



УДК 616.23/.24-079-085-053.2

ЧЕРНЫШЕВА О.Е.

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

МАРКЕРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Резюме. В статье представлены сведения о маркерах ремоделирования дыхательных путей при бронхолегочных заболеваниях. Описано влияние матричных металлопротеиназ, тканевого ингибитора матричных протеиназ, трансформирующего фактора роста, аутоантител к коллагену III типа, эндотелина-1 на процессы морфологической перестройки дыхательных путей в виде гипертрофии гладких мышц, усиленного образования новых сосудов, гиперплазии эпителиальных клеток, отложения коллагена, уплотнения базальной мембраны, наблюдаемые при бронхиальной астме.

Ключевые слова: ремоделирование дыхательных путей, маркеры.

В последнее десятилетие наблюдается значительное увеличение количества аллергических заболеваний, прежде всего бронхиальной астмы, которая рассматривается как проблема мирового уровня и находится в центре внимания клиницистов различных специальностей [1].

Воспалительный процесс, развивающийся при бронхиальной астме под воздействием специфических и неспецифических факторов, вызывает морфологические и функциональные изменения во всех структурах бронхов, то есть ремоделирование дыхательных путей [2, 3]. Ремоделирование является гетерогенным процессом, который вызывает изменения структуры дыхательных путей, приводящие под воздействием медиаторов и биологически активных веществ к «поломке» биофизических компонентов, определяющих сокращение гладкомышечных элементов [4–6]. При этом на фоне изменений метаболизма соединительной ткани, нарушений процессов дедифференцировки, миграции, развития и созревания структурных клеток происходит повреждение и десквамация эпителиальных клеток, дезорганизация и склерозирование субэпителиальной части базальной мембраны, гипертрофия гладких мышц, инфильтрация просвета и стенки бронхов эозинофилами, тучными клетками и Т-лимфоцитами с формированием морфофункциональных изменений структуры дыхательных путей. Так, получены многочисленные данные о том, что хронический, длительно протекающий воспалительный процесс приводит к необратимым морфологическим изменениям в виде резкого утолщения базальной мем-

браны с нарушением микроциркуляции и развитием склероза стенки бронхов. Глубокие трофические нарушения характеризуются гипертрофией гладких мышц, усиленным образованием новых сосудов, сопровождающимся застоем, гиперплазией и метаплазией бокаловидных эпителиальных клеток, увеличением подслизистых желез и отложением коллагена в *lamina reticularis* (уплотнение базальной мембраны) и, как следствие, перестройкой (ремоделированием) стенки бронхов [7, 8].

Субэпителиальный фиброз возникает вследствие накопления в ретикулярной пластинке фрагментов экстрацеллюлярного матрикса, относящегося к протеингликанам, в частности различных видов коллагена, фибронектина, тенасцина [4, 9], под действием фибриногенных медиаторов, в частности пептидов (эндотелина-1 и эндотелина-3), цитокинов, факторов роста, гистамина, тромбина, триптазы. Эпителиально-мезенхимальные связи могут активизироваться цитокинами, высвобождающимися из Т-хелперов 2-го типа (ИЛ-4, ИЛ-13) и факторов роста [5].

Значительную роль в процессах ремоделирования дыхательных путей играют матричные металлопротеиназы (ММП). Несмотря на то, что их известно

Адрес для переписки с автором:

Чернышева Ольга Евгеньевна

E-mail: med-don@mail.ru

© Чернышева О.Е., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

более 20, наиболее изученными при бронхиальной астме являются только две — ММП-2 и ММП-9. Так, ММП-9 участвует в расщеплении белков экстрацеллюлярного матрикса. Секретирующие ММП-9 способствуют клеточные элементы, участвующие в патогенезе бронхиальной астмы. Сохраняется ММП-9 в гранулах, из которых высвобождается под влиянием различных цитокинов — ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-8. Например, нейтрофилы способны секретировать ММП-9, которая в дальнейшем связывается с поверхностными образованиями нейтрофилов, что делает ее недоступной для тканевых ингибиторов протеинов. ММП-9 также способствует развитию ремоделирования дыхательных путей за счет различных влияний на факторы роста, пролиферации гладкомышечных элементов, регуляцию апоптоза [4, 5, 10, 11].

Ингибирование ММП-9 может быть неспецифическим, осуществляемым α_2 -макроглобулином, и специфическим, под воздействием тканевого ингибитора металлопротеиназы (ТИМП-1). Экспрессируясь на слизистой оболочке дыхательных путей, ТИМП-1 ослабляет активность ММП-9, нарушает рост клеток за счет ускорения апоптоза или стимуляции пролиферации [12]. Продукция ТИМП-1 осуществляется различными клеточными популяциями, активизация — цитокинами и факторами роста [4, 5]. Многочисленными экспериментальными исследованиями было доказано, что при бронхиальной астме отмечается увеличение экспрессии ММП-9 и ТИМП-1 в эпителиальных клетках. Тканевый ингибитор-1 ослабляет активность ММП-9, нарушает рост клеток за счет ускорения апоптоза и стимуляции пролиферации [5]. Тканевый ингибитор-1 продуцируют различные клетки. Выявлена статистически значимая корреляция между экспрессией ММП-9 и отложением коллагена III типа, подтверждающая ее вовлечение в процессы ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме. Также у больных бронхиальной астмой отмечено повышение уровня альбумина на фоне возрастания содержания ММП-9, что позволяет констатировать участие ММП-9 в усилении бронхиальной проницаемости [11].

Определение соотношения ММП-9/ТИМП-1 позволяет судить о накоплении коллагена и утолщении стенок дыхательных путей. Так, превалирование ТИМП-1 над ММП-9 предполагает развитие ремоделирования дыхательных путей у больных бронхиальной астмой, которое проявляется утолщением субэпителиального коллагена в трансбронхиальном биоптате [4]. Незначительные показатели соотношения ТИМП-1/ММП-9 свидетельствуют о накоплении коллагена и утолщении стенок дыхательных путей, сочетающихся с ограничением воздушного потока [13].

В процессе ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме участвуют различные биологически активные вещества — факторы роста, цитокины, эндотелины, поддерживающие, кро-

ме того, и процесс воспаления. Различают фибриногенные и нефибриногенные факторы роста. К фибриногенным факторам роста относят инсулиноподобный — IGF, эпидермальный — EGF, фибробластный — FGF, трансформирующий фактор роста β — TGF- β , к нефибриногенным — гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор — GM-CSF [4, 5].

Под воздействием различных стимулов CD4+ Т-лимфоциты и их продукты — цитокины, включая IL-4, IL-5 и IL-13, влияют на пролиферацию миофибробластов, способствуя гиперплазии гладкой мышцы дыхательных путей путем выброса факторов роста (фактор роста тромбоцитов, трансформирующий фактор роста β , эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста фибробластов). Последние могут высвобождаться не только из клеток воспаления дыхательных путей (макрофагов и эозинофилов), но также из клеток эпителия, эндотелиальных клеток и фибробластов, что определяет стимуляцию фиброгенеза, увеличение активности фибробластов или преобразование миофибробластов. Кроме того, эпителиоциты способствуют выбросу фактора роста, участвующего в депонировании коллагена в базальной мембране эпителия дыхательных путей. Все без исключения факторы роста в той или иной мере не только стимулируют пролиферацию и рост гладкомышечных клеток бронхов, но и, являясь мощными хемоаттрактантами, приводят к существенному ремоделированию дыхательных путей [14].

Трансформирующий фактор роста β активируется из интактной формы под действием ММП-9 и катепсина. В зависимости от концентрации TGF- β способен угнетать или усиливать пролиферацию мезенхимальных клеток. Кроме того, он увеличивает синтез белков экстрацеллюлярного матрикса, в частности фибронектина, коллагенов I, III типов, а также протеогликанов, и снижает синтез протеиназ. Под действием факторов роста соединительной ткани TGF- β способствует превращению фибробластов в миофибробласты [15]. Результаты исследований позволяют оценить диагностическую значимость повышения уровня TGF- β в сыворотке крови у детей с рецидивирующими и хроническими бронхитами при определении группы риска по развитию необратимых морфофункциональных изменений в легких [16]. Было аргументировано участие фактора роста TGF- β в формировании гипертрофии в первичной гладкомышечной клетке бронхов [14].

По мере развития патологического процесса в дыхательных путях существенно снижается пластичность системы внешнего дыхания, которая является одной из важных составляющих функционирования системы: формируется эластическая деструкция паренхимы, приводящая к уменьшению упругой отдачи легкого [14]. Как показали исследования D.S. Postma, H.A.M. Kerstjens, происходящее

вследствие воспалительных изменений ремоделирование стенки дыхательных путей существенно изменяет их механические свойства, формируя необратимый компонент обструкции [17]. Конкретным проявлением этого процесса является регрессия реакции на бронхолитические средства у части пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями органов дыхания [18]. Эти изменения происходят за счет избыточной продукции фактора трансформации роста TGF- β_1 , способного менять низкоуровневую регуляцию β_2 -адренорецепторов у больных ХОБЛ и способствовать снижению реакции на β_2 -агонисты [19].

Инсулиноподобный и эпидермальный факторы оказывают митогенное влияние на фибробласты, эпителиальные клетки, гладкомышечные элементы, стимулируют синтез экстрацеллюлярного матрикса [4, 12, 20]. Под действием TGF- β и EGF увеличивается образование слизи [20]. В настоящее время проводится дальнейшее изучение влияния различных изоформ рецепторов TGF- β на процессы ремоделирования [21].

Ремоделирование дыхательных путей характеризуется также изменением сосудов, в частности увеличением их количества (ангионеогенез), зависящим от степени тяжести бронхиальной астмы, расширением, продукцией факторов роста, микроваскулярной проницаемости, трансмиграции и инфильтрации [21]. Увеличение кровотока в дыхательных путях может быть связано с расширением резистентных артерий и увеличением количества сосудов [5].

К активным веществам, образующимся при бронхиальной астме, способным вызывать сужение сосудов, относится эндотелин-1, обладающий высокой активностью в отношении сократительной активности гладкомышечных элементов. Усиленное его образование и высвобождение происходит под влиянием таких провоспалительных стимулов, как тромбин, различные цитокины, ФНО- α [22]. Эндотелин-1 вызывает бронхоконстрикцию, усиливает реакцию бронхов на ингалируемые антигены, увеличивает миграцию в очаг воспаления нейтрофилов, продукцию цитокинов, участвует в формировании отека и в процессах ремоделирования дыхательных путей. Эндотелин-1 способен ускорять хемотаксис нейтрофилов, их адгезию и активацию, развитие фиброза субэпителиального слоя стенки бронхов, образование хемоаттрактанта для лейкоцитов, активировать сигнал для синтеза коллагена, индуцировать продукцию коллагеназы. При воспалении выработка эндотелина-1 увеличивается, что способствует хронизации воспалительного процесса и выраженности обструкции дыхательных путей [5].

В настоящее время получены статистически значимые данные, характеризующие регенеративные и пролиферативные процессы соединительной ткани: уровень эмбриональных преальбуминов, антител к коллагену, в частности коллагену

III типа, определяющих ее состояние и изменения в бронхолегочной системе [23]. Так, при иммуногистохимическом исследовании уже на ранних стадиях воспаления в интерстиции легких определяется накопление всех типов коллагена с преобладанием коллагена III типа. Следует отметить, что при нарушении метаболизма коллагена вследствие аутоиммунного процесса с формированием субэндотелиального фиброза, являющегося результатом хронического воспаления, развивается ремоделирование дыхательных путей [24]. У детей при различной бронхолегочной патологии диагностически значимыми являются уровни аутоантител к коллагену третьего типа в плазме крови. При этом выявляется связь изучаемого фактора с другими показателями активности воспалительного процесса, а также определяется зависимость изменений уровней аутоантител к коллагену третьего типа от степени активности воспалительного процесса в бронхолегочной системе. Это позволяет объективно судить о стадии процесса, его исходе и эффективности проводимой терапии [23].

Длительный воспалительный процесс способен привести к необратимым морфологическим изменениям в бронхах в виде резкого утолщения базальной мембраны с нарушениями микроциркуляции и развитием склероза стенки бронхов. При этом отмечается повышенная активность эозинофилов, мастоцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов-хелперов, эпителиоцитов, эндотелиальных клеток гладкой мускулатуры бронхов с последующей секрецией и активацией цитокинов и других медиаторов, способствующих хронизации воспаления [8]. Кроме того, для тяжелых форм бронхиальной астмы характерны массовая гибель эпителиальных клеток, значительное количество слизистых пробок, гипертрофия и гиперплазия бокаловидных и серозных желез, активный ангиогенез в *lamina propria*, значительная, достигающая 200 % гипертрофия гладких мышц бронхов, изменение хрящевого слоя [25].

Существует точка зрения о возможности обычной линейной связи между инициирующими стимулами, запускающими воспаление дыхательных путей и последующий его переход в ремоделирование [4]. Весьма вероятен и другой вариант: указанные стимулы способны независимо друг от друга вызывать как воспаление дыхательных путей, так и ремоделирование [4].

Длительное нарушение функции и увеличение массы гладких мышц дыхательных путей, гипертрофия слизистых желез сопровождают ремоделирование дыхательных путей, что способствует прогрессированию ограничения воздушного потока, дисфункции легкого, в результате чего напрямую усиливается тяжесть течения бронхиальной астмы [26].

Таким образом, данные исследований последних лет свидетельствуют о значимости ремоделирования бронхов для неблагоприятного течения заболевания [4], что требует изучения основных

закономірностей, определяющих возможности формирования данного патологического процесса. Среди маркеров, определяющих степень развития структурных изменений в дыхательных путях, сегодня, по мнению многих исследователей, находятся матричные металлопротеиназы, тканевый ингибитор матричных протеиназ, трансформирующий фактор роста, аутоантитела к коллагену III типа, эндотелину-1 [4, 5].

Список литературы

1. Литвинцев Л.Я. Концепція динаміки змін показників імунного статусу у дітей з бронхіальною астмою залежно від ступеня контрольованості недуги // Перинатология и педиатрия. — 2011. — № 2 (46). — С. 104-406.
2. Бронхиальная астма: современные концепции диагностики и лечения. Научно-информационный материал. — М., 2011. — 127 с.
3. Fixman E.D., Stewart A., Martin J.G. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 29. — P. 379-389.
4. Фисенко В., Чичкова Н. Ремоделирование при бронхиальной астме: принципы формирования и возможности фармакологического воздействия // *Врач.* — 2006. — № 12. — С. 14-20.
5. Ненартович И.А., Жерносек В.Ф. Ремоделирование бронхов при бронхиальной астме и возможности его коррекции // *Рецепт.* — 2010. — № 3 (71). — С. 77-89.
6. Fredberg J.J. Bronchospasm and its biophysical basis in airway smooth muscle // *Resp. Res.* — 2004. — Vol. 5. — P. 2-17.
7. Антупкін Ю.Г., Надточій Т.Г. Сучасні погляди на етіопатогенез, клініко-діагностичні та лікувально-профілактичні особливості перебігу запального процесу при неспецифічних захворюваннях органів дихання у дітей (огляд літератури) // *Перинатология и педиатрия.* — 2011. — № 1 (45). — С. 19-23.
8. Ласиця О.Л., Охотнікова О.М. Діагностика, лікування і профілактика бронхіальної астми у дітей. — К., 2006. — С. 4-24.
9. Христин Т.Н. К вопросу о патогенезе сочетанных заболеваний органов пищеварения и бронхолегочной системы // *Український терапевтичний журнал.* — 2006. — № 2. — С. 88-91.
10. Gualano R.C., Vlahos R., Anderson G.P. What is the contribution of respiratory viruses and lung proteases to airway remodeling in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2006. — Vol. 19. — P. 18-23.
11. Kelly E.A., Jarjour N.N. Role of matrix metalloproteinases in asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2003. — Vol. 9. — P. 28-33.
12. Kips J.C., Pauwels R.A. Airway wall remodeling: does it occur and what does it mean? // *Clin. Exp. Allergy.* — 1999. — Vol. 29. — P. 1457-1466.
13. Atkinson J., Senior R.M. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* — 2003. — Vol. 28. — P. 12-24.
14. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. — Владивосток: Дальнаука, 2011. — 204 с.
15. Kariyawasam H.H., Robinson D.S. Airway remodeling in asthma: models and supermodels // *Clin. Exp. Allergy.* — 2005. — Vol. 35. — P. 117-121.
16. Ильченко С.И. Диагностическая значимость уровня свороточного трансформирующего фактора роста у детей с рецидивирующими и хроническими бронхитами // *Клиническая педиатрия.* — 2008. — № 6 (15). — С. 15-17.
17. Postma D.S., Kerstjens H.A.M. Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 158, № 5. — P. 187-192.
18. Bronchial CD8 cell infiltrate and lung function decline in asthma / E.L. van Rensen [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 172. — P. 837-841.
19. Barnes P.J. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease // *Pharmacol. Rev.* — 2004. — Vol. 56. — P. 515-548.
20. Ten Hacken N.H.T., Postma D.S., Timens W. Airway remodeling and long-term decline in lung function in asthma // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 2003. — Vol. 9. — P. 9-14.
21. Boxall C., Holgate S.T., Davies D.E. The contribution of transforming growth factor- β and epidermal growth factor signaling to airway remodeling in chronic asthma // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 208-229.
22. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. / Под ред. Чучалина А.Г. — М.: Атмосфера, 2007. — 104 с.
23. Стройкова Т.Р. Клинико-диагностическое значение аутоантител к коллагену III типа при бронхолегочных заболеваниях у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Астрахань, 2009. — 20 с.
24. Баранов А.А., Балаболкин И.И., Генпе Н.А. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика. — М.: Медицина, 2004. — 48 с.
25. Княжеская Н.П. Современные аспекты диагностики бронхиальной астмы // *Врач.* — 2004. — № 7. — С. 23-29.
26. The course of persistent airflow limitation in subjects with and without asthma / S. Guerra [et al.] // *Respir. Med.* — 2008. — Vol. 102. — P. 1473-1482.

Получено 03.09.14 ■

Чернишова О.Є.
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького

МАРКЕРИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПРИ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Резюме. У статті представлені відомості про маркери ремоделювання дихальних шляхів при бронхолегеневих захворюваннях. Описано вплив матричних металлопротеїназ, тканинного інгібітору матричних протеїназ, трансформуючого фактора росту, аутоантител до коллагену III типу, ендотеліну-1 на процеси морфологічної перебудови дихальних шляхів у вигляді гіпертрофії гладких м'язів, посиленого утворення нових судин, гіперплазії епітеліальних клітин, відкладення коллагену, ущільнення базальної мембрани, що спостерігаються при бронхіальній астмі.

Ключові слова: ремоделювання дихальних шляхів, маркери.

Chernyshova O.Ye.
Donetsk National Medical University named after M. Horkyi,
Donetsk, Ukraine

MARKERS OF AIRWAY REMODELING IN BRONCHOPULMONARY DISEASES

Summary. The article presents information about markers of airway remodeling in bronchopulmonary diseases. There is described the influence of matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase, transforming growth factor, collagen autoantibodies III type, endothelin-1 on the processes of morphological airway reconstruction as smooth muscle hypertrophy, enhanced neovascularization, epithelial cell hyperplasia, collagen deposition, compaction of the basal membrane, observed in bronchial asthma.

Key words: airway remodeling, markers.