содержания клеток в сегментарных бронхах при изучении микропрепаратов под увеличением $\times 400$ на площади 1 см². При описании результаты приведены как $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего. Нормальность распределения проверялась с использованием критериев Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. В случаях, когда распределение признаков соответствовало нормальному, для анализа применялся параметрический метод – t -критерий Стьюдента, при отличном от нормального распределении – критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

При визуальном анализе полученных макропрепаратов отмечалось увеличение размера легких за счет вздутия на фоне выраженного эмфизематозного изменения тканей. Легкие имели неоднородную (мягкую и пушистую) консистенцию, после вскрытия не спадались за счет нарушения эластических структур. Цвет легочной ткани имел серый оттенок, края полупрозрачны, не имели четкой границы. На разрезе отмечалось утолщение стенки бронхов, в просвете которых выявлено скопление вязкой слизи. Таким образом, при оценке макропрепаратов животных основной группы были установлены явные признаки изменения структуры тканей, характерные для БА (рис. 3), которые отсутствовали у крыс контрольной группы (рис. 4).

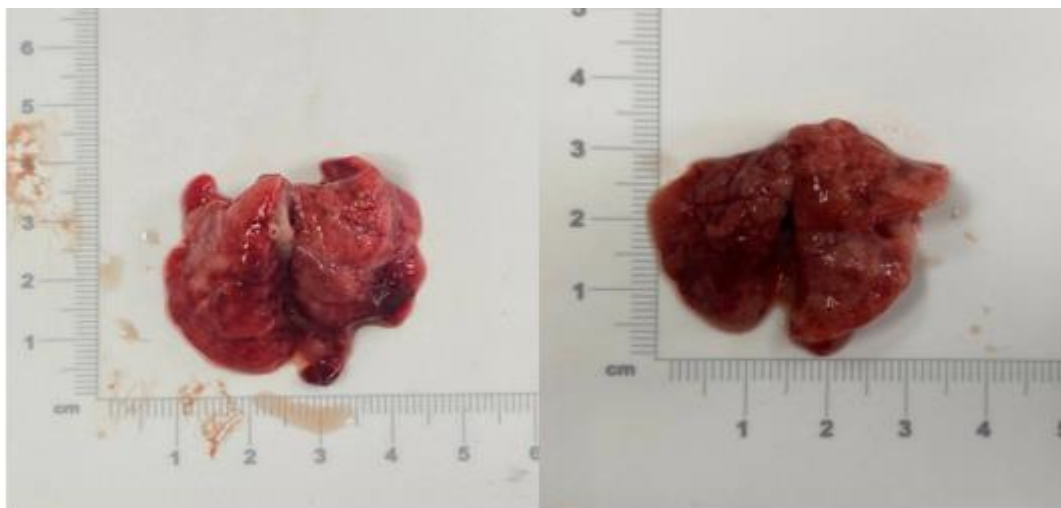


Рис. 3. Макропрепарат легких крыс основной группы.

Источник: фото представлено авторами по результатам данного исследования



Рис. 4. Макропрепарат легких крыс контрольной группы.

Источник: фото представлено авторами по результатам данного исследования

Гистологический срез биоптатов тканей бронхолегочной системы животных из контрольной группы показал отсутствие изменений в тканях стенки дыхательных путей. Не было выявлено гиперплазии эпителия, воспалительной инфильтрации в подслизистом слое, а также выраженного эмфизематозного расширения альвеол и фиброзных изменений в тканях (рис. 5).

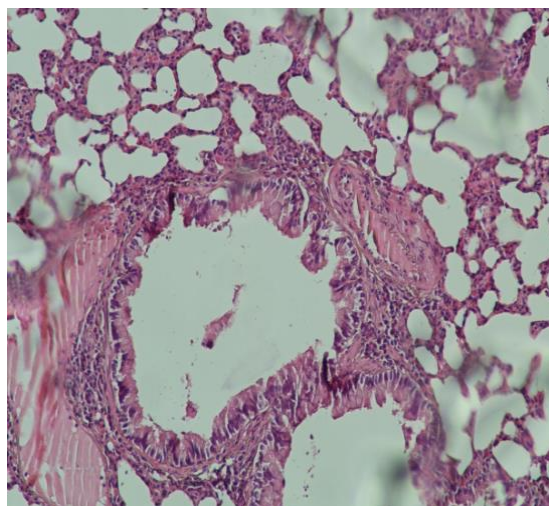


Рис. 5. Гистологическое исследование образца ткани легкого животного контрольной группы (окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$).

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования

Изучение гистопатологических изменений в тканях бронхов при воздействии аллергена у животных основной группы показало наличие выраженных изменений.

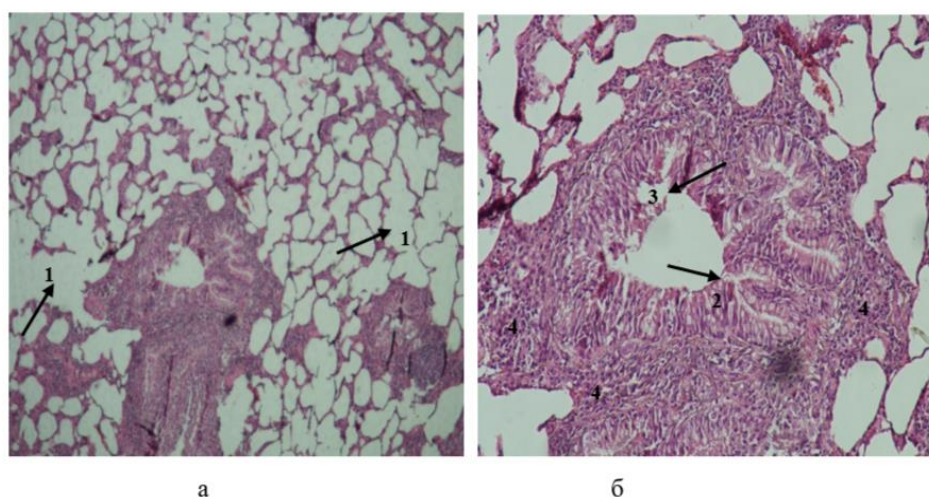


Рис. 6. Гистологическое исследование образца ткани легкого животного основной группы (окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$). а: 1 – эмфизематозные изменения ткани легкого с резким истончением межальвелярных перегородок; б: 2 – выраженный бронхоспазм с гофрированной структурой слизистой оболочки бронхов мелкого калибра, 3 – нарушение целостности эпителия, 4 – умеренно выраженная лимфоцитарная инфильтрация.

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования

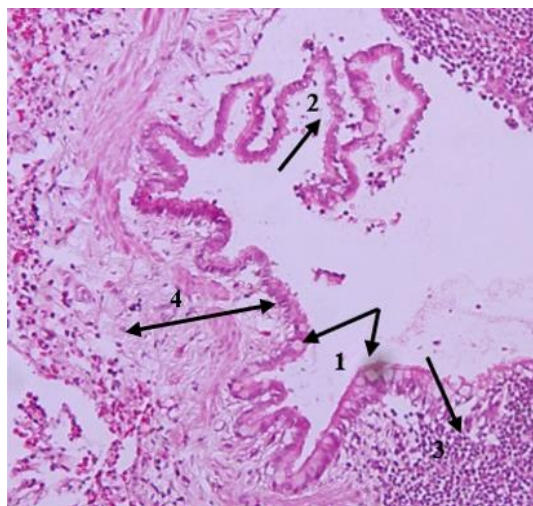


Рис. 7. Гистологическое исследование образца ткани легкого животного основной группы (окраска гематоксилином и эозином; $\times 100$). 1 – гиперплазия бокаловидных клеток, 2 – очаговая атрофия эпителия, 3 – выраженная лейкоцитарная инфильтрация, 4 – утолщение стенки бронхиолы за счет увеличения количества коллагеновых волокон.

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования

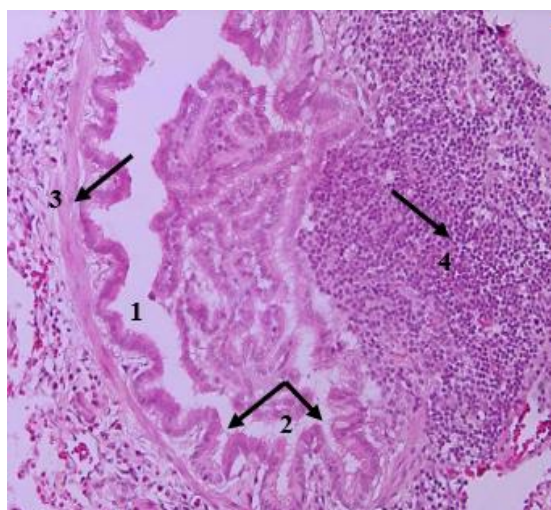


Рис. 8. Гистологическое исследование образца ткани легкого животного основной группы (окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$). 1 – сужение просвета бронхиолы, 2 – гофрированная слизистая оболочка на фоне бронхиолоспазма, 3 – гипертрофия гладких миоцитов, 4 – выраженная лейкоцитарная инфильтрация.

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования

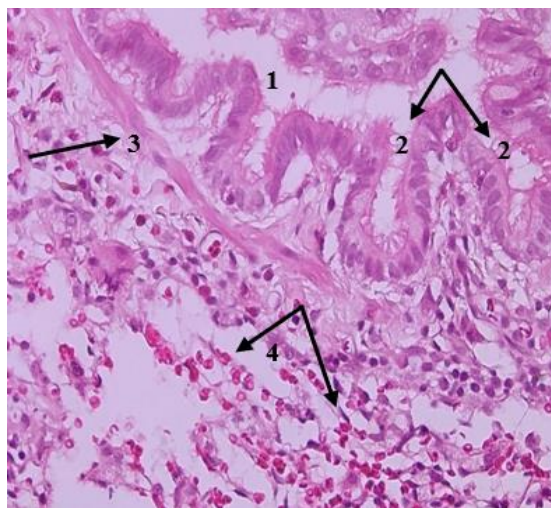


Рис. 9. Гистологическое исследование образца ткани легкого животного основной группы (окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$): 1 – сужение просвета бронхиолы, 2 – гофрированная слизистая оболочка на фоне бронхиолоспазма, 3 – гипертрофия гладких миоцитов, 4 – выраженная лейкоцитарная инфильтрация с преобладанием эозинофилов.

Источник: составлено авторами по результатам данного исследования

Для оценки суждения морфологических изменений в легких при БА, проведено сравнительное гистологическое изучение легких, в том числе бронхов различного калибра. При проведении световой микроскопии имелись признаки эмфиземы, расширение межальвеолярных пространств. Просветы бронхов и бронхиол сужены на фоне выраженного бронхоспазма, стенка бронхиолы утолщена за счет увеличения количества коллагеновых волокон, что свидетельствует о формировании фиброзных изменений. Эпителиальная пластинка слизистой оболочки имела признаки атрофии и нарушение целостности, наблюдалась гиперплазия бокаловидных клеток. Гладкие миоциты, входящие в состав стенки бронхов, гипертрофированы. Легочная ткань обильно инфильтрирована лейкоцитами с преобладанием эозинофилов. Данные изменения зарегистрированы у всех животных основной группы (рис. 6–9). При этом отмечалось количественное изменение клеточного состава полученных биоптатов. Множественные измерения показали, что доля бокаловидных клеток у животных экспериментальной группы в 4,6 раз больше ($9,7 \pm 2,3$), чем у контроля ($2,1 \pm 0,4$) ($p < 0,001$). Также были посчитаны клетки лейкоцитарного ряда в подслизистом слое: количество эозинофилов у крыс с моделью БА составило $58,9 \pm 9,8$, что достоверно превышает значения, полученные у интактных животных $4,9 \pm 2,4$ ($p < 0,001$). Полученные результаты оценки количества клеток в биоптатах бронхов еще раз доказывают высокую информативность полученной модели.

Результаты исследования и их обсуждение

Аналогичные исследования были проведены нашими коллегами P.Y. Li с соавт. [17] и R. Wang с соавт. [18]. Показано, что длительное воздействие аллергена приводит к значимым морфологическим изменениям в структуре тканей бронхов. Кроме того, в работе I.A. Savin с соавт. описываются изменения стенки крупных и мелких бронхов, характеризующиеся клеточными и внеклеточными изменениями. Эти изменения включают снижение целостности эпителиального барьера, гиперплазию бокаловидных клеток и гиперсекрецию слизи, гипертрофию гладкомышечных клеток, повышение активности фибробластов/миофибробластов с отложением компонентов внеклеточного матрикса в легочной ткани, что приводит к субэпителиальному фиброзу [19]. Результатом хронического воспаления является перестройка клеточно-тканевого состава тканей, входящих в стенку бронхов, то есть «ремоделирование бронхов». Ремоделирование дыхательных путей при астме характеризуется неполным обратимым сужением дыхательных путей, гиперреактивностью бронхов, спазмом гладких мышц, отеком дыхательных путей и гиперсекрецией слизи. Именно эти изменения наблюдаются в полученных биоптатах животных основной группы.

Заключение

Таким образом отработана методика формирования OVA-индуцированной БА на крысах и доказана ее эффективность. Понимание механизмов ремоделирования дыхательных путей на фоне длительного воздействия аллергена имеет решающее значение для разработки новых методов лечения и диагностики бронхиальной астмы, а применение эффективных моделей позволит в дальнейшем изучить различные стороны патогенеза данного заболевания.

Список литературы

1. Бережанский П.В., Хургаева А.Э., Малахов А.Б., Гутырчик Т.А., Колосова Н.Г., Деева Е.В. Тяжелая бронхиальная астма: механизм развития, методы диагностики и основные подходы к терапии // Фарматека. 2025. № 32 (1). С. 14–25. DOI: 10.18565/pharmateca.2025.1-s1.14-25.
2. Мадиева Л.С., Мамашалиева С.Б., Бакирова Р.Е., Муравлёва Л.Е., Ибраева Л.К. Некоторые аспекты патогенеза бронхиальной астмы: обзор литературы // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 2.; URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29611> (дата обращения: 06.08.2025). DOI: 10.17513/spno.29611.
3. Nesi R.T., Kennedy-Feitosa E., Lanzetti M., Ávila M.B., Magalhães C.B., Zin W.A., Faffe D.S., Porto L.C., Valença S.S. Inflammatory and oxidative stress markers in experimental allergic asthma // Inflammation. 2017. Vol. 40, Is. 4. P. 1166–1176. DOI: 10.1007/s10753-017-0560-2.

4. Ma B., Athari S.S., Mehrabi Nasab E., Zhao L. PI3K/AKT/mTOR and TLR4/MyD88/NF- κ B Signaling Inhibitors Attenuate Pathological Mechanisms of Allergic Asthma // *Inflammation*. 2021. Vol. 44, Is. 5. P. 1895–1907. DOI: 10.1007/s10753-021-01466-3.
5. Azman S., Sekar M., Wahidin S., Gan S.H., Vaijanathappa J., Bonam S.R., Alvala M., Lum P.T., Thakur V., Beladiya J.V., Mehta A.A. Embelin alleviates severe airway inflammation in OVA-LPS-induced rat model of allergic asthma // *J. Asthma Allergy*. 2021. Vol. 14. P. 1511–1525. DOI: 10.2147/JAA.S298613.
6. Radhouani M., Starkl P. Adjuvant-independent airway sensitization and infection mouse models leading to allergic asthma// *Front Allergy*. 2024. Vol. 2, Is. 5. 1423938. DOI: 10.3389/falgy.2024.1423938.
7. Knippels L.M.J., Penninks A.H., van Meeteren M., Houben G.F. Humoral and cellular immune responses in different rat strains on oral exposure to ovalbumin // *Food Chem. Toxicol*. 1999. Vol. 37. P. 881–888. DOI: 10.1016/s0278-6915(99)00064-2.
8. Woodrow J.S., Sheats M.K., Cooper B., Bayless R. Asthma: The Use of Animal Models and Their Translational Utility // *Cells*. 2023. Vol. 12, Is. 7. P. 1091. DOI: 10.3390/cells12071091.
9. Shilovskiy I.P., Nikolskii A.A., Timotievich E.D., Kovchina V.I., Vishnyakova L.I., Yumashev K.V., Vinogradova K.V., Kaganova M.M., Brylina V.E., Tyulyubaev V.V., Rusak T.E., Dyneva M.E., Kurbacheva O.M., Kudlay D.A., Khaitov M.R. IL-4 regulates neutrophilic pulmonary inflammation in a mouse model of bronchial asthma // *Cytokine*. 2024. Vol. 178. P. 156563. DOI: 10.1016/j.cyto.2024.156563.
10. Капилевич Л.В., Дьякова Е.Ю., Зайцева Т.Н., Сазонов А.Э., Лещева И.С., Носарев А.В. Экспериментальные модели в изучении механизмов развития аллергического бронхоспазма // *Пульмонология*. 2011. № 3. С. 119–126. DOI: 10.18093/0869-0189-2005-0-3-119-126.
11. Wang J., Gao S., Zhang J., Li C., Li H., Lin J. Interleukin-22 attenuates allergic airway inflammation in ovalbumin-induced asthma mouse model // *BMC Pulm Med*. 2021. Vol. 21, Is. 1. 385. DOI: 10.1186/s12890-021-01698-x.
12. Ou G., Liu Q., Yu C., Chen X., Zhang W., Chen Y., Wang T., Luo Y., Jiang G., Zhu M., Li H., Zeng M. The protective effects of Maresin 1 in the OVA-induced asthma mouse model // *Mediators Inflamm*. 2021. 4131420. DOI: 10.1155/2021/4131420.
13. Kim K.Y., Hur J., Lee H.Y., Lee S.Y. Role of IL-22 in acute asthma mouse model // *J Asthma*. 2023. Vol. 60, Is. 7. P. 1455–1465. DOI: 10.1080/02770903.2022.2155186.
14. Zhang B., Zeng M., Zhang Q., Wang R., Jia J., Cao B., Liu M., Guo P., Zhang Y., Zheng X., Feng W. Ephedrae Herba polysaccharides inhibit the inflammation of ovalbumin induced asthma by regulating Th1/Th2 and Th17/Treg cell immune imbalance // *Mol Immunol*. 2022. Vol. 152. P. 14–26. DOI: 10.1016/j.molimm.2022.09.009.

15. Даудова А.Д. Экспериментальные модели в изучении бронхиальной астмы // Астраханский медицинский журнал. 2011. № 2.; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/eksperimentalnye-modeli-v-izuchenii-bronhialnoy-astmy> (дата обращения: 06.08.2025).
16. Демьянков К.Б. Нормативно-правовое регулирование доклинических и клинических исследований // Вестник науки. 2024. Т. 4. № 10 (79). С. 162.; URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/normativno-pravovoe-regulirovanie-doklinicheskikh-i-klinicheskikh-issledovaniy> (дата обращения: 06.08.2025).
17. Li P.Y., Yuan P.P., Hou Y., Gao L.Y., Wei Y.X., Ruan Y., Chen Y., Fu Y., Zheng X.K., Feng W.S. Active components of *Descurainia sophia* improve lung permeability in rats with allergic asthma by regulating airway inflammation and epithelial damage // Zhongguo Zhong Yao Za Zhi (China Journal of Chinese Materia Medica). 2022. Vol. 47, Is. 4. P. 1009–1016. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcmm.20211103.705.
18. Wang R., Zeng M., Zhang B., Zhang Q., Jia J., Cao B., Guo P., Zhang Y., Zheng X., Feng W. β -Sitosterol inhibits ovalbumin-induced asthma-related inflammation by regulating dendritic cells // Immunopharmacology and Immunotoxicology. 2022. Vol. 44, Is. 6. P. 1013–1021. DOI: 10.1080/08923973.2022.2102990.
19. Savin I.A., Zenkova M.A., Sen'kova A.V. Bronchial asthma, airway remodeling and lung fibrosis as successive steps of one process // Int J Mol Sci. 2023. Vol. 24, Is. 22. 16042. DOI: 10.3390/ijms242216042.