

МЕТАБОЛИЗМ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ (ОБЗОР)

DOI: 10.17691/stm2018.10.4.25

УДК 616.248:576.7

Поступила 3.02.2018 г.



Т.И. Елисеева, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии¹;
Е.В. Туш, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии¹;
С.В. Красильникова, ассистент кафедры болезней уха, горла и носа¹;
С.В. Кузнецова, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии¹;
Р.А. Ларин, врач-оториноларинголог, зав. отделением отоларингологии²;
Н.И. Кубышева, д.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Медицинская информатика» Высшей школы информационных технологий и информационных систем³;
О.В. Халецкая, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной педиатрии¹;
Т.Е. Потемина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии¹;
С.В. Рязанцев, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и координационной работе⁴;
С.К. Игнатов, д.х.н., профессор кафедры физической химии⁵

¹Приволжский исследовательский медицинский университет, пл. Минина и Пожарского, 10/1, Н. Новгород, 603005;

²Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, ул. Родионова, 190, Н. Новгород, 603126;

³Казанский (Приволжский) федеральный университет, ул. Кремлевская, 18, Республика Татарстан, Казань, 420008;

⁴Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи Министерства здравоохранения РФ, ул. Бронницкая, 9, С.-Петербург, 190013;

⁵Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, пр. Гагарина, 23, Н. Новгород, 603095

Бронхиальная астма ассоциирована с патологией верхних дыхательных путей (ВДП), прежде всего с аллергическим ринитом, который, в свою очередь, чаще наблюдается в комбинации с другими патологическими состояниями ВДП, включая процессы гиперплазии слизистой оболочки полости носа. Наличие хронического риносинусита является предиктором более тяжелого течения астмы.

Важный компонент патогенеза данных болезней — ремоделирование (перестройка) экстрацеллюлярного матрикса и смежных структур ВДП, что приводит к утяжелению течения болезней и ригидности к терапии. Известно, что ремоделирование нижних дыхательных путей при бронхиальной астме характеризуется эпителиальным слушиванием, гиперплазией бокаловидных клеток, утолщением базальной мембраны, субэпителиальным фиброзом, гиперплазией гладкомышечной мускулатуры дыхательных путей и повышенным ангиогенезом. В то же время ремоделирование ВДП у пациентов с астмой еще мало изучено, данные пока ограничены и часто противоречат друг другу. При изолированном аллергическом рините процессы ремоделирования не выражены и ограничены, по-видимому, утолщением базальной мембраны. Проявления ремоделирования ВДП при хроническом риносинусите демонстрируют эпителиальную гиперплазию, увеличение осаждения и дегградации матрикса наряду с накоплением белков плазмы.

Несмотря на обширные исследования последних лет, точные клеточные и молекулярные механизмы, участвующие в ремоделировании дыхательных путей, остаются не полностью определенными, что требует дальнейшего их изучения. В обзоре рассматриваются также аспекты нейрогуморальной регуляции метаболизма экстрацеллюлярного матрикса и процессов ремоделирования верхних и нижних дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма; аллергический ринит; хронический риносинусит; экстрацеллюлярный матрикс; ремоделирование.

Как цитировать: Eliseeva T.I., Tush E.V., Krasilnikova S.V., Kuznetsova S.V., Larin R.A., Kubysheva N.I., Khaletskaya O.V., Potemina T.E., Ryazantsev S.V., Ignatov S.K. Metabolism of the extracellular matrix in bronchial asthma (review). *Sovremennyye tehnologii v medicine* 2018; 10(4): 220–234, <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.4.25>

Для контактов: Елисеева Татьяна Ивановна, e-mail: Eliseevati@yandex.ru

Metabolism of the Extracellular Matrix in Bronchial Asthma (Review)

T.I. Eliseeva, MD, DSc, Professor, Department of Hospital Pediatrics¹;
 E.V. Tush, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics¹;
 S.V. Krasilnikova, Assistant, Department of ENT Diseases¹;
 S.V. Kuznetsova, MD, DSc, Associate Professor, Department of Pathophysiology¹;
 R.A. Larin, Otorhinolaryngologist, Head of the Department of Otolaryngology²;
 N.I. Kubysheva, DSc, Senior Researcher, Medical Informatics Research Laboratory
 of the Higher School of Information Technologies and Information Systems³;
 O.V. Khaletskaya, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics¹;
 T.E. Potemina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathophysiology¹;
 S.V. Ryazantsev, MD, DSc, Professor, Deputy Director for Research and Coordination Work⁴;
 S.K. Ignatov, DSc, Professor, Department of Physical Chemistry⁵

¹Privolzhsky Research Medical University, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russia;

²N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Hospital, 190 Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia;

³Kazan Federal University, 18 Kremlyovskaya St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420008, Russia;

⁴Saint-Petersburg Institute of Ear, Nose, Throat, and Speech of the Ministry of Health of the Russian Federation, 9 Bronnitskaya St., Saint Petersburg, 190013, Russia;

⁵National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

Bronchial asthma is associated with upper airway (UA) disorders, primarily with allergic rhinitis, which, in turn, occurs in combination with other UA conditions, including hyperplasia of the nasal mucosa. Chronic rhinosinusitis, if confirmed, is a predictor of asthma severity.

The pathogenesis of these diseases includes the remodeling (restructuring) of the extracellular matrix and the adjacent UA structures, which is associated with further worsening of the diseases and their resistance to therapy. It is known that remodeling of the lower respiratory tract in bronchial asthma is characterized by epithelial desquamation, hyperplasia of goblet cells, thickening of the basement membrane, fibrosis of the subepithelium, hyperplasia of smooth muscles of the respiratory tract, and increased angiogenesis. At the same time, the UA remodeling in patients with asthma is still poorly understood; the data are still limited and often contradict each other. With isolated allergic rhinitis, the remodeling process is not very much pronounced and is limited, apparently, to a basement membrane thickening. In chronic rhinosinusitis, the UA remodeling manifests by epithelial hyperplasia and an increased sedimentation and degradation of the matrix along with the accumulation of plasma proteins.

Despite recent extensive studies, the cellular and molecular mechanisms involved in the respiratory tract remodeling remain largely undetermined, which necessitates further research into these processes. The review addresses several aspects of neuro-humoral control of the extracellular matrix metabolism and the associated remodeling of the upper and lower airway in patients with asthma.

Key words: bronchial asthma; allergic rhinitis; chronic rhinosinusitis; extracellular matrix; remodeling.

Введение

Экстрацеллюлярный матрикс (ЭЦМ) — это внеклеточные структуры тканей (базальные мембраны, интерстициальный матрикс), которые обеспечивают механическую поддержку клеток, выполняют сигнальные функции, участвуют в транспорте химических веществ, в реализации межклеточных контактов и в локомоции клеток. К внеклеточному матриксу принято относить и компоненты жидких соединительных тканей — плазму крови и лимфатическую жидкость, обеспечивающих функционирование организма с позиций газообмена и поддержания гомеостаза [1].

Ранее ЭЦМ считался инертной структурой.

Современные исследования демонстрируют, что он является биологически активной средой, во многом определяющей функционирование органов и систем как в норме, так и при патологии [2]. Изменения ЭЦМ в дыхательных путях (ДП) и в паренхиме легких рассматриваются в качестве ключевых при бронхиальной астме (БА), а также, в последнее время, при сопутствующих заболеваниях верхних дыхательных путей (ВДП) [3–5]. Активно обсуждается, являются ли изменения ЭЦМ следствием и исходом патологических состояний или они служат активным компонентом патогенеза, участвующим в формировании клинической картины болезни [6]. Новые данные свидетельствуют о том, что изменения состава и качества белков ЭЦМ

могут в свою очередь изменять функциональные характеристики ассоциированных с ними клеток [7].

Расширение знаний о функционировании ЭЦМ у пациентов с БА и сопутствующей патологией ВДП будет способствовать лучшему пониманию развития хронических заболеваний респираторной системы и поиску новых подходов к терапии данных болезней [8].

Структура и функции экстрацеллюлярного матрикса

Экстрацеллюлярный матрикс представляет собой сложную и динамичную структуру, которая формирует механический каркас для локализующихся в нем клеток. Он состоит из большого количества разнообразных макромолекул, преимущественно белков и гликопротеинов, состав и структура которых являются характерными для конкретных органов и тканей [9].

Выделяют два типа ЭЦМ: первый — это базальные мембраны (БМ), которые лежат непосредственно под эпителиальными и эндотелиальными клетками, второй — интерстициальный матрикс соединительной ткани, окружающий клетки.

Базальные мембраны представляют собой опорную структуру, которая состоит из организованных слоев молекул ЭЦМ, обладающих адгезивными свойствами по отношению к эндотелиальным и/или эпителиальным клеткам и защищающих ткани от биохимических и биофизических стрессов [10]. Барьерная функция БМ особенно актуальна для функционирования слизистых оболочек (в респираторных, желудочно-кишечных и мочеполовых органах) [9]. Кроме того, БМ (базальные пластинки) образуют опорную структуру для мышечных и жировых клеток, клеток центральной нервной системы и клеток Шванна периферических нервов [11]. Эти «листовидные» слои появляются на ранней стадии эмбриогенеза, разделяют ткани, функционируют как макромолекулярные фильтры и обеспечивают сайты для клеточной адгезии [9]. БМ обеспечивают также регуляцию клеточной организации и дифференцировки. Данные процессы опосредованы контактами рецепторов мембраны эпителиоцитов с белками БМ. В этой связи особое значение имеют интегрины — трансмембранные гетеродимерные клеточные рецепторы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом и передающие различные сигналы клеткам. С базальной стороны эпителиоцитов экспрессируются гемидесмосомы, которые являются рецепторами, связывающимися с белками БМ [9].

Базальные мембраны состоят преимущественно из коллагенов типа IV, XV, XVIII, ламининов, гликопротеинов и протеогликанов и отделяют эпителий или эндотелий от окружающей их стромы [9] (табл. 1). Ламинины обеспечивают прикрепление эпителиальных клеток к БМ и во взаимосвязи с коллагеном типа IV и другими компонентами БМ обеспечивают ее стабильность. Сети ламинина имеют нековалентный ха-

рактер и более активны, чем сети коллагена [12]. Две сети связаны нидогеном, который вместе с другими компонентами стабилизирует их структуру [13–17].

Интерстициальный матрикс тканеспецифичен и включает, как правило, большое количество волокнистых белков (коллагена, эластина), фибронектина и протеогликанов, которые взаимосвязаны с другими молекулами ЭЦМ и собраны в сложные фибриллярные сети [1]. Интерстициальный ЭЦМ обеспечивает структурную стабильность тканей, миграцию клеток, их пролиферацию и адгезию, участвует в регуляции синтеза воспалительных медиаторов и водного баланса [9, 18].

В настоящее время описано 28 основных типов коллагена, они отличаются друг от друга по аминокислотной последовательности, а также по степени модификации — интенсивности гидроксирования или гликозилирования. Общим для всех коллагенов является существование одного или более доменов, содержащих тройную спираль, и присутствие их во внеклеточном матриксе. Более 90% всего коллагена высших организмов приходится на коллагены I, II, III и IV типов.

Кроме коллагеновых существует множество других белков, содержащих в своей структуре домен с тройной коллагеновой спиралью [1]. И, тем не менее, их не причисляют к коллагенам, а только к коллагеноподобным протеинам. Примерами таких протеинов являются адипонектин, коллектины и фиколины, концевая структура ацетилхолинэстеразы и др. Эти белки играют как структурную, так и регуляторную роль [19].

Клетки, встроенные в ЭЦМ, взаимодействуют с этой макромолекулярной сетью через их поверхностные рецепторы, такие как интегрины, протеогликанов, локализованные на поверхности клеток, через рецептор гиалуронана CD44 и другие молекулы [20, 21]. Таким образом, клетки получают сигналы от ЭЦМ, которые во многом определяют их функции и поведение. Различные факторы роста, цитокины и хемокины депонируются внутри ЭЦМ путем связывания с определенными молекулами ЭЦМ, в последующем данные регуляторные молекулы могут быть высвобождены и активированы в условиях физиологической необходимости и целесообразности. Изменения в составе и структуре компонентов ЭЦМ влияют как на строение и биомеханические свойства сформированной сети, так и на многочисленные клеточные элементы, ассоциированные с ЭЦМ [22, 23]. В то же время все типы клеток, включая эпителиальные и эндотелиальные, иммунные клетки, фибробласты, клетки гладкой мускулатуры, синтезируют и секретируют матричные макромолекулы и таким образом участвуют в формировании ЭЦМ. По отношению к биоактивным фрагментам ЭЦМ, модулирующим различные физиологические процессы, предложен термин «matrikine». Показано, что ряд матрикинов, являющихся метаболитами компонентов ЭЦМ, задействованы в процессах воспаления и иммунного гомеостаза [24, 25].

Таблица 1

Основные структурные компоненты экстрацеллюлярного матрикса ([1, 9] с дополнениями)

Наиболее часто встречающиеся типы коллагенов		
Класс	Типы	Описание
Фибриллярные коллагены	I, II, III, V, XI, XXIV, XXVII	В основном локализованы в тканях, имеющих волокнистое строение ЭЦМ, таких как кожа, кости, сухожилия и связки
Коллагены, образующие сеть — сетеобразующие коллагены	IV	Локализованы в том числе в базальных мембранах. Имеют сетчатую структуру, ассоциированы с ламининами и с другими белками базальной мембраны
Короткоцепочечные коллагены	VIII, X	Регуляторные функции
Фибрилл-ассоциированные коллагены с прерывистыми тройными спиральями	IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, XXII	Молекулярные мостики, связанные с фибриллами коллагена типа I (XII, XVI, XIX, XXI) и коллагена типа II (IX, XVI, XIX)
Мембрано-ассоциированные (трансмембранные) коллагены с прерывистыми тройными спиральями	XIII, XVII, XXIII, XXV/CLAC-P	Молекулы, ассоциированные с мембранами клеток, имеющие трансмембранные и внутриклеточные домены
Длинноцепочечные коллагены	VII	Анкерные (якорные) фибриллы Коллаген, формирующий якорные фибриллы, преимущественно ассоциированные с базальными мембранами
Коллагены, формирующие филаменты-бусины	VI	Мягкие ткани, хрящи
Multiplexin	XV, XVIII	Локализуются преимущественно в эндотелиоцитах. Множественные тройные спиральные домены с перерывами, содержащие хондроитина сульфат и гепарин-сульфат гликозаминогликанов
Основные протеогликаны экстрацеллюлярного матрикса		
Классы	Группы (виды)	Молекулы
Гиалуронан	—	—
Внеклеточные протеогликаны	Гиалектаны	Агрекан Версикан Нейрокан Бревикан
	Малые лейцин-обогащенные протеогликаны	Декорин Бигликан Фибромодулин Люмикан
Перицеллюлярные протеогликаны/ протеогликаны базальной мембраны	Перлекан Агрин Бамакан	—
Протеогликаны, встроенные в клеточную мембрану	Синдеканы Глипиканы Протеогликан хондроитина сульфат 4 Бетагликаны Фосфаканы	—
Внутриклеточные протеогликаны	—	—
Некоторые специализированные неколлагеновые белки экстрацеллюлярного матрикса		
Белок	Примеры локализации	Комментарии
Эластин и эластин-ассоциированные протеины	Артерии, соединительная ткань, респираторная система, легкие, кожа, мочевого пузыря	Обеспечивают структурную целостность наряду с обратимой растяжимостью и деформируемостью
Фибронектин	Кровь, соединительная ткань	—
Ламинины	Базальная мембрана	—
Матрилины	Соединительная ткань	Дисульфид-связанные белки, которые участвуют в образовании нитевидных сетей
Фибриноген	Кровь	Растворимый гликопротеин, компонент свертывающей системы крови

Окончание табл. 1

Некоторые специализированные неколлагеновые белки экстрацеллюлярного матрикса		
Белок	Примеры локализации	Комментарии
Фибриллин	Соединительная ткань, ткани сердечно-сосудистой системы	Преобладающий компонент микрофибрилл, который создает оболочку вокруг эластина при образовании эластичных волокон
Фибулины	Базальные мембраны, кровеносные сосуды, кровь	Кальций-связывающий гликопротеин
Нетрины	Базальные мембраны	Связанные с ламинином протеины, участвуют в «управлении» аксонами и васкуляризации тканей, включая легкие
Остеопонтин	Различные ткани	Минерализация костной ткани, клеточная адгезия и прикрепление клеток
Тенасцины	Соединительные ткани	Гликопротеины, которые вовлечены в процессы воспаления и фиброза
Витронектин	Кровь	Адгезивный гликопротеин, ассоциированный с процессами коагуляции и заживления ран

Описаны многочисленные синдромы и нозологические варианты, обусловленные аномалиями синтеза и метаболизма компонентов ЭЦМ, которые в настоящее время рассматриваются в качестве потенциальных мишеней для таргетированного фармакологического воздействия [26].

Структура экстрацеллюлярного матрикса в органах дыхания

Органы дыхания обеспечивают две жизненно важные физиологические функции: пассивный газообмен (альвеолярное дыхание) и иммунную защиту от внешних антигенов (реализуется с участием эпителиального барьера). ЭЦМ органов дыхания насыщен эластином. Структура ЭЦМ часто меняется в ответ на различные экологические воздействия, повреждающие эпителий ДП, включая хроническое воздействие ингаляционных аллергенов, сигаретного дыма, поллютантов, инфекционных патогенов [27]. Поврежденные эпителиоциты могут провоцировать специфическое ремоделирование ЭЦМ, что, в свою очередь, влияет и на функции самих эпителиоцитов [28].

Состав ЭЦМ органов дыхания уникален. В ДП он обеспечивает их проходимость, в паренхиме легких — газообмен. В ЭЦМ проксимальных отделов ДП содержится большое количество коллагенов, ламининов и протеогликанов [29]. В альвеолярных отделах преобладает эпителий типа I, его клеточные стенки почти сливаются с клетками проксимальных капиллярных эндотелиальных клеток, создавая ультратонкий эластин-преобладающий ЭЦМ для обеспечения эффективного газообмена [29].

Нос и параназальные синусы обеспечивают кондиционирование вдыхаемого воздуха и защиту нижних ДП от антигенов и поллютантов, а строение ЭЦМ и эпителиальной выстилки ВДП — успешную реализацию этих функций [30]. Эпителий ВДП является пре-

имущественно псевдомногослойным столбчатым, а поддерживающая соединительная ткань имеет рыхлый тип. При БА и сопутствующей патологии в ВДП наблюдаются различные варианты патологических изменений ЭЦМ — от фиброза до выраженного отека, что обусловлено высокой васкуляризацией ВДП [31].

Метаболизм экстрацеллюлярного матрикса

Современные исследования свидетельствуют, что ЭЦМ является чрезвычайно активной структурой, которая постоянно реконструируется, в том числе в соответствии с потребностями роста и репарации [32].

В организме происходит непрерывная деградация ЭЦМ под влиянием специальных ферментов, сопровождающаяся одновременным синтезом компонентов матрикса и его перестройкой. Данные изменения ЭЦМ оказывают влияние на клетки, регулируя их пролиферацию, миграцию и дифференцировку [33]. В норме гомеостаз ЭЦМ характеризуется оптимальным балансом между образованием, секрецией, изменением и деградацией матрикса [34]. Локальная деградация ЭЦМ необходима для миграции и пролиферации клеток.

Перестройка ЭЦМ носит название «ремоделирование». Этот термин обозначает структурно-геометрические изменения ЭЦМ и рассматривается как с физиологических позиций, так и с позиций патогенеза различных заболеваний. В здоровом организме ремоделирование происходит от рождения до состояния зрелости как приспособительная реакция к процессам роста. Аномальное ремоделирование ЭЦМ может сопровождать патологические состояния, характерные в том числе и для хронических обструктивных заболеваний легких [33].

Протеолитическая деградация компонентов ЭЦМ опосредуется ферментами, в перечень которых входят матриксные металлопротеиназы (ММП); дезин-

тегрины и металлопротеиназы (ADAMs — a disintegrin and metalloproteinase); ADAMs с мотивами тромбоспондинов (ADAMTS — ADAMs with thrombospondin domains); ферменты семейства мепринов; сериновые/треониновые протеазы (эластазы, матриптазы, активатор урокиназы и тканевого плазминогена); цистеиновые протеазы; аспартатные протеазы [35–37] и другие ферменты [38].

Ферменты группы ADAMs расщепляют преимущественно трансмембранные белковые эктодомены, ассоциированные с клеточной мембраной. Это сопровождается высвобождением цитокинов, факторов роста, активацией рецепторов и молекул адгезии [33, 39].

Меприны представляют собой тип протеаз, которые могут расщеплять белки ЭЦМ, такие как коллаген IV, нидоген и фибронектин [40]. Меприны также могут способствовать формированию зрелых молекул коллагена путем расщепления проколлагена I, который собирается затем в коллагеновые фибриллы [41]. Меприны косвенно регулируют ремоделирование ЭЦМ посредством активации других металлопротеиназ [33].

Избыточное разрушение ЭЦМ приводит к деструкции тканей. В то же время избыточная продукция компонентов ЭЦМ и их осаждение, которые возникают при хронических или тяжелых тканевых повреждениях, могут вызывать фиброз при отсутствии адекватной деградации компонентов ЭЦМ [14].

Ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса при бронхиальной астме

Ремоделирование ДП при БА можно определить как прогрессирующую патологическую реорганизацию их клеточного и молекулярного строения. Дебют и скорость прогрессирования структурных изменений в них остаются предметом дискуссии, при этом отрицательное влияние ремоделирования ДП на течение заболеваний респираторной системы в настоящее время общепризнано [42].

При БА ремоделирование ДП обычно рассматривается как итог воспалительного процесса в бронхиальном дереве, вызванного в том числе воздействием аллергенов у sensibilized пациентов [43]. Ремоделирование ДП при БА может быть обусловлено воздействием механического стресса, а также результатом ранних событий жизни [44, 45].

Тем не менее линейная модель, предполагающая, что экологическая сенсibilизация приводит к аллергическому воспалению, опосредованному клетками Th2, и последующему ремоделированию ДП, была подвергнута сомнению в исследованиях БА у пациентов детского возраста. Биопсии бронхов у детей с астмой показывают выраженное ремоделирование на ранней стадии заболевания. Это доказывает, что оно является ранней особенностью аллергической астмы и не обязательно результатом хронического воспаления ДП [46, 47]. J.G. Elliot с соавт. продемон-

стрировали, что механизмы ремоделирования ДП при БА могут быть как ассоциированными с процессами воспаления, так и иметь иной генез, независимый от процессов гранулоцитарного воспаления [48]. Таким образом, сохраняется дискуссия, предшествует ли воспаление ремоделированию и может ли оно быть связано с первичными аномалиями эпителиального восстановления на фоне атопии [49], либо ремоделирование не зависит от воспаления и возникает до клинической манифестации БА [50].

Ремоделирование ДП при БА заключается в их масштабных структурных изменениях, которые в совокупности приводят к сужению ДП, повышению их резистентности, скоплению слизи в просвете бронхов. Ремоделирование ДП при БА включает утолщение их стенки, гиперплазию и гипертрофию гладкой мускулатуры бронхов (ГМБ), отек, субэпителиальный фиброз, увеличение количества и изменение композиционного строения ЭЦМ, ремоделирование ЭЦМ субэпителиального пространства, потерю барьерной функции БМ, накопление иммунных клеток и фибробластов, ангиогенез, метаплазию эпителия, потерю ресничек, гиперсекрецию слизи [51]. Отложение внеклеточного матрикса в субэпителиальной области может играть важную роль в модуляции структуры и функции эпителиальных клеток и фибробластов, поскольку оно находится в непосредственном контакте с этими типами клеток и существует в функциональной эпителиально-мезенхимально-трофической единице (EMTU).

Для БА характерной чертой ремоделирования ДП и структурного изменения ЭЦМ является утолщение БМ, описанное еще H.L. Huber and K.K. Koessler в 1922 г. [52]. В настоящее время установлено, что утолщение БМ у пациентов с БА сопровождается накоплением в ней коллагенов типов I, III и IV и фибронектина [5]. Так, например, у здоровых взрослых толщина ретикулярной пластинки БМ составляет 5–6 мкм, в то время как у пациентов с хронической БА — 9 мкм [27].

Нарушения структуры ЭЦМ при БА наблюдаются во всех отделах органов дыхания (центральные дыхательные пути, ГМБ, дистальная паренхима и сосуды). Проявления ремоделирования ЭЦМ варьируют в зависимости от тяжести астмы, уровня контроля болезни, возраста пациента и применяемой фармакотерапии [27].

Структурные изменения ЭЦМ при БА могут сопровождаться утратой части эластиновых волокон, что вкпе с постепенным снижением функции легких может приводить к потере их эластичности и, следовательно, к гиперинфляции и формированию в легких воздушных ловушек [53].

A.H. Roop с соавт. [54] предположили, что ангиогенез и неоваскуляризация слизистых оболочек являются ключевыми чертами ремоделирования ДП при тяжелой астме. Продемонстрировано также, что осаждение протеогликанов или коллагена в стенке ДП

может способствовать бронхиальной гиперреактивности [55, 56].

В иницировании перестройки ЭЦМ в ДП важная роль принадлежит эпителию [57] (табл. 2). Так, например, при БА многократное повреждение эпителиоцитов внешними антигенами и поллютантами в сочетании с иммунными факторами способствует рецидивирующему слущиванию эпителия. Это приводит к перманентной активации EMTU с целью поддержания репаративных процессов, что может сопровождаться хроническим и прогрессирующим ремоделированием ДП [58, 59].

Важным эффекторным звеном ремоделирования ДП при БА является ГМБ, которая в условиях БА активно продуцирует компоненты ЭЦМ, цитокины и факторы роста. ГМБ, в свою очередь, сама имеет сильную взаимосвязь со структурой ЭЦМ и демонстрирует повышение контрактильного потенциала в условиях ремоделирования ЭЦМ, ассоциированного с воспалением в ДП [61, 62]. Увеличение массы ГМБ в сочетании с увеличением толщины БМ приводит к уменьшению площади просвета ДП [42, 51].

Обнаружено [63], что и сама по себе бронхоконстрикция без участия процесса воспаления может ин-

дуцировать ремоделирование ДП у пациентов с БА. Есть предположение, что механические силы в стенках ДП, формирующиеся в процессе бронхоконстрикции, могут быть стартовой причиной ремоделирования ДП [64].

Экспериментально продемонстрировано [65], что в условиях воспаления наблюдается повышение контрактильных свойств ГМБ, в том числе под влиянием таких провоспалительных цитокинов, как фактор некроза опухоли. При этом происходит увеличение количества сократительных единиц (активных комплексов актин + миозин). В свою очередь сигналы от измененной ГМБ могут провоцировать как ремоделирование, так и воспаление [66, 67]. Вероятно, что и воспаление, и ремоделирование могут формироваться за короткие периоды времени вследствие вирусных инфекций, воздействия аллергенов или даже из-за избыточного сокращения ГМБ [63, 68]. Все это подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований особенностей ремоделирования ДП [51].

Фибробласты и миофибробласты могут вносить свой вклад в ремоделирование через усиление секреции компонентов ЭЦМ. Помимо увеличения толщины стенки ДП компоненты ЭЦМ могут модулировать клеточную пролиферацию и миграцию. Имеются данные [69], что повышенная экспрессия гиалуроновой синтазы 2 в миофибробластах и гладкомышечных клетках приводит к увеличению фиброза дыхательных путей. Таким образом, вполне возможно, что накопление гиалуронана способствует утолщению стенки ДП при БА через данный патофизиологический механизм.

Известно, что ремоделирование ДП снижает эффективность бронходилататоров [5, 32–34]. Установлена корреляция между выраженностью ремоделирования ДП и тяжестью заболевания, но клинические последствия ремоделирования ДП при БА еще не полностью изучены [35, 70]. Недостаток знаний препятствует формированию эффективной фармакотерапии, направленной на купирование проявлений болезни, ассоциированных с ремоделированием ДП. Таким образом, важной является оценка современного терапевтического потенциала и подходов к таргетированию ремоделирования ДП при БА с целью своевременной коррекции патологического процесса [51].

Ремоделирование ДП можно наблюдать и в клинических ситуациях, не сопровождающихся выраженной экспрессией симптомов БА. Например, при аллергическом рините или у элитных спортсменов [71].

Возможными неблагоприятными последствиями ремоделирования ДП при БА являются вклад в снижение функции легких, формирование необратимого компонента обструкции ДП, снижение растяжимости ДП и их реакции на

Таблица 2

Вклад отдельных типов клеток в патологическое ремоделирование дыхательных путей при бронхиальной астме ([60] с дополнениями)

Типы клеток	Вклад в патофизиологию ремоделирования дыхательных путей
Эпителиальные клетки	Слущивание эпителиальных клеток
	Влияние на секрецию слизи
	Субэпителиальный фиброз
	Гиперплазия слизистых желез
	Стимулирование пролиферации гладкой мускулатуры бронхов через высвобождение факторов роста
	Рекрутирование провоспалительных клеток
	Стимулирование отложений в экстрацеллюлярный матрикс
	Стимулирование ангионеогенеза и ангиогенеза
Клетки гладкой мускулатуры бронхов	Гипертрофия гладкой мускулатуры бронхов — уменьшение площади просвета дыхательных путей
	Миграция клеток гладкой мускулатуры бронхов и инвазия их в эпителий
	Трансформация гладкой мускулатуры бронхов в «синтетический фенотип» — избыточная секреция клетками гладкой мускулатуры бронхов трансформирующего фактора роста бета (TGF-β), хемокинов, компонентов экстрацеллюлярного матрикса
	Взаимодействие с иммунными и иными клетками через молекулы клеточной адгезии
Фибробласты	Дифференцировка в миофибробласты, секреция компонентов экстрацеллюлярного матрикса
	Аккумуляция в субэпителиальном слое

бронходилататор, персистенция гиперреактивности ДП, снижение способности ГМБ к расслаблению и релаксации, уменьшение эластичности легких, повышение контрактильных свойств ГМБ на фоне ее гипертрофии [72–74]. Возможные положительные эффекты ремоделирования ДП при БА — защита от чрезмерного бронхоспазма вследствие предотвращения коллапса ДП за счет повышения жесткости их стенки [75].

Метаболизм экстрацеллюлярного матрикса у пациентов с бронхиальной астмой в возрастном аспекте

Современные данные позволяют полагать, что большая часть процессов ремоделирования ДП у пациентов с БА происходит до развития клинических симптомов болезни или в раннем возрасте [76–78]. Так, по данным биопсии, у дошкольников с хрипами увеличена толщина ГМБ и ретикулярного слоя БМ [79]. L. Owens с соавт. [80] показали, что снижение функции легких в младенчестве является предиктором астмы у молодых взрослых, указывая на вероятность очень раннего (возможно, внутриутробного) структурного изменения ДП. Предполагается, что ремоделирование ГМБ и ретикулярного слоя БМ возможно на ранних стадиях клинического течения БА и может не зависеть от сосуществующего воспаления [76]. Важными детерминантами функции легких по мере взросления являются также изменения их упругих свойств, но эти изменения остаются пока относительно плохо охарактеризованными [3, 81, 82].

Нейрогуморальная регуляция метаболизма экстрацеллюлярного матрикса у пациентов с астмой и сопутствующими заболеваниями верхних дыхательных путей

Метаболизм ЭЦМ и процессы ремоделирования находятся под влиянием нейроэндокринной регуляции, которая в настоящее время интенсивно исследуется. Особое внимание при этом уделяется влиянию глюкокортикоидов на данные процессы, так как они широко используются в лечении БА и сопутствующих заболеваний ВДП с противовоспалительной целью.

Убедительно доказано, что ингаляционные глюкокортикоиды помогают восстановить целостность эпителия и препятствуют сосудистым изменениям и осаждению матричных компонентов ЭЦМ в ДП. Они могут влиять на ЭЦМ с помощью различных механизмов, включая влияние на гены, отвечающие за синтез компонентов ЭЦМ [83, 84].

В последние годы пристальное внимание уделяется взаимосвязи нутритивного статуса пациентов и особенностей течения БА и сопутствующих заболеваний ВДП. Нами ранее [85–87] было показано, что тяжесть течения БА ассоциирована с физическим развитием и нутритивным статусом пациентов. В свя-

зи с этим большой интерес представляет также оценка влияния на ЭЦМ гормонов, отвечающих за обмен энергии и жировой ткани пациентов. R.C. Williams и соавт. [81] установили, что регуляция синтеза некоторых металлопротеиназ фибробластами находится под влиянием лептина. Стимуляция лептином фибробластов может приводить к изменению метаболизма широкого спектра компонентов ЭЦМ, включая фибриллярные коллагены. Z. Zhang с соавт. [88] показали, что лептин снижает экспрессию матричных металлопротеиназ 2 и 9, которые участвуют в деградации коллагена, и одновременно увеличивает продукцию ингибитора металлопротеиназ 1 и коллагенов типов I и IV. Данные исследования демонстрируют преобладание синтеза коллагена над его деградацией в присутствии лептина.

Адипонектин в эксперименте оказывал прямо противоположное действие (повышение экспрессии матричных металлопротеиназ 2 и 9, снижение белка TIMP-1 и коллагенов), однако реализовывал свое действие только в присутствии лептина. Следует отметить, что влияние лептина на ЭЦМ опосредовано не только за счет прямого воздействия на синтез структурных компонентов, но также и за счет изменения нервной регуляции. Лептин увеличивает диаметр ДП за счет воздействия на МЗ-рецепторы на гладких мышцах независимо от воспаления в респираторном тракте и таким образом модулирует вегетативную регуляцию ДП [89].

Продемонстрировано, что недостаточность тиреоидных гормонов приводит к чрезмерному накоплению в ЭЦМ гиалуроновой кислоты и развитию микседемы [89]. Действие гормона ТЗ, как и гидрокортизона, сопряжено с ингибированием синтеза гиалуронана, возможно, через разные пути: 1) снижение синтеза гиалуронана; 2) усиленный его катаболизм, опосредованный гиалуронидазами. Действие гормона ТЗ, возможно, осуществляется через снижение продукции гиалуронат-синтазы 2. Следует отметить, что гормон ТЗ при этом не влияет на синтез коллагена и хондроитинсульфата [90].

Рецептор на поверхности клетки для йодотиронинов является интегрином $\alpha V\beta 3$ — гетеродимером, который взаимодействует с большим числом белков ЭЦМ. Тиреоидные гормоны, связываясь с $\alpha V\beta 3$, влияют на экспрессию эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF), способствуют ангиогенезу, клеточной пролиферации и миграции клеток [91].

Как уже было сказано ранее, клетки ГМБ принимают активное участие в ремоделировании ЭЦМ. Уровень активации ГМБ в основном рассматривают как находящийся под контролем паракринного режима регулирования. Регулирование сократительной способности ГМБ удаленными органами может служить важным ключом для дальнейшего понимания патогенеза астмы и ее гетерогенности [59, 92]. Гормональные воздействия на состояние ГМБ носят разнонаправленный характер. Так, активация рецептора лептина на ГМБ

возрастает и вызывает ингибирование пролиферации и миграции ГМБ за счет стимуляции секреции простагландина E2 [93]. Отрицательная связь установлена также между массой ГМБ и уровнями витамина D в сыворотке детей с тяжелой, резистентной к терапии астмой [94].

Приобретению ГМБ свойств гиперсократимости способствует инсулин, возможно за счет увеличения свободного инсулиноподобного фактора роста, который связан с пролиферацией ГМБ [95].

Половые стероиды оказывают двойственное влияние на ЭЦМ и ГМБ у пациентов с БА, в том числе в зависимости от их концентрации. Так, высокие дозы эстрогенов увеличивают сократимость ГМБ *ex vivo* и уменьшают функцию легких *in vivo*, в то же время заместительная эстрогенная терапия снижает реактивность дыхательных путей и улучшает функцию легких [96, 97].

Андрогены расслабляют сокращенные ГМБ и потенцируют расслабляющий эффект β 2-агонистов, что предполагает их общий бронходилататорный эффект [98, 99]. С другой стороны, в тех же препаратах гладкой мускулатуры бронхов и в тех же концентрациях андрогены потенцируют сократительный ответ на спазмоген [99].

Значительный интерес представляют также межгормональные взаимодействия и их влияние на состояние ЭЦМ. В работе R. Ishida-Takahashi с соавт. [100] показано ингибирующее действие глюкокортикоидов на эффекты лептина, опосредуемые транскрипционным фактором pSTAT3. STAT3 — сигнальный белок и активатор транскрипции из семейства белков STAT, который у человека кодируется геном *STAT3*. STAT3 является одним из белков-посредников, обеспечивающих ответ клетки на сигналы, поступающие через рецепторы интерлейкинов и факторов роста.

Нейрорегуляция ЭЦМ у пациентов с БА наиболее изучена по отношению к холинорецепторам. Стимуляция мускариновых рецепторов приводит к пролиферации и ремоделированию ГМБ, пролиферации фибробластов легких человека, синтезу коллагена и матриксных металлопротеиназ 1 и 2 [101–104].

Реализация действия мускариновых рецепторов на ЭЦМ осуществляется через усиление контрактного потенциала в клетках ГМБ человека [104]. Большое внимание в последнее время уделяется эффектам М-холиноблокатора продолжительного действия тиотропия бромида [105]. Тиотропия бромид уменьшает ремоделирование бронхиальной стенки, включая ее утолщение, гипертрофию слизистых желез и гиперреактивность гладких мышц, а также редуцирует уровень Th2-цитокинов и легочную эозинофилию, вызванные провокацией аллергеном [106]. Одним из механизмов фармакологических эффектов тиотропия, влияющих на ремоделирование ДП, является ингибирование TGF- β -индуцированной экспрессии синтеза металлопротеиназ в фибробла-

стах легких человека при отсутствии влияния на экспрессию их ингибиторов [107]. Тиотропий также ингибирует повышенное перибронхиальное отложение коллагена в модели хронической болезни свиного гриппа [108].

Ремоделирование верхних дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой

От 80 до 100% пациентов с atopической БА имеют аллергический ринит, что свидетельствует о необходимости уделять пристальное внимание состоянию ВДП у них [109–113]. Современные исследования демонстрируют, что воспалительные процессы в слизистой оболочке верхних и нижних ДП у пациентов с астмой идентичны и чаще всего ассоциированы с Th2-зависимым механизмом [114, 115].

Если предполагать, что итогом воспаления является ремоделирование, то следовало бы ожидать у пациентов с БА отчетливых структурных изменений и в ВДП вследствие персистенции воспаления, обусловленного аллергическим ринитом. Однако современные исследования достаточно противоречивы и чаще свидетельствуют, что в целом ремоделирование не является характерной особенностью этого заболевания [5].

При исследовании биоптатов слизистой оболочки носа как при сезонном, так и при круглогодичном течении аллергического ринита продемонстрировано увеличение общей толщины БМ по сравнению со значением у здоровых в первые часы после воздействия причинно-значимых аллергенов. Однако спустя 24 ч после воздействия, несмотря на приток эозинофилов, дальнейшего увеличения утолщения БМ не происходило [116, 117]. По-видимому, ремоделирование в ВДП не является ключевой особенностью иммунопатогенеза аллергического ринита у пациентов с БА.

Однако следует отметить, что по результатам наших исследований изолированный аллергический ринит имеет место лишь у части детей с БА [112, 113]. У большинства же нами выявлено его сочетание с иными вариантами патологии ВДП, включая аномалии развития внутриносовых структур, гипертрофию глоточной миндалины, а у части пациентов подросткового возраста выявлены гипертрофические изменения слизистой оболочки полости носа, что было расценено нами как возможный дебют полипозного риносинусита [110, 111, 118].

Известно, что хронический риносинусит (ХРС) и БА имеют тесную взаимосвязь, особенно у взрослой когорты пациентов [119, 120]. ХРС — это широкий термин, который включает группу гетерогенных воспалительных заболеваний и подразделяется на ХРС с полипами носа и без них [117, 121]. До 14% больных ХРС с полипами и пациенты с аспирином-индуцированными респираторными заболеваниями демонстрируют тяжелую астму [120, 122].

В отличие от аллергического ринита, ремоделирование тканей является отличительной чертой ХРС. При ХРС с полипами наблюдается разрушение эпителиальных клеток в слизистой оболочке носа, а наличие избыточной слизи может быть объяснено гиперплазией слизистых желез и гиперсекрецией муцина [123, 124]. Утолщение БМ демонстрирует взаимосвязь с тяжестью и продолжительностью заболевания, а также с наличием астмы и, по-видимому, не зависит от степени эозинофильного воспаления [125, 126].

Деградация ЭЦМ является ключевым патологическим звеном при ХРС с полипами, при этом наблюдается изменение архитектоники тканей, их разрастание, образование псевдокист (рис. 1, 2).

В настоящее время описательные исследования пока не дают детального понимания возможных механизмов ремоделирования у пациентов с ХРС [5]. Таким образом, для аллергического ринита, по-видимому, не характерны процессы ремоделирования в слизистой оболочке, за исключением некоторого утолщения БМ. При ХРС с полипами и при БА наблюдается повреждение эпителиальных клеток наряду с гиперплазией бокаловидных клеток. И в том, и в другом случае отмечена активация ЕМТУ. Возможно, этот механизм заключается в исходной подслизистой мезенхимальной активации. Что касается подслизистой оболочки, то аналогичные процессы ремоделирования при ХРС с полипами и при аллергической БА включают гипертрофию слизистых желез и избыточную выработку компонентов ЭЦМ. Однако существуют значительные различия: псевдокисты наблюдаются только в слизистой оболочке носа и параназальных синусов у пациентов, имеющих ХРС с полипами, но не в слизистой оболочке нижних дыхательных путей при БА [5].

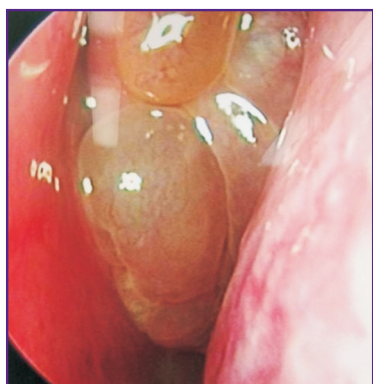


Рис. 1. Интраоперационный фрагмент риновидеоэндоскопии. Пациент Л., 38 лет, диагноз: «полипозный риносинусит, аспириновая триада»

Видны множественные плотные полипозные разрастания в среднем носовом ходе, процесс распространяется на общий носовой ход

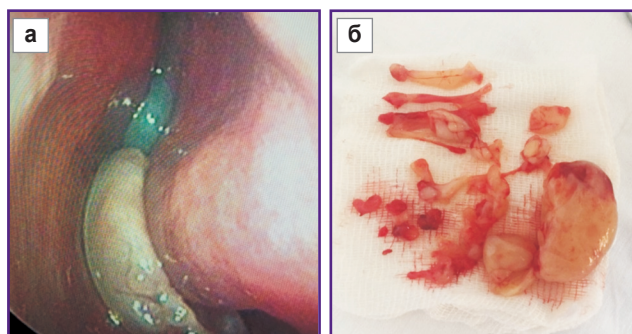


Рис. 2. Интраоперационный фрагмент риновидеоэндоскопии. Пациент В., 26 лет, диагноз: «полипозный гемисинусит на фоне бронхиальной астмы»:

а — видны рыхлые полипозные разрастания в задних отделах полости носа и носоглотке; процесс распространяется из клеток решетчатого лабиринта и верхнечелюстной пазухи; б — удаленные фрагменты полипов

Заключение

Экстрацеллюлярный матрикс, по современным представлениям, является биологически активной средой, изменения в которой во многом определяют течение и исходы болезней. Процесс перестройки экстрацеллюлярного матрикса лежит в основе ремоделирования, являющегося компонентом патогенеза многих патологических состояний, включая бронхиальную астму и сопутствующие заболевания верхних дыхательных путей.

Ремоделирование дыхательных путей характерно для бронхиальной астмы, наблюдается уже на ранней стадии заболевания и может являться, по-видимому, итогом как ранних событий жизни, так и персистирующего воспаления в респираторном тракте. Перестройка экстрацеллюлярного матрикса в нижних дыхательных путях у этих пациентов представляет собой активный и очень сложный процесс, в результате которого наблюдаются многокомпонентные изменения нижних дыхательных путей, включающие эпителиальное сращивание, гиперплазию бокаловидных клеток, утолщение базальной мембраны, субэпителиальный фиброз, гиперплазию гладкой мускулатуры бронхов и повышенный ангиогенез.

В то же время у пациентов с бронхиальной астмой при изолированном аллергическом рините, несмотря на выраженность Th-2-зависимого воспаления в слизистой оболочке, процессы ремоделирования ограничены лишь утолщением базальных мембран.

Однако на определенных этапах у части пациентов наблюдаются процессы гиперплазии слизистой оболочки полости носа, итогом которой, по-видимому, является формирование хронического риносинусита с полипами или без них. Для данных процессов характерны грубые изменения экстрацеллюлярного матрикса, генез которых еще во многом не ясен.

В отношении патологических процессов, в основе

которых лежит ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса, в настоящее время еще не предложены эффективные терапевтические подходы. Дальнейшие исследования, направленные на изучение процессов ремоделирования верхних и нижних дыхательных путей у пациентов с бронхиальной астмой и сопутствующей патологией верхних дыхательных путей, необходимы для уточнения основных механизмов и разработки более эффективных терапевтических стратегий для лечения аллергических заболеваний и коррекции клинических последствий ремоделирования дыхательных путей.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась какими-либо источниками.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

- Theocharis A.D., Skandalis S.S., Gialeli C., Karamanos N.K. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev* 2016; 97: 4–27, <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>.
- LeMessurier K.S., Palipane M., Tiwary M., Gavin B., Samarasinghe A.E. Chronic features of allergic asthma are enhanced in the absence of resistin-like molecule-beta. *Sci Rep* 2018; 8(1): 7061, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25321-y>.
- Gu B.H., Madison M.C., Corry D., Kheradmand F. Matrix remodeling in chronic lung diseases. *Matrix Biol* 2018; 73: 52–63, <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.03.012>.
- Annoni R., Lancas T., Yukimatsu Tanigawa R., de Medeiros Matsushita M., de Moraes Fernezlian S., Bruno A., Fernando Ferraz da Silva L., Roughley P.J., Battaglia S., Dolnikoff M., Hiemstra P.S., Sterk P.J., Rabe K.F., Mauad T. Extracellular matrix composition in COPD. *Eur Respir J* 2012; 40(6): 1362–1373, <https://doi.org/10.1183/09031936.00192611>.
- Samitas K., Carter A., Kariyawasam H.H., Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: the one airway concept revisited. *Allergy* 2018; 73(5): 993–1002, <https://doi.org/10.1111/all.13373>.
- Weitöft M., Andersson C., Andersson-Sjoland A., Tufvesson E., Bjermer L., Erjefält J., Westergren-Thorsson G. Controlled and uncontrolled asthma display distinct alveolar tissue matrix compositions. *Respir Res* 2014; 15: 67, <https://doi.org/10.1186/1465-9921-15-67>.
- Wight T.N., Frevert C.W., Debley J.S., Reeves S.R., Parks W.C., Ziegler S.F. Interplay of extracellular matrix and leukocytes in lung inflammation. *Cell Immunol* 2017; 312: 1–14, <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2016.12.003>.
- Grzela K., Zagorska W., Krejner A., Litwiniuk M., Zawadzka-Krajewska A., Banaszkiwicz A., Kulus M., Grzela T. Prolonged treatment with inhaled corticosteroids does not normalize high activity of matrix metalloproteinase-9 in exhaled breath condensates of children with asthma. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2015; 63(3): 231–237, <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0328-z>.
- Mouw J.K., Ou G., Weaver V.M. Extracellular matrix assembly: a multiscale deconstruction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15(12): 771–785, <https://doi.org/10.1038/nrm3902>.
- Pozzi A., Yurchenco P.D., Iozzo R.V. The nature and biology of basement membranes. *Matrix Biol* 2017; 57–58: 1–11, <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.12.009>.
- Hohenester E., Yurchenco P.D. Laminins in basement membrane assembly. *Cell Adh Migr* 2013; 7(1): 56–63, <https://doi.org/10.4161/cam.21831>.
- Timpl R., Brown J.C. Supramolecular assembly of basement membranes. *Bioessays* 1996; 18(2): 123–132, <https://doi.org/10.1002/bies.950180208>.
- Dziadek M. Role of laminin-nidogen complexes in basement membrane formation during embryonic development. *Experientia* 1995; 51(9–10): 901–913, <https://doi.org/10.1007/bf01921740>.
- Sonbol H.S. Extracellular matrix remodeling in human disease. *J Microsc Ultrastruct* 2018; 6(3): 123–128, https://doi.org/10.4103/jmau.jmau_4_18.
- LeBleu V.S., Macdonald B., Kalluri R. Structure and function of basement membranes. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232(9): 1121–1129, <https://doi.org/10.3181/0703-mr-72>.
- Halfter W., Oertle P., Monnier C.A., Camenzind L., Reyes-Lua M., Hu H., Candiello J., Labilloy A., Balasubramani M., Henrich P.B., Plodinec M. New concepts in basement membrane biology. *FEBS J* 2015; 282(23): 4466–4479, <https://doi.org/10.1111/febs.13495>.
- Behrens D.T., Villone D., Koch M., Brunner G., Sorokin L., Robenek H., Bruckner-Tuderman L., Bruckner P., Hansen U. The epidermal basement membrane is a composite of separate laminin- or collagen IV-containing networks connected by aggregated perlecan, but not by nidogens. *J Biol Chem* 2012; 287(22): 18700–18709, <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.336073>.
- Fernandes D.J., Bonacci J.V., Stewart A.G. Extracellular matrix, integrins, and mesenchymal cell function in the airways. *Curr Drug Targets* 2006; 7(5): 567–577.
- Hansen S.W., Ohtani K., Roy N., Wakamiya N. The collectins CL-L1, CL-K1 and CL-P1, and their roles in complement and innate immunity. *Immunobiology* 2016; 221(10): 1058–1067, <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2016.05.012>.
- Kubysheva N., Soodaeva S., Novikov V., Eliseeva T., Li T., Klimanov I., Kuzmina E., Baez-Medina H., Solovyev V., Ovsyannikov D.Y., Batyrshin I. Soluble HLA-I and HLA-II molecules are potential prognostic markers of progression of systemic and local inflammation in patients with COPD. *Disease Markers* 2018; 2018: 1–7, <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2018/3614341>.
- Barnes P.J. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131(13): 1541–1558, <https://doi.org/10.1042/CS20160487>.
- Burgess J.K., Ceresa C., Johnson S.R., Kanabar V., Moir L.M., Nguyen T.T., Oliver B.G., Schuliga M., Ward J. Tissue and matrix influences on airway smooth muscle function. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22(5): 379–387, <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2008.12.007>.
- Sapir L., Tzliil S. Talking over the extracellular matrix: how do cells communicate mechanically? *Semin Cell Dev Biol* 2017; 71: 99–105, <https://doi.org/10.1016/j.semdb.2017.06.010>.
- Wells J.M., Gaggar A., Blalock J.E. MMP generated matrikines. *Matrix Biol* 2015; 44–46: 122–129, <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.01.016>.
- Ricard-Blum S., Salza R. Matricryptins and matrikines: biologically active fragments of the extracellular matrix. *Exp Dermatol* 2014; 23(7): 457–463, <https://doi.org/10.1111/exd.12435>.
- Jarvelainen H., Sainio A., Koulu M., Wight T.N.,

- Penttinen R. Extracellular matrix molecules: potential targets in pharmacotherapy. *Pharmacol Rev* 2009; 61(2): 198–223, <https://doi.org/10.1124/pr.109.001289>.
27. Burgess J.K., Mauad T., Tjin G., Karlsson J.C., Westergren-Thorsson G. The extracellular matrix — the under-recognized element in lung disease? *J Pathol* 2016; 240(4): 397–409, <https://doi.org/10.1002/path.4808>.
28. Liu G., Cooley M.A., Nair P.M., Donovan C., Hsu A.C., Jarnicki A.G., Haw T.J., Hansbro N.G., Ge Q., Brown A.C., Tay H., Foster P.S., Wark P.A., Horvat J.C., Bourke J.E., Grainge C.L., Argraves W.S., Oliver B.G., Knight D.A., Burgess J.K., Hansbro P.M. Airway remodelling and inflammation in asthma are dependent on the extracellular matrix protein fibulin-1c. *J Pathol* 2017; 243(4): 510–523, <https://doi.org/10.1002/path.4979>.
29. White E.S. Lung extracellular matrix and fibroblast function. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12(Suppl 1): S30–S33, <https://doi.org/10.1513/annalsats.201406-240mg>.
30. Pawankar R., Nonaka M. Inflammatory mechanisms and remodeling in chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7(3): 202–208.
31. Watelet J.B., Dogne J.M., Mullier F. Remodeling and repair in rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2015; 15(6): 34, <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0531-3>.
32. Boulet L.P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr Opin Pulm Med* 2018; 24(1): 56–62, <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000441>.
33. Bonnans C., Chou J., Werb Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15(12): 786–801, <https://doi.org/10.1038/nrm3904>.
34. Cox T.R., Eler J.T. Remodeling and homeostasis of the extracellular matrix: implications for fibrotic diseases and cancer. *Dis Model Mech* 2011; 4(2): 165–178, <https://doi.org/10.1242/dmm.004077>.
35. Smith H.W., Marshall C.J. Regulation of cell signalling by uPAR. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010; 11(1): 23–36, <https://doi.org/10.1038/nrm2821>.
36. Giuffrida P., Biancheri P., MacDonald T.T. Proteases and small intestinal barrier function in health and disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30(2): 147–153, <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000042>.
37. Rawlings N.D., Waller M., Barrett A.J., Bateman A. MEROPS: the database of proteolytic enzymes, their substrates and inhibitors. *Nucleic Acids Res* 2014; 42(D1): D503–D509, <https://doi.org/10.1093/nar/gkt953>.
38. Murphy G. Riding the metalloproteinase roller coaster. *J Biol Chem* 2017; 292(19): 7708–7718, <https://doi.org/10.1074/jbc.x117.785295>.
39. Jones G.C., Riley G.P. ADAMTS proteinases: a multi-domain, multi-functional family with roles in extracellular matrix turnover and arthritis. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(4): 160–169, <https://doi.org/10.1186/ar1783>.
40. Krouse J.H. Asthma management for the otolaryngologist. *Otolaryngol Clin North Am* 2017; 50(6): 1065–1076, <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.08.006>.
41. Broder C., Arnold P., Vadon-Le Goff S., Konerding M.A., Bahr K., Muller S., Overall C.M., Bond J.S., Koudelka T., Tholey A., Hulmes D.J., Moali C., Becker-Pauly C. Metalloproteinases meprin alpha and meprin beta are C- and N-procollagen proteinases important for collagen assembly and tensile strength. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(35): 14219–14224, <https://doi.org/10.1073/pnas.1305464110>.
42. Prakash Y.S. Airway smooth muscle in airway reactivity and remodeling: what have we learned? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013; 305(12): L912–L933, <https://doi.org/10.1152/ajplung.00259.2013>.
43. Al-Muhsen S., Johnson J.R., Hamid Q. Remodeling in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(3): 451–462, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.047>.
44. Tschumperlin D.J. Physical forces and airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011; 364(21): 2058–2059, <https://doi.org/10.1056/NEJMe1103121>.
45. Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res* 2017; 367(3): 551–569, <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2566-8>.
46. Payne D.N., Rogers A.V., Adelroth E., Bandi V., Guntupalli K.K., Bush A., Jeffery P.K. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(1): 78–82, <https://doi.org/10.1164/rccm.200205-414oc>.
47. Pohunek P., Warner J.O., Turzikova J., Kudrman J., Roche W.R. Markers of eosinophilic inflammation and tissue re-modelling in children before clinically diagnosed bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(1): 43–51, <https://doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00239.x>.
48. Elliot J.G., Noble P.B., Mauad T., Bai T.R., Abramson M.J., McKay K.O., Green F.H.Y., James A.L. Inflammation-dependent and independent airway remodelling in asthma. *Respirology* 2018; 23(12): 1138–1145, <https://doi.org/10.1111/resp.13360>.
49. Kicic A., Sutanto E.N., Stevens P.T., Knight D.A., Stick S.M. Intrinsic biochemical and functional differences in bronchial epithelial cells of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(10): 1110–1118, <https://doi.org/10.1164/rccm.200603-392oc>.
50. James A.L., Bai T.R., Mauad T., Abramson M.J., Dolnikoff M., McKay K.O., Maxwell P.S., Elliot J.G., Green F.H. Airway smooth muscle thickness in asthma is related to severity but not duration of asthma. *Eur Respir J* 2009; 34(5): 1040–1045, <https://doi.org/10.1183/09031936.00181608>.
51. Prakash Y.S., Halayko A.J., Gosens R., Panettieri R.A. Jr., Camoretti-Mercado B., Penn R.B. An official American Thoracic Society research statement: current challenges facing research and therapeutic advances in airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 195(2): e4–e19, <https://doi.org/10.1164/rccm.201611-2248st>.
52. Huber H.L., Koessler K.K. The pathology of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1922; 30(6): 689–760, <https://doi.org/10.1001/archinte.1922.00110120002001>.
53. Pascoe C.D., Seow C.Y., Hackett T.L., Pare P.D., Donovan G.M. Heterogeneity of airway wall dimensions in humans: a critical determinant of lung function in asthmatics and nonasthmatics. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017; 312(3): L425–L431, <https://doi.org/10.1152/ajplung.00421.2016>.
54. Poon A.H., Hamid Q. Severe asthma: have we made progress? *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13(Suppl 1): S68–S77.
55. Huang J., Olivenstein R., Taha R., Hamid Q., Ludwig M. Enhanced proteoglycan deposition in the airway wall of atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(2): 725–729, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9809040>.
56. Ward C., Reid D.W., Orsida B.E., Feltis B., Ryan V.A., Johns D.P., Walters E.H. Inter-relationships between airway

- inflammation, reticular basement membrane thickening and bronchial hyper-reactivity to methacholine in asthma; a systematic bronchoalveolar lavage and airway biopsy analysis. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(12): 1565–1571, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2005.02365.x>.
57. Davies D.E. The role of the epithelium in airway remodeling in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6(8): 678–682, <https://doi.org/10.1513/pats.200907-067dp>.
58. Holgate S.T., Wenzel S., Postma D.S., Weiss S.T., Renz H., Sly P.D. Asthma. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15025, <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.25>.
59. Holgate S.T. Mechanisms of asthma and implications for its prevention and treatment: a personal journey. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013; 5(6): 343–347, <https://doi.org/10.4168/aaair.2013.5.6.343>.
60. Nayak A.P., Deshpande D.A., Penn R.B. New targets for resolution of airway remodeling in obstructive lung diseases. *F1000Res* 2018; 7: 680, <https://doi.org/10.12688/f1000research.14581.1>.
61. Chan V., Burgess J.K., Ratoff J.C., O'Connor B.J., Greenough A., Lee T.H., Hirst S.J. Extracellular matrix regulates enhanced eotaxin expression in asthmatic airway smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174(4): 379–385, <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1420oc>.
62. Lauzon A.M., Martin J.G. Airway hyperresponsiveness; smooth muscle as the principal actor. *F1000Res* 2016; 5: 306, <https://doi.org/10.12688/f1000research.7422.1>.
63. Grainge C.L., Lau L.C., Ward J.A., Dulay V., Lahiff G., Wilson S., Holgate S., Davies D.E., Howarth P.H. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N Engl J Med* 2011; 364(21): 2006–2015, <https://doi.org/10.1056/nejmoa1014350>.
64. Gosens R., Grainge C. Bronchoconstriction and airway biology: potential impact and therapeutic opportunities. *Chest* 2015; 147(3): 798–803, <https://doi.org/10.1378/chest.14-1142>.
65. Dogan M., Han Y.S., Delmotte P., Sieck G.C. TNF α enhances force generation in airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2017; 312(6): L994–L1002, <https://doi.org/10.1152/ajplung.00550.2016>.
66. Burgess J.K., Ge Q., Boustany S., Black J.L., Johnson P.R. Increased sensitivity of asthmatic airway smooth muscle cells to prostaglandin E₂ might be mediated by increased numbers of E-prostanoid receptors. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 876–881, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.02.029>.
67. Brightling C.E., Bradding P. The re-emergence of the mast cell as a pivotal cell in asthma pathogenesis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5(2): 130–135, <https://doi.org/10.1007/s11882-005-0086-9>.
68. Niimi A., Matsumoto H., Amitani R., Nakano Y., Sakai H., Takemura M., Ueda T., Chin K., Itoh H., Ingenito E.P., Mishima M. Effect of short-term treatment with inhaled corticosteroid on airway wall thickening in asthma. *Am J Med* 2004; 116(11): 725–731, <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.11.026>.
69. Walker J.K.L., Theriot B.S., Ghio M., Trempus C.S., Wong J.E., McQuade V.L., Liang J., Jiang D., Noble P.W., Garantziotis S., Kraft M., Ingram J.L. Targeted HAS2 expression lessens airway responsiveness in chronic murine allergic airway disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2017; 57(6): 702–710, <https://doi.org/10.1165/rcmb.2017-0095oc>.
70. Kruse M.N., Becker C., Lottaz D., Köhler D., Yiallourous I., Krell H.W., Sterchi E.E., Stöcker W. Human meprin alpha and beta homo-oligomers: cleavage of basement membrane proteins and sensitivity to metalloprotease inhibitors. *Biochem J* 2004; 378(Pt 2): 383–389, <https://doi.org/10.1042/bj20031163>.
71. Bougault V., Loubaki L., Joubert P., Turmel J., Couture C., Laviolette M., Chakir J., Boulet L.P. Airway remodeling and inflammation in competitive swimmers training in indoor chlorinated swimming pools. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(2): 351–358.e1, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.010>.
72. ten Brinke A. Risk factors associated with irreversible airflow limitation in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8(1): 63–69, <https://doi.org/10.1097/aci.0b013e3282f3b5b5>.
73. Lange P., Parner J., Vestbo J., Schnohr P., Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998; 339(17): 1194–1200, <https://doi.org/10.1056/nejm199810223391703>.
74. Niimi A., Matsumoto H., Takemura M., Ueda T., Chin K., Mishima M. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(8): 983–988, <https://doi.org/10.1164/rccm.200211-1268oc>.
75. McParland B.E., Macklem P.T., Pare P.D. Airway wall remodeling: friend or foe? *J Appl Physiol* 2003; 95(1): 426–434, <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00159.2003>.
76. Lezmi G., Gosset P., Deschildre A., Abou-Taam R., Mahut B., Beydon N., de Blic J. Airway Remodeling in preschool children with severe recurrent wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(2): 164–171, <https://doi.org/10.1164/rccm.201411-1958oc>.
77. Chakir J., Laviolette M., Boutet M., Laliberté R., Dubé J., Boulet L.P. Lower airways remodeling in nonasthmatic subjects with allergic rhinitis. *Lab Invest* 1996; 75(5): 735–744.
78. Tillie-Leblond I., de Blic J., Jaubert F., Wallaert B., Scheinmann P., Gosset P. Airway remodeling is correlated with obstruction in children with severe asthma. *Allergy* 2008; 63(5): 533–541, <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2008.01656.x>.
79. O'Reilly R., Ullmann N., Irving S., Bossley C.J., Sonnappa S., Zhu J., Oates T., Banya W., Jeffery P.K., Bush A., Saglani S. Increased airway smooth muscle in preschool wheezers who have asthma at school age. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(4): 1024–1032.e16, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.08.044>.
80. Owens L., Laing I.A., Zhang G., Le Souef P.N. Infant lung function predicts asthma persistence and remission in young adults. *Respirology* 2017; 22(2): 289–294, <https://doi.org/10.1111/resp.12901>.
81. Williams R.C., Skelton A.J., Todryk S.M., Rowan A.D., Preshaw P.M., Taylor J.J. Leptin and pro-inflammatory stimuli synergistically upregulate MMP-1 and MMP-3 secretion in human gingival fibroblasts. *PLoS One* 2016; 11(2): e0148024, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148024>.
82. Sicard D., Haak A.J., Choi K.M., Craig A.R., Fredenburgh L.E., Tschumperlin D.J. Aging and anatomical variations in lung tissue stiffness. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2018; 314(6): L946–L955, <https://doi.org/10.1152/ajplung.00415.2017>.
83. Russell R.E., Culpitt S.V., DeMatos C., Donnelly L., Smith M., Wiggins J., Barnes P.J. Release and activity of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 26(5): 602–609, <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.26.5.4685>.

84. Todorova L., Gurcan E., Miller-Larsson A., Westergren-Thorsson G. Lung fibroblast proteoglycan production induced by serum is inhibited by budesonide and formoterol. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 34(1): 92–100, <https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0048oc>.
85. Eliseeva T.I., Geppe N.A., Tush E.V., Khaletskaya O.V., Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Kubysheva N.I., Ignatov S.K. Body height of children with bronchial asthma of various severities. *Can Respir J* 2017; 2017: 8761404, <https://doi.org/10.1155/2017/8761404>.
86. Eliseeva T.I., Geppe N.A., Ignatov S.K., Soodaeva S.K., Tush E.V., Khaletskaya O.V., Potemina T.E., Malakhov A.B., Kubysheva N.I., Solovoyov V.A. Relative body mass index as a new tool for nutritional status assessment in children and adolescents with bronchial asthma. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(1): 135–148, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.1.18>.
87. Туш Е.В., Елисеева Т.И., Балаболкин И.И., Булгакова В.А., Халецкая О.В., Щукина Д.А., Романова Н.В., Малышев И.С., Кузьмичев К.В., Потемина Т.Е., Новикова Н.А., Прахов А.В. Особенности физического развития детей и подростков, больных бронхиальной астмой. *Медицинский альманах* 2017; 47(2): 52–56. Tushch E.V., Eliseeva T.I., Balabolkin I.I., Bulgakova V.A., Khaletskaya O.V., Shchukina D.A., Romanova N.V., Malyshev I.S., Kuzmichev K.V., Potemina T.E., Novikova N.A., Prakhov A.V. Peculiarities of physical development of children and adolescents having bronchial asthma. *Medicinskij al'manah* 2017; (2): 52–56, <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2017-2-52-56>.
88. Zhang Z., Wang F., Wang B.J., Chu G., Cao Q., Sun B.G., Dai Q.Y. Inhibition of leptin-induced vascular extracellular matrix remodelling by adiponectin. *J Mol Endocrinol* 2014; 53(2): 145–154, <https://doi.org/10.1530/jme-14-0027>.
89. Arteaga-Solis E., Zee T., Emala C.W., Vinson C., Wess J., Karsenty G. Inhibition of leptin regulation of parasympathetic signaling as a cause of extreme body weight-associated asthma. *Cell Metab* 2013; 17(1): 35–48, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.004>.
90. Deshpande M., Papp S., Schaffer L., Pouyani T. Hydrocortisone and triiodothyronine regulate hyaluronate synthesis in a tissue-engineered human dermal equivalent through independent pathways. *J Biosci Bioeng* 2015; 119(2): 226–236, <https://doi.org/10.1016/j.jbiosc.2014.08.001>.
91. Cayrol F., Diaz Flaque M.C., Fernando T., Yang S.N., Sterle H.A., Bolontrade M., Amoros M., Isse B., Farias R.N., Ahn H., Tian Y.F., Tabbo F., Singh A., Inghirami G., Cerchietti L., Cremaschi G.A. Integrin alphavbeta3 acting as membrane receptor for thyroid hormones mediates angiogenesis in malignant T cells. *Blood* 2015; 125(5): 841–851, <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-587337>.
92. Wenzel S.E., Robinson C.B., Leonard J.M., Panettieri R.A. Jr. Nebulized dehydroepiandrosterone-3-sulfate improves asthma control in the moderate-to-severe asthma results of a 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31(6): 461–471, <https://doi.org/10.2500/aap.2010.31.3384>.
93. Nair P., Radford K., Fanat A., Janssen L.J., Peters-Golden M., Cox P.G. The effects of leptin on airway smooth muscle responses. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 39(4): 475–481, <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0091oc>.
94. Gupta A., Sjoukes A., Richards D., Banya W., Hawrylowicz C., Bush A., Saglani S. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184(12): 1342–1349, <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1239oc>.
95. Gosens R., Nelemans S.A., Hiemstra M., Grootte Bromhaar M.M., Meurs H., Zaagsma J. Insulin induces a hypercontractile airway smooth muscle phenotype. *Eur J Pharmacol* 2003; 481(1): 125–131, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2003.08.081>.
96. Degano B., Mourlanette P., Valmary S., Pontier S., Prevost M.C., Escamilla R. Differential effects of low and high-dose estradiol on airway reactivity in ovariectomized rats. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 138(2–3): 265–274, <https://doi.org/10.1016/j.resp.2003.08.007>.
97. Carlson C.L., Cushman M., Enright P.L., Cauley J.A., Newman A.B. Hormone replacement therapy is associated with higher FEV1 in elderly women. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(2): 423–428, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.2.2003040>.
98. Montaña L.M., Espinoza J., Flores-Soto E., Chávez J., Perusquía M. Androgens are bronchoactive drugs that act by relaxing airway smooth muscle and preventing bronchospasm. *J Endocrinol* 2014; 222(1): 1–13, <https://doi.org/10.1530/joe-14-0074>.
99. Bordallo J., de Boto M.J., Meana C., Velasco L., Bordallo C., Suárez L., Cantabrana B., Sánchez M. Modulatory role of endogenous androgens on airway smooth muscle tone in isolated guinea-pig and bovine trachea; involvement of beta2-adrenoceptors, the polyamine system and external calcium. *Eur J Pharmacol* 2008; 601(1–3): 154–162, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.10.039>.
100. Ishida-Takahashi R., Uotani S., Abe T., Degawa-Yamauchi M., Fukushima T., Fujita N., Sakamaki H., Yamasaki H., Yamaguchi Y., Eguchi K. Rapid inhibition of leptin signaling by glucocorticoids in vitro and in vivo. *J Biol Chem* 2004; 279(19): 19658–19664, <https://doi.org/10.1074/jbc.m310864200>.
101. Kistemaker L.E., Oenema T.A., Meurs H., Gosens R. Regulation of airway inflammation and remodeling by muscarinic receptors: perspectives on anticholinergic therapy in asthma and COPD. *Life Sci* 2012; 91(21–22): 1126–1133, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.02.021>.
102. Matthiesen S., Bahulayan A., Kempkens S., Haag S., Fuhrmann M., Stichnote C., Juergens U.R., Racke K. Muscarinic receptors mediate stimulation of human lung fibroblast proliferation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006; 35(6): 621–627, <https://doi.org/10.1165/rcmb.2005-0343rc>.
103. Haag S., Matthiesen S., Juergens U.R., Racke K. Muscarinic receptors mediate stimulation of collagen synthesis in human lung fibroblasts. *Eur Respir J* 2008; 32(3): 555–562, <https://doi.org/10.1183/09031936.00129307>.
104. Jia Y., Yue Y., Hu D.N., Chen J.L., Zhou J.B. Human aqueous humor levels of transforming growth factor-beta2: association with matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of matrix metalloproteinases. *Biomed Rep* 2017; 7(6): 573–578, <https://doi.org/10.3892/br.2017.1004>.
105. Eliseeva T.I., Balabolkin I.I. Modern technologies of bronchial asthma control in children (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2015; 7(2): 168–184, <https://doi.org/10.17691/stm2015.7.2.21>.
106. Buels K.S., Jacoby D.B., Fryer A.D. Non-bronchodilating mechanisms of tiotropium prevent airway hyperreactivity in a guinea-pig model of allergic asthma. *Br J*

- Pharmacol* 2012; 165(5): 1501–1514, <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01632.x>.
- 107.** Asano K., Shikama Y., Shoji N., Hirano K., Suzuki H., Nakajima H. Tiotropium bromide inhibits TGF-beta-induced MMP production from lung fibroblasts by interfering with Smad and MAPK pathways in vitro. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 277–286, <https://doi.org/10.2147/copd.s11737>.
- 108.** Pera T., Zuidhof A., Valadas J., Smit M., Schoemaker R.G., Gosens R., Maarsingh H., Zaagsma J., Meurs H. Tiotropium inhibits pulmonary inflammation and remodelling in a guinea pig model of COPD. *Eur Respir J* 2011; 38(4): 789–796, <https://doi.org/10.1183/09031936.00146610>.
- 109.** Bousquet J., Arnavielhe S., Bedbrook A., Fonseca J., Morais Almeida M., Todo Bom A., Annesi-Maesano I., Caimmi D., Demoly P., Devillier P., Siroux V., Menditto E., Passalacqua G., Stellato C., Ventura M.T., Cruz A.A., Sarquis Serpa F., da Silva J., Larenas-Linnemann D., Rodriguez Gonzalez M., Burguete Cabanas M.T., Bergmann K.C., Keil T., Klimek L., Mosges R., Shamai S., Zuberbier T., Bewick M., Price D., Ryan D., Sheikh A., Anto J.M., Mullol J., Valero A., Haahtela T., Valovirta E., Fokkens W.J., Kuna P., Samolinski B., Bindslev-Jensen C., Eller E., Bosnic-Anticevich S., O'Hehir R.E., Tomazic P.V., Yorgancioglu A., Gemicioğlu B., Bachert C., Hellings P.W., Kull I., Melen E., Wickman M., van Eerd M., De Vries G. The Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) score of allergic rhinitis using mobile technology correlates with quality of life: the MASK study. *Allergy* 2018; 73(2): 505–510, <https://doi.org/10.1111/all.13307>.
- 110.** Krasilnikova S.V., Eliseeva T.I., Popov K.S., Tush E.V., Khaletskaya O.V., Ovsyannikov D.Y., Balabolkin I.I., Shakhov A.V., Prahov A.V. Multimorbidity of upper respiratory tract pathology in children with bronchial asthma. *Pediatrics* 2018; 97(2): 19–26, <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-2-19-26>.
- 111.** Krasilnikova S.V., Eliseeva T.I., Shakhov A.V., Geppe N.A. Capabilities of nasal videoendoscopy in diagnostics of pharyngeal tonsil condition in children with bronchial asthma. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(3): 126–136, <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.3.15>.
- 112.** Eliseeva T.I., Krasilnikova S.V., Babaev S.Y., Novozhilov A.A., Ovsyannikov D.Y., Ignatov S.K., Kubysheva N.I., Shakhov A.V. Dependence of anterior active rhinomanometry indices on nasal obstructive disorders in children with atopic bronchial asthma complicated by nasal symptoms. *BioMed Research International* 2018; 2018: 1–10, <https://doi.org/10.1155/2018/1869613>.
- 113.** Eliseeva T.I., Krasilnikova S.V., Geppe N.A., Babaev S.Y., Tush E.V., Khaletskaya O.V., Ovsyannikov D.Y., Balabolkin I.I., Ignatov S.K., Kubysheva N.I. Effect of nasal obstructive disorders on sinonasal symptoms in children with different levels of bronchial asthma control. *Canadian Respiratory Journal* 2018; 2018, <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2018/4835823>.
- 114.** Krasilnikova S.V., Tush E.V., Babaev S.Y., Khaletskaya A.I., Popov K.S., Novozhilov A.A., Abubakirov T.E., Eliseeva T.I., Ignatov S.K., Shakhov A.V., Kubysheva N.I., Solovyev V.D. Endonasal infrared thermometry for the diagnosis of allergic inflammation of the nasal mucosa in patients with bronchial asthma. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2017; 9(4): 201, <https://doi.org/10.17691/stm2017.9.4.25>.
- 115.** Bhimrao S.K., Wilson S.J., Howarth P.H. Airway inflammation in atopic patients: a comparison of the upper and lower airways. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 145(3): 396–400, <https://doi.org/10.1177/0194599811410531>.
- 116.** Lim M.C., Taylor R.M., Naclerio R.M. The histology of allergic rhinitis and its comparison to cellular changes in nasal lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(1): 136–144, <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.1.7812543>.
- 117.** Eifan A.O., Orban N.T., Jacobson M.R., Durham S.R. Severe persistent allergic rhinitis. Inflammation but no histologic features of structural upper airway remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192(12): 1431–1439, <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0339oc>.
- 118.** Krasilnikova S.V., Eliseeva T.I., Shakhov A.V., Prakhov A.V., Balabolkin I.I. Video endoscopic method of estimation state of nasal and pharyngeal cavity in children with bronchial asthma. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2012; 3: 41–45.
- 119.** Licari A., Caimmi S., Bosa L., Marseglia A., Marseglia G.L., Caimmi D. Rhinosinusitis and asthma: a very long engagement. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27(4): 499–508, <https://doi.org/10.1177/039463201402700405>.
- 120.** Licari A., Brambilla I., De Filippo M., Poddighe D., Castagnoli R., Marseglia G.L. The role of upper airway pathology as a co-morbidity in severe asthma. *Expert Rev Respir Med* 2017; 11(11): 855–865, <https://doi.org/10.1080/17476348.2017.1381564>.
- 121.** Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., Cohen N., Cervin A., Douglas R., Gevaert P., Georgalas C., Goossens H., Harvey R., Hellings P., Hopkins C., Jones N., Joos G., Kalogjera L., Kern B., Kowalski M., Price D., Riechelmann H., Schlosser R., Senior B., Thomas M., Toskala E., Voegels R., Wang de Y., Wormald P.J. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50(1): 1–12, <https://doi.org/10.4193/rhino50e2>.
- 122.** Rajan J.P., Wineinger N.E., Stevenson D.D., White A.A. Prevalence of aspirin-exacerbated respiratory disease among asthmatic patients: a meta-analysis of the literature. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(3): 676–681.e1, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.08.020>.
- 123.** Meng J., Zhou P., Liu Y., Liu F., Yi X., Liu S., Holtappels G., Bachert C., Zhang N. The development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodelling. *PLoS One* 2013; 8(12): e82373, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082373>.
- 124.** Martinez-Anton A., Debolos C., Garrido M., Roca-Ferrer J., Barranco C., Alobid I., Xaubet A., Picado C., Mullol J. Mucin genes have different expression patterns in healthy and diseased upper airway mucosa. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(4): 448–457, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2006.02451.x>.
- 125.** Rehl R.M., Balla A.A., Cabay R.J., Hearp M.L., Pytynia K.B., Joe S.A. Mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 2007; 21(6): 651–657, <https://doi.org/10.2500/ajr.2007.21.3096>.
- 126.** Barham H.P., Osborn J.L., Snidvongs K., Mrad N., Sacks R., Harvey R.J. Remodeling changes of the upper airway with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2015; 5(7): 565–572, <https://doi.org/10.1002/alr.21546>.