

ТРАНСФОРМУВАЛЬНИЙ ФАКТОР РОСТУ- β_1 У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ: ПАТОГЕНЕТИЧНІ, КЛІНІЧНІ ТА ТЕРАПЕВТИЧНІ АСПЕКТИ (огляд літератури та власні результати дослідження)

В. В. Качковська, А. В. Ковчун, А. М. Бондаркова, Л. Н. Приступа

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Резюме. Мета: аналіз літератури щодо результатів досліджень ролі трансформувального фактора росту- β_1 (TGF- β_1) у ремоделюванні дихальних шляхів, запаленні, клінічному перебігу, ефективності лікування у хворих на бронхіальну астму (БА), а також визначення рівня даного маркера в крові обстежених нами пацієнтів. Матеріал та методи дослідження. Проаналізовано публікації, що містять результати досліджень щодо ролі TGF- β_1 в перебігу БА. Власне вивчення вмісту в крові TGF- β_1 здійснювалось за допомогою імуноферментного аналізу з використанням наборів «IBLInternational GmbH, Germany» у 553 хворих на БА та у 95 здорових осіб. Результати. Наведено дані щодо механізмів впливу TGF- β_1 на процеси ремоделювання дихальних шляхів у хворих на БА. Проаналізовано його роль у розладах мікроциркуляції, продукції слизу, еозинофільному запаленні та у виразності клінічних симптомів захворювання. Визначено, що рівень експресії TGF- β_1 асоційований із контролем, тяжкістю перебігу, тривалістю захворювання, проте були і суперечливі дані, які потребують подальшого вивчення. Наведено дані щодо можливостей використання TGF- β_1 , як маркера ремоделювання дихальних шляхів, у якості терапевтичної мішені у лікуванні хворих на БА. Детально представлено механізми впливу глюкокортикоїдів, тіотропію броміду, метилксантинів, селективних інгібіторів TGF- β_1 , ресвератролу, симвастатину та монтелукасту. Встановлено вірогідно вищий його вміст в крові пацієнтів із БА ($38,5 \pm 0,7$ пг/мл) порівняно із здоровими особами ($33,9 \pm 1,0$ пг/мл, $p = 0,007$). Висновки. Виявлено достовірне підвищення рівня TGF- β_1 в крові хворих БА. Важливим, на нашу думку, є диференційований аналіз вмісту даного маркера в залежності від фенотипу захворювання, що дозволить пояснити суперечливі результати різних досліджень, поглибить розуміння його патофізіологічної та клінічної ролі з метою розробки методів уповільнення ремоделювання дихальних шляхів.

Ключові слова: бронхіальна астма, трансформувальний фактор росту- β_1 (TGF- β_1), ремоделювання дихальних шляхів.

В. В. Качковська,
Асистент кафедри внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини
Сумського державного університету,
кандидат медичних наук
м. Суми, провулок Гетьманський, 23/4, кв.5, 40009
e-mail: vlady_dytko@ukr.net,
Астма та Алергія, 2021, № 2, С. 34–42.

Актуальність

Бронхіальна астма (БА) — це складне хронічне запальне захворювання, у якому еозинофіли, Т-лімфоцити, макрофаги, опасисті клітини, нейтрофіли та епітеліальні клітини відіграють ключову роль у вивільненні клітинних медіаторів (цитокіни, хемокіни та фактори росту), які впливають на патогенез захворювання, що включає комплексну взаємодію між запаленням, гіперреактивністю та ремоделюванням дихальних шляхів (ДШ). Структурні

клітини ДШ, включаючи бронхіальні гладеньком'язові клітини (ГМК), міофібробласти, фібробласти та епітеліальні клітини, задіяні у всі аспекти патогенезу БА [37]. Інгаляційні алергени впливають на дендритні клітини, проліферацію Th2 клітин і подальше вивільнення цитокінів (IL-4, IL-5 і IL-13), що сприяє проліферації міофібробластів та гіперплазії ГМК ДШ шляхом викиду чинника росту фібробластів (FGF), трансформуючого (TGF- β_1), епідермального (EGF), тромбоцитарного (PDGF) та інсуліноподібного (IGF) чинників росту. Епітеліальні клітини також виділяють профібротичні медіатори (TGF- β_1 , FGF, ендотелін), що контролюють хронічне запалення та стимулюють фібробласти і міофібробласти до

продукції колагену, протеогліканів і глікопротеїнів, які викликають ремоделювання ДШ [2, 44]. Нерегульоване запалення призводить до структурних змін: втрати цілісності епітелію, потовщення базальної мембрани, субепітеліального фіброзу, гіперплазії слизових залоз та келихоподібних клітин, гіпертрофії гладенької мускулатури та підвищення васкуляризації ДШ. Фіброз є кінцевою точкою такого процесу в екстрацелюлярному матриксі (ЕЦМ). Під час його індукції, TGF- β є промоутером генів-мішеней, включаючи фактор росту сполучної тканини, α -актин гладеньких м'язів, колаген та інгібітор активатора плазміногену, бере участь у трансформації епітелію, субепітеліальному фіброзі, ремоделюванні гладенької мускулатури ДШ, мікросудинних змінах та продукції слизу [2, 3, 33].

TGF- β секретується багатьма типами клітин, включаючи еозинофіли, макрофаги, фібробласти, ендотеліальні та ГМК клітини судин, епітеліальні клітини [27]. TGF- β_1 є найбільш вивченим щодо ролі в регуляції імунної системи. Він активується з інтактної форми під дією вільних форм кисню, зміни рН середовища в кислий бік, що відбувається під час запалення, а також, завдячуючи стимулюючому впливу матриксної металопротеїнази (ММП-9) і катепсину. TGF- β_1 залежно від концентрації здатний пригнічувати або посилювати проліферацію мезенхімальних клітин. У контексті БА TGF- β_1 залежно від шляху активації індукує як анти-, так і проапоптотичні ефекти в епітеліальних клітинах ДШ. У пацієнтів із БА TGF- β_1 -індукований апоптоз призводить до порушення процесів регенерації, активації реакції запалення і ремоделювання в підслизовій бронхів [17].

TGF- β_1 впливає на субепітеліальний фіброз ДШ шляхом збільшення осадження колагену I та III типів, фібронектину та протеогліканів, індукції диференціювання фібробластів в міофібробласти, посилення їх проліферації [46]. Крім того, TGF- β_1 індукує продукцію колагену при назальному поліпозі та захворюваннях верхніх ДШ [43], експресію ММП і тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ (TIMP), які є основними регуляторами ЕЦМ [13, 32], а також може регулювати субепітеліальний фіброз шляхом активації передачі сигналів через Smad7-шлях, що призводить до транскрипції білків ЕЦМ, зокрема, декорину. TGF- β_1 може також сприяти фіброзу опосередковано, викликаючи продукцію інших медіаторів фіброзу, таких як IL-6, що індукує синтез колагену, TIMP і гіперчутливість ДШ, вивільнення еотаксину і фактора росту ендотелію судин, алергічну запальну відповідь ДШ та відіграє важливу роль в продукції і секреції ММП-9 [12, 30, 32].

Встановлено, що експресія факторів росту в слизовій оболонці бронхів була подібною у хворих на БА і здорових суб'єктів (відповідно рівень TGF- β_1 : 18,0 % проти 16,0 %, PDGF: 37,0 % проти 32,5 %, IGF: 15,0 % проти 8,0 %). Поряд із цим, у хворих на БА встановлено статистично значиму кореляцію між кількістю фібробластів і експресією TGF- β_1 , між тов-

щиною субепітеліального колагену і частотою заострень, а також — із гіперчутливістю ДШ [20]. Ці дані свідчать про те, що потовщення субепітеліального шару при БА відбувається через збільшення кількості фібробластів, а товщина субепітеліального колагену пов'язана зі збільшенням бронхіальної чутливості та частотою заострень. Кореляцію між товщиною субепітеліальної базальної мембрани із тяжкістю БА підтверджено і в подальших дослідженнях [23].

БА із тяжким перебігом характеризується збільшенням маси ГМК від трахеї до найдрібніших бронхіол і альвеолярних проток [18, 22, 23], що є ключовою особливістю процесу ремоделювання ДШ. TGF- β сприяє посиленню проліферації ГМК через MAPK-шлях і підвищення регуляції $\alpha 5\beta_1$ -рецептора інтегрину, що дуже важливо для їхньої проліферації [9]. Доведено, що TGF- β за присутності PDGF регулює експресію ММП і TIMP у ГМК, тим самим підвищуючи їх міграцію в бік епітелію для формування нових пучків, що також сприяє ремоделюванню тканин [21].

TGF- β_1 і регуляція продукції слизу

Окремою особливістю ремоделювання ДШ є збільшення числа келихоподібних клітин в епітелії та розмірів підслизових залоз, що призводить до надлишкової продукції слизу та до обструкції ДШ. TGF- β_1 , як вважають, індукує транскрипцію й трансляцію муцину в бронхіальних епітеліальних клітинах [11]. Крім того, експериментальні дослідження щодо лікування за допомогою антитіл до TGF- β_1 показали зменшення кількості келихоподібних клітин [28].

TGF- β_1 і розлади мікроциркуляції

Ремоделювання ДШ характеризується також посиленням кровотоку в ДШ, що пов'язане із розширенням резистентних артерій, збільшенням кількості судин, мікроваскулярної проникності, трансміграції та інфільтрації. TGF- β_1 у хворих на важку БА сприяє мікроциркуляторним змінам через регуляцію проангіогенного чинника VEGF, який посилює ангіогенез та проникливість судин, а його інгібування ослаблює перибронхіальний фіброз. У пацієнтів із персистоючою та вперше виявленою БА встановлено посилення васкуляризації ДШ, яке тісно пов'язане зі збільшенням експресії VEGF та тяжкістю БА [7].

Прозапальна роль TGF- β_1

TGF- β_1 є плейотропним та багатофункціональним фактором росту, основним регулятором імунних реакцій, що спричиняють фіброз. TGF- β_1 відіграє ключову роль у запаленні, діє як сильний фактор хемоатракції, викликаючи накопичення макрофагів і гранулоцитів, і, як активатор для різних запальних клітин. Рівень TGF- β_1 підвищений у вмісті бронхоальвеолярного змиву (БАЗ) хворих на БА

та пов'язаний з підвищенням кількості макрофагів при провокації алергенами та значним посиленням запалення через індукцію Th17-клітин [50]. TGF- β_1 є і медіатором і ефекторною молекулою в Th2-імунному каскаді, і багатофункціональним регулятором різних біологічних процесів у ДШ, в тому числі епітеліальної та ендотеліальної бар'єрної функцій, рекрутменту імунних клітин, агрегації тромбоцитів, апоптозу, диференціювання та проліферації клітин [5].

Зв'язок між ремоделюванням ДШ, запаленням і симптомами БА

Ремоделювання ДШ у першу чергу відповідає за симптоми, пов'язані зі зниженням легеневої функції. У міру розвитку патологічного процесу в ДШ істотно знижується пластичність системи зовнішнього дихання, яка є однією з важливих складових функціонування системи: формується еластична деструкція паренхіми, що призводить до зменшення пружності легені. Як показали дослідження, TGF- β -опосередкована проліферація колагену, фібронектину, PDGF, що відбувається внаслідок запалення бронхів, істотно змінює механічні властивості, формуючи незворотний компонент обструкції. При легкій та середньої тяжкості БА такі зміни частково зворотні, однак при важкій хронічній БА стають незворотними. Підтвердженням цього є зниження відповіді на бронходилататори за рахунок надлишкової продукції TGF- β_1 , здатного змінювати низькорівневу регуляцію β_2 -адренорецепторів у хворих і сприяти зниженню реакції на β_2 -агоністи [4].

Підвищена експресія TGF- β_1 у ДШ дітей з тяжкою БА пов'язана з обмеженням пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШвид), із збільшенням макрофагів та концентрації біомаркерів перекисного окиснення ліпідів – 8-ізопростанів та малонового діальдегіду у вмісті БАЗ [8]. Таким чином, окислювальний стрес може опосередковувати ефекти TGF- β_1 та сприяти ремоделюванню ДШ у дітей з тяжкою формою БА.

Оцінка ремоделювання ДШ за допомогою аналізу відповідних маркерів крові та мокротиння була розроблена в якості неінвазивних процедур, які можуть бути альтернативою біопсії тканини. Зокрема, оцінка корисності визначення у сироватці крові TGF- β_1 в якості неінвазивного маркера ремоделювання ДШ у хворих на БА та зв'язку між його рівнем і контролем БА, тяжкістю і тривалістю захворювання показало, що рівень TGF- β_1 у сироватці був значно вищим у хворих на БА, ніж у контролі, у хворих з неконтрольованою БА порівняно з контрольованою формою ($p < 0,001$), а також у хворих із важкою та середньої тяжкості БА порівняно з легкою ($p < 0,000$), а у пацієнтів з тривалістю захворювання > 5 років порівняно з тривалістю захворювання менше 5 років [36]. Це дозволяє розглядати сироватковий вміст TGF- β_1 в якості неінвазивного маркера ремоделювання ДШ, вираженості обмежен-

ня швидкості повітряного потоку і контролю БА. Проте в іншому дослідженні порівняння рівнів TGF- β_1 у сироватці хворих на atopічну та неatopічну БА із стабільним перебігом та у здорових не виявило відмінностей: відповідно ($38,8 \pm 13,8$) пг/мл, ($39,7 \pm 13,7$) пг/мл та ($37,7 \pm 15,6$) пг/мл. Поряд із цим, також не встановлено кореляції із дозуванням, тривалістю лікування інгаляційними глюкокортикоїдами (ІГК) [13].

Оцінка діагностичної значимості підвищення рівня TGF- β_1 в сироватці крові у дітей з рецидивуючим хронічним бронхітом дозволила визначити групи ризику щодо розвитку незворотних морфологічних змін в легенях. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом TGF- β_1 і α_1 -антитрипсину у сироватці крові дітей, хворих на хронічний бронхіт, і негативний — із показником об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) [1]. У дослідженнях Rohunek P. (2006) маркерів запалення та ремоделювання у біоптатах бронхів від дітей з ранніми клінічними симптомами БА, дослідники ще до встановлення даного діагнозу виявили еозинофільне запалення та потовщення базальної мембрани [38].

В експериментальній моделі БА спостерігали збільшення експресії TGF- β_1 під впливом забрудненого повітря в містах, а експозиція сигаретного диму підвищувала антиген-індуковану активацію опасистих клітин за допомогою TGF- β /Smad сигнальних шляхів [26] та була потужним стимулятором вивільнення IL-18 з легеневиких макрофагів, що сприяло активації прозапального каскаду при БА, підсиленню ремоделювання ДШ через продукцію TGF- β_1 [49].

У подальших дослідженнях показано, що хронічний вплив алергенів кліща домашнього пилу сприяв підвищенню в крові рівнів IL-4, IL-13 та TGF- β_1 , що супроводжувалось гіперплазією келихоподібних клітин, субепітеліальним фіброзом і збільшенням площі поверхні ГМК [10]. Отже, ці дані свідчать про те, що запальні та алергічні механізми індуюють вивільнення TGF- β_1 . Підтвердженням цьому було також те, що надмірна експресія IL-5 призводила до збільшення кількості еозинофілів, TGF- β_1 , вмісту колагену та більш виражених фіброзних змін. І, навпаки, у IL-5-рецептор-дефіцитних мишей не визначались еозинофіли в ДШ і була знижена концентрація TGF- β_1 із супутнім гальмуванням фіброзних змін [45]. IL-13 також індукує експресію TGF- β_1 через синергічні механізми, стимулює ММП- і TGF- β_1 -залежним чином вироблення колагену I типу фібробластами ДШ [14]. Підтвердженням цьому є зменшення активності TGF- β_1 після алергенної стимуляції у IL-13-дефіцитних мишей, що призвело до ослаблення бронхіальної гіперреактивності, гіперплазії ГМК і синтезу IgE [19].

TGF- β_1 та еозинофілія ДШ

Багато досліджень довели, що еозинофіли, як

основне джерело TGF- β_1 у ДШ хворих на БА, відіграють важливу роль у remodelюванні ДШ. Зокрема, тяжкість БА пов'язана з експресією TGF- β_1 і наявністю у підслизовій еозинофілів. Minshall E.M. et al. (1997) показали, що 65 % TGF- β мРНК-позитивних клітин у бронхіальних біоптатах хворих на важку БА були еозинофілами і, що 75 % еозинофілів були позитивними на мРНК TGF- β_1 [35]. Крім того, встановлено, що майже всі клітини, позитивні на мРНК TGF- β_1 при легкій і важкій БА, були еозинофілами. Встановлено сильну кореляцію між кількістю мРНК-позитивних TGF- β_1 клітин базальної мембрани та ступенем еозинофілії, а також — значно вищий рівень експресії TGF- β_1 у хворих на помірну та тяжку БА порівняно з легкою БА. Таким чином, при БА існує сильна кореляція між експресією TGF- β_1 , кількістю еозинофілів та тяжкістю перебігу БА.

Еозинофілія корелювала з фіксованою бронхіальною обструкцією, частотою загострень, госпіталізацій та інтубацій [40]. Лікування пацієнтів з легкою атопічною БА інгібітором IL-5 меполізумабом протягом двох місяців було пов'язане зі зниженням еозинофілії тканин легень, експресії TGF- β_1 , осадження компонентів ЕЦМ [15]. Ці дані були додатково підтверджені тим, що у IL-5-нокаутованих мишей хронічна алергенна провокація супроводжувалась зниженням кількості TGF- β_1 -позитивних клітин в перибронхіальній ділянці та зниженням експресії TGF- β_1 у легенях. У IL-5-дефіцитних мишей виявлено низьку еозинофілну інфільтрацію, зниження експресії TGF- β_1 і сповільнення remodelювання ДШ. Це доводить те, що еозинофіли є важливим джерелом TGF- β_1 в легенях пацієнтів із БА, і можуть відігравати певну роль у remodelюванні ДШ.

Еозинофіли є також основним джерелом TGF- β_1 у верхніх ДШ пацієнтів із алергічними захворюваннями, зокрема, встановлено лінійну залежність між ступенем еозинофілії та експресією TGF- β_1 у слизовій оболонці верхніх ДШ хворих на риносинусит [17], що підтверджує концепцію асоційованої участі еозинофілів та TGF- β_1 у remodelюванні тканин.

TGF- β_1 як терапевтична мішень лікування БА

TGF- β_1 розглядається як потенційна терапевтична мішень для сповільнення прогресування БА. Орієнтація на TGF- β_1 в якості мішені є актуальною проблемою у терапії важкої БА, оскільки складність його сигнальної мережі до цих пір перешкоджає створенню конкретних ліків-кандидатів, орієнтованих на TGF- β_1 . Сучасні терапевтичні рекомендації з лікування БА є низькоєфективними щодо гальмування структурного remodelювання ДШ [37]. В експериментальних дослідженнях було показано, що ГК мають певну гальмівну дію на експресію TGF- β_1 , що демонструє деякий, хоча і мінімальний, потенціал у впливі на цей незворотний процес. В організмі людини двотижневий курс пероральними ГК не пригнічував продукцію TGF-

β_1 і був визнаний неефективним у гальмуванні фіброзного процесу. Результати досліджень продемонстрували мінімальний вплив ГК на процеси remodelювання ДШ та нові їх механістичні ефекти на TGF- β_1 -опосередковані реакції при запальних захворюваннях ДШ [42].

В експериментальному дослідженні Guan X.J. (2007) встановлено, що концентрація TGF- β_1 сироватки крові у групі БА була вищою ($28,1 \pm 7,4$) мкг/л порівняно з контролем ($13,6 \pm 2,7$) мкг/л, $p < 0,01$, а концентрація TGF- β_1 сироватці групи БА, яка отримувала дексаметазон перед овальбуміном, була нижчою ($15,0 \pm 3,2$) мкг/л, ніж у групі БА ($p < 0,01$). Загальна товщина стінки бронхів і товщина гладких м'язів у групі БА були значно вищими, ніж у контрольній групі ($p < 0,01$), та нижчими у групі, яка отримувала перед овальбуміном дексаметазон, ніж у групі БА (обидва $p < 0,01$) [16]. Отже, ГК можуть частково пригнічувати активність TGF- β_1 та процеси remodelювання ДШ.

Незважаючи на те, що ІГК є найефективнішими препаратами у лікуванні БА, їх корисний вплив на remodelювання ДШ обмежений. Так, порівняння впливу флютиказону та інгібітора тирозинкінази нілотинібу на remodelювання ДШ при експериментальній хронічній БА у мишей, сенсibilізованих овальбуміном, показало, що, як флютиказон, так і нілотиніб зменшували товщину гладенької мускулатури ДШ. Проте лише нілотиніб знижував TGF- β_1 у БА3 та інгібував проліферацію фібробластів, пригнічуючи фіброзні зміни та зменшуючи осадження колагену. Флутиказон знижував рівень прозапальних клітин (еозинофілів) та цитокінів (IL-4, IL-5 та IL-13) [24]. Ці результати свідчать про те, що флютиказон і нілотиніб пригнічують remodelювання ДШ за допомогою протизапальних та антифібротичних механізмів.

Тіотропію бромід також знижував рівні TGF- β_1 у БА3 сенсibilізованих овальбуміном мишей, анулював гіперреактивність ДШ на серотонін і пригнічував продукцію Th2-цитокінів [25]. Дані Schaafsma D. і співавт. (2011) показують, що симвастатин може пригнічувати TGF- β_1 -індуковану експресію фібрoneктину у фібробластах [41], який, в свою чергу, гальмує перетворення фібробластів у міофібробласти у хворих на БА [34]. Монтелукаст у дітей з легкою БА сприяв вірогідному зниженню вмісту еозинофілів та C-термінального пептиду, що підкріпило гіпотезу про те, що дане лікування може зменшувати еозинофільне запалення та осадження колагену в ДШ [47].

Дослідження впливу метилксантинів на TGF- β_1 -індукований перехід фібробластів у бронхіальні міофібробласти, одержані у пацієнтів з БА, показало, що метилксантини удвічі знижують TGF- β_1 -індуковане формування міофібробластів, що дозволяє розглядати їх перспективними антифібротичними препаратами [48]. Синтетичний антималярійний препарат акрихін зменшує вміст TGF- β_1 і, згодом, —

субепітеліальний фіброз ДШ [31].

Дослідження нових терапевтичних підходів щодо модуляції ремоделювання ДШ шляхом блокування активності TGF- β_1 показують, що селективний інгібітор TGF- β SB-431542 ефективно блокував фосфорилування Smad3 (Similar Mothers Against Decapentaplegic) та продукцію TGF- β_1 -індукованого колагену I α 1. Антитіла, що блокують активність TGF- β через phosho-Smad2, в експериментальному дослідженні зменшували проліферацію ГМК, вироблення слизу і відкладення ЕЦМ, запобігаючи фіброзу легень, пригнічуючи рекрутмент моноцитів/макрофагів і зменшуючи кількість еозинофілів і лімфоцитів в ДШ [6]. Інгібітор TGF- β -активованої кінази 1 (SD-208) у щурів із моделюваною хронічною алергічною БА гальмував всі ізоформи TGF- β , проліферацію ГМК і гіперплазію келихоподібних клітин, індукованих експозицією алергенів [28]. Хронічна експозиція до алергенів кліщів домашнього пилу продемонструвала підвищення рівнів IL-4, IL-13 та TGF- β , що супроводжувалось гіперплазією келихоподібних клітин, субепітеліальним фіброзом і збільшенням площі поверхні ГМК [10]. Анти-TGF- β лікування в контексті безперервної або періодичної експозиції до алергенів кліщів домашнього пилу не впливало на розвиток індукованого ремоделювання ДШ. Ці результати можуть бути частково пояснені диференціальною експресією TGF- β -ізоформ у відповідь на тривалий вплив алергенів кліщів домашнього пилу [29].

Дослідження ефективності рослинного антиоксиданту ресвератролу у мишачій моделі хронічної БА (модель перибронхіального скупчення гладенької мускулатури, яке розвивалося у мишей, що зазнали впливу овалбуміну протягом 3 місяців) продемонструвало ефективне пригнічення запалення та ремоделювання ДШ, зниження експресії TGF- β_1 через пригнічення сигналізації TGF- β_1 /Smad в тканинах легень. Лікувальні агенти, які послаблюють ремоделювання ДШ, можуть доповнювати обмежений вплив традиційних ГК, особливо в контексті важкої рефрактерної БА [28, 29].

Комплексний підхід до вирішення проблем регуляції запалення, міграції клітин і ремоделювання ДШ у хворих на БА має важливі патофізіологічні та клінічні наслідки, які повинні бути визнані в контексті нової терапії БА, направленої на Th2-тип запалення. Хоча накопичення доказів вказує на потенційну роль TGF- β_1 у патогенезі БА, це питання є недостатньо вивченим.

Зважаючи на отримані суперечливі дані щодо патофізіологічної та клінічної ролі TGF- β_1 у хворих на БА, ми провели дослідження його вмісту у хворих на БА.

Матеріал та методи дослідження

Обстежено 553 хворих на БА в фазі ремісії, які попередньо підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Контрольну групу склали 95 практично здорових осіб із відсутністю в індивідуальному та

сімейному анамнезі симптомів БА та всіх інших можливих алергічних захворювань, гіперчутливості до аспірину та нестероїдних протизапальних препаратів, куріння в анамнезі та на даний час, гострих і хронічних соматичних захворювань в стадії загострення протягом 3-х місяців до включення, аутоімунної та онкологічної патології. Серед обстежених було 360 жінок (65,1 %) та 193 чоловіків (34,9 %). У групі контролю — 46 жінок (48,4 %) та 49 чоловіків (51,6 %). Середній вік хворих на БА складав (42,4 \pm 0,7) років, а осіб групи контролю — (44,1 \pm 1,5) років. Дослідження було схвалено Комісією з питань біоетики медичного інституту Сумського державного університету. Вміст TGF- β_1 у сироватці крові визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу (IBL International GmbH, Germany). Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за допомогою SPSS-17 програми.

Результати дослідження та їх обговорення

Встановлено, що вміст TGF- β_1 у групі контролю становив (33,9 \pm 1,0) пг/мл, а у групі хворих на БА — (38,5 \pm 0,7) пг/мл ($p = 0,007$). Отримані результати свідчили про зростання вмісту TGF- β_1 у хворих на БА, що співзвучно із результатами інших досліджень [4, 8, 36].

Тим не менш, деякі дослідження, в котрих досліджувалась експресія TGF- β_1 при БА, показали суперечливі результати. Так, Redington A. E. і співавт. (1998) не виявили відмінностей в експресії TGF- β_1 між пацієнтами з БА і практично здоровими особами [39]. Аналогічні результати були отримані іншими дослідниками [20]. Причини цих суперечливих результатів пов'язані, очевидно, з різною кількістю обстежених хворих, та, ймовірно, їх популяційною специфікою, різними фенотипами захворювання та методами визначення експресії TGF- β_1 . Тому доцільним є визначення вмісту TGF- β_1 у хворих на БА з урахуванням фенотипу пацієнта (алергічна астма, астма із пізнім початком, астма із ожирінням, тощо), особливо, віку виникнення БА, її тривалості, рівня контролю захворювання, типу запалення у бронхах.

Відомо, що у більшості досліджень без попередньої алергенної бронхопровокації експресія TGF- β_1 не виявлялась у пацієнтів із легким перебігом БА, а лише за наявності важкого перебігу захворювання. Деякі дослідження показали, що експресія TGF- β_1 , ймовірно, носила тимчасовий характер та її підвищення було антиген-індуковане. Це свідчить про те, що рівень експресії TGF- β_1 асоційований із загостренням БА та корелює з його тяжкістю, що потребує підтвердження на великій когорті пацієнтів.

Визначення вмісту TGF- β_1 з урахуванням фенотипу захворювання, очевидно, зможе пояснити отримані суперечливі результати і поглибити наше розуміння ролі TGF- β_1 у патофізіології БА, а також слугуватиме підґрунтям для розробки модифікованих методів лікування задля попередження виникнення ремоделювання ДШ та його гальмування.

Висновки

1. На підставі аналізу даних літературних джерел отримані суперечливі дані щодо патофізіологічної та клінічної ролі TGF- β_1 у хворих на БА.

2. Результати власного дослідження з визначення вмісту TGF- β_1 у хворих на БА в фазі ремісії свідчать про його вірогідне зростання за наявності БА порівняно із практично здоровими особами.

3. Є доцільним диференційований аналіз вмісту TGF- β_1 у хворих залежно від фенотипу, віку дебюту, тривалості захворювання, його контролю та відповіді на лікування. Порівняльне визначення залежно від наведених вище критеріїв дозволить віддиференціювати контингент хворих із високими рівнями TGF- β_1 та сприятиме удосконаленню, зокрема, персоналізації лікування таких хворих.

TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β_1 IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA: PATHOGENETIC, CLINICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS (LITERATURE REVIEW AND OWN RESULTS)

V. V. Kachkovska, A. V. Kovchun, A. M. Bondarkova, L. N. Prystupa
Sumy State University, Sumy, Ukraine

Abstract. The goal of our research was to analyze the role of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1) in airway remodeling, inflammation, clinical course, treatment efficacy in patients with bronchial asthma (BA) according to the literature data, as well as determination of this biomarkers level in the blood of BA patients. *Material and research methods.* The publications containing the results of studies on the role of TGF- β_1 in the course of BA have been analyzed. The level of TGF- β_1 in the blood was determined within enzyme-linked immunosorbent assay using kits "IBL International GMBH, Germany" in 553 BA patients and in 95 healthy individuals. *Results.* The article presents data about TGF- β_1 influence on the processes of airway remodeling in BA patients, its role in microcirculation disorders, mucus production, eosinophilic inflammation and severity of clinical symptoms of the disease. The level of TGF- β_1 expression was associated with disease control, severity and duration of the disease, despite conflicting data that require further study. In addition, there were presented recent research data about TGF- β_1 as a marker of airway remodeling and as a therapeutic target in the treatment of BA patients. Glucocorticoids, tiotropium bromide, methylxanthines, selective inhibitors of TGF- β_1 , resveratrol, simvastatin and montelukast and their mechanisms of influence were presented in detail. Significantly higher level of TGF- β_1 in the blood of patients with BA was found (38.5 ± 0.7) pg/ml compared with healthy individuals (33.9 ± 1.0) pg/ml, $p = 0.007$. *Conclusion.* A significantly higher level of TGF- β_1 was revealed in the blood of BA patients. In our opinion, a differentiated analysis of the content of this marker depending on the phenotype of the disease is important, which would explain the conflicting results of different studies, deepen understanding of its pathophysiological and clinical role in order to develop methods for slowing airway remodeling.

Key words: bronchial asthma, transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), airway remodeling.

V. V. Kachkovska
MD, PhD, assistant of the internal medicine department with respiratory center,
Sumy State University, 2, Rymskogo-Korsakova str., Sumy, Ukraine, 40000,

e-mail: vlad_dytko@ukr.net

Asthma and Allergy, 2021, 2, P. 34–42.

ТРАНСФОРМУЮЩИЙ ФАКТОР РОСТА- β_1 У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ)

В. В. Качковская, А. В. Ковчун, А. Н. Бондаркова, Л. Н. Приступа
Сумской государственной университет, г. Сумы, Украина

Резюме. Цель: анализ литературы по результатам исследований роли трансформирующего фактора роста- β_1 (TGF- β_1) в ремоделировании дыхательных путей, воспалении, клиническом течении, эффективности лечения у больных бронхиальной астмой (БА), а также определение уровня данного маркера в крови обследованных нами пациентов. **Материал и методы исследования.** Проанализированы публикации, содержащие результаты исследований о роли TGF- β_1 в БА. Собственно изучения содержания в крови TGF- β_1 осуществлялось с помощью иммуноферментного анализа с использованием наборов «IBLInternational GMBH, Germany» у 553 больных БА и в 95 здоровых лиц. **Результаты.** Приведены данные о механизмах влияния TGF- β_1 на процессы ремоделирования дыхательных путей у больных БА. Проанализированы его роль в расстройствах микроциркуляции, продукции слизи, эозинофильном воспалении и в выраженности клинических симптомов заболевания. Определено, что уровень экспрессии TGF- β_1 ассоциированный с контролем, тяжестью течения, длительностью заболевания, однако были и противоречивые данные, которые требуют дальнейшего изучения. Приведены данные о возможностях использования TGF- β_1 , как маркера ремоделирования дыхательных путей, в качестве терапевтической мишени при лечении больных БА. Подробно представлены механизмы влияния глюкокортикоидов, тиотропия бромид, метилксантинов, селективных ингибиторов TGF- β_1 , ресвератрола, симвастатина и монтелукаста. Установлено достоверно выше его содержание в крови пациентов с БА ($38,5 \pm 0,7$ пг/мл) по сравнению со здоровыми лицами ($33,9 \pm 1,0$ пг/мл, $p = 0,007$). **Выводы.** Выявлено достоверное повышение TGF- β_1 в крови больных БА. Важным, по нашему мнению, является дифференцированный анализ содержания данного маркера в зависимости от фенотипа заболевания, что позволит объяснить противоречивые результаты различных исследований, углубит понимание патофизиологической и клинической роли с целью разработки методов замедления ремоделирования дыхательных путей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, трансформирующий фактор роста- β_1 (TGF- β_1), ремоделирования дыхательных путей.

В. В. Качковская,
Ассистент кафедры внутренней медицины с центром респираторной медицины
Сумского государственного университета,
кандидат медицинских наук
г. Сумы, переулок Гетьманский, 23/4, кв.5, 40009
Астма и Аллергия, 2021, № 2, С. 34–42.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ильченко СИ. Диагностическая значимость уровня сывороточного трансформирующего фактора роста у детей с рецидивирующими и хроническими бронхитами. *Клин педиатр.* 2008;6(15):15–17.
2. Al-Alawi M, Hassan T, Chotirmall S. Transforming growth factor β and severe asthma: a perfect storm. *Respir Med.* 2014;108(10):1409–1423. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.08.008>.
3. Aubert JD, et al. Transforming growth factor beta 1 gene expression in human airways. *Thorax.* 1994;49:225–232.
4. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev.* 2004;56:515–548. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.56.4.2>.
5. Bonfield TL, Ross KR. Asthma heterogeneity and therapeutic options from the clinic to the bench. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:60–67. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834edb5b.
6. Bottoms SE, et al. Tgf-Beta isoform specific regulation of airway inflammation and remodelling in a murine model of asthma. *PLoS One.* 2010;5:e9674. DOI: 10.1371/journal.pone.0009674.
7. Boxall C, Holgate ST, Davies DE. The contribution of transforming growth factor- β and epidermal growth factor signaling to airway remodeling in chronic asthma. *Eur Respir J.* 2006;27:208–229. DOI: 10.1183/09031936.06.00130004.
8. Brown SD, et al. Airway TGF-beta1 and oxidant stress in children with severe asthma: association with airflow limitation. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:388–396. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.037>.
9. Chen G, Khalil N. TGF-beta1 increases proliferation of airway smooth muscle cells by phosphorylation of MAP kinases. *Respir Res.* 2006;7:2.

REFERENCES

1. Il'chenko SI. Diagnosticheskaya znachimost' urovnya syvorotochnogo transformiruyushchego faktora rosta u detey s retsidiviruyushchimi i khronicheskimi bronkhitami (Diagnostic significance of serum transforming growth factor levels in children with recurrent and chronic bronchitis). *Klin pediatr.* 2008;6(15):15–17.
2. Al-Alawi M, Hassan T, Chotirmall S. Transforming growth factor β and severe asthma: a perfect storm. *Respir Med.* 2014;108(10):1409–1423. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2014.08.008>.
3. Aubert JD, et al. Transforming growth factor beta 1 gene expression in human airways. *Thorax.* 1994;49:225–232.
4. Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Rev.* 2004;56:515–548. DOI: <https://doi.org/10.1124/pr.56.4.2>.
5. Bonfield TL, Ross KR. Asthma heterogeneity and therapeutic options from the clinic to the bench. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12:60–67. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834edb5b.
6. Bottoms SE, et al. Tgf-Beta isoform specific regulation of airway inflammation and remodelling in a murine model of asthma. *PLoS One.* 2010;5:e9674. DOI: 10.1371/journal.pone.0009674.
7. Boxall C, Holgate ST, Davies DE. The contribution of transforming growth factor- β and epidermal growth factor signaling to airway remodeling in chronic asthma. *Eur Respir J.* 2006;27:208–229. DOI: 10.1183/09031936.06.00130004.
8. Brown SD, et al. Airway TGF-beta1 and oxidant stress in children with severe asthma: association with airflow limitation. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:388–396. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.037>.

10. Chen ZG, et al. Neutralization of TSLP inhibits airway remodeling in a murine model of allergic asthma induced by chronic exposure to house dust mite. *PLoS One*. 2013;8:e51268. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051268.g003>.
11. Chu HW, et al. Transforming growth factor- β 2 induces bronchial epithelial mucin expression in asthma. *Am J Pathol*. 2004;165:1097-1106. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63371-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63371-8).
12. Crosby LM, Waters CM. Epithelial repair mechanisms in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;298:715-731. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00361.2009>.
13. Dogu F, Yildiran A, Loglu D. Serum Transforming Growth Factor- β 1(TGF- β 1),Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2),Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMP-1) Levels in Childhood Asthma. *Turk J Med Sci*. 2008;38(5):415-419.
14. Firszt R, et al. Interleukin-13 induces collagen type-1 expression through matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor-beta1 in airway fibroblasts in asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):464-473. DOI: 10.1183/09031936.00068712.
15. Flood-Page P, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest*. 2003;112:1029-1036. DOI: 10.1172/JCI17974.
16. Guan XJ, et al. The role of external signal regulated kinase and transforming growth factor beta(1) in asthma airway remodeling and regulation of glucocorticoids. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2007;87(25):1767-1772.
17. Halwani R, et al. Role of transforming growth factor- β in airway remodeling in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(2):127-133. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0027TR.
18. Hamid Q. Pathogenesis of small airways in asthma. *Respiration. Int Rev Thorac Dis*. 2012;84:4-11. <https://doi.org/10.1159/000339550>.
19. Harrop CA, et al. TGF-beta(2) decreases baseline and IL-13-stimulated mucin production by primary human bronchial epithelial cells. *Exp Lung Res*. 2013;39:39-47. DOI: 10.3109/01902148.2012.748854.
20. Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ. Expression of growth factors and remodelling of the airway wall in bronchial asthma. *Thorax*. 1998;53:21-27.
21. Ito I, et al. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta modulate the expression of matrix metalloproteinases and migratory function of human airway smooth muscle cells. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1370-1380. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03293.x>.
22. James AL, et al. Airway smooth muscle hypertrophy and hyperplasia in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1058-1064.
23. James AL, et al. Airway smooth muscle thickness in asthma is related to severity but not duration of asthma. *Eur Respir J*. 2009;34:1040-1045. DOI: 10.1183/09031936.00181608.
24. Kang HS, et al. Different anti-remodeling effect of nilotinib and fluticasone in a chronic asthma model. *Korean J Intern Med*. 2016;31(6):1150-1158. DOI: 10.3904/kjim.2015.002.
25. Kang JY, et al. Effect of tiotropium bromide on airway remodeling in a chronic asthma model. *Ann Allergy. Asthma. Immunol*. 2012;109:29-35. DOI: 10.1016/j.anai.2012.05.005.
26. Kim DY, et al. Cigarette smoke exacerbates mouse allergic asthma through Smad proteins expressed in mast cells. *Respir Res*. 2011;12:49. DOI: 10.1186/1465-9921-12-49.
27. Lee KY, et al. Neutrophil-derived elastase induces TGF-beta1 secretion in human airway smooth muscle via NF-kappaB pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35:407-414. DOI: 10.1165/rcmb.2006-0012OC.
28. Leung SY, et al. Effect of transforming growth factor-beta receptor I kinase inhibitor 2,4-disubstituted pteridine (SD-208) in chronic allergic airway inflammation and remodeling. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319:586-594. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.106.109314>.
29. Li G, et al. Lyn mitigates mouse airway remodeling by down regulating the TGF-beta3 isoform in house dust mite models. *J Immunol*. 2013;191:5359-5370. DOI: 10.4049/jimmunol.1301596.
30. Ma Y, et al. Immunization against TGF- β 1 reduces collagen deposition but increases sustained inflammation in a murine asthma model. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(7):1876-1885. DOI: 10.1080/21645515.2016.1145849.
31. Mabalirajan U, et al. Mepacrine inhibits subepithelial fibrosis by reducing the expression of arginase and TGF-beta1 in an extended subacute mouse model of allergic asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;297:411-419. DOI: 10.1152/ajplung.00138.2009.
32. Mattos W, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression in asthma: effect of asthma severity, allergen challenge and inhaled corticosteroids. *Chest*. 2002. 122:1525-1543. DOI: 10.1378/chest.122.5.1543.
33. Michaeloudes C, et al. Transforming growth factor-beta and nuclear factor E2-related factor 2 regulate antioxidant responses in airway smooth muscle cells: role in asthma. *Am J Respir Crit. Care Med*. 2011;15:894-903.
34. Michalik M, et al. Lovastatin-induced decrease of intracellular cholesterol level attenuates fibroblast-to-myofibroblast transition in bronchial fibroblasts derived from asthmatic patients. *Eur J Pharmacol*. 2013;704:23-32. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.02.023.
9. Chen G, Khalil N. TGF-beta1 increases proliferation of airway smooth muscle cells by phosphorylation of MAP kinases. *Respir Res*. 2006;7:2.
10. Chen ZG, et al. Neutralization of TSLP inhibits airway remodeling in a murine model of allergic asthma induced by chronic exposure to house dust mite. *PLoS One*. 2013;8:e51268. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0051268.g003>.
11. Chu HW, et al. Transforming growth factor-beta2 induces bronchial epithelial mucin expression in asthma. *Am J Pathol*. 2004;165:1097-1106. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63371-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63371-8).
12. Crosby LM, Waters CM. Epithelial repair mechanisms in the lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;298:715-731. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00361.2009>.
13. Dogu F, Yildiran A, Loglu D. Serum Transforming Growth Factor- β 1(TGF- β 1),Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2),Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Tissue Inhibitors of Metalloproteinase (TIMP-1) Levels in Childhood Asthma. *Turk J Med Sci*. 2008;38(5):415-419.
14. Firszt R, et al. Interleukin-13 induces collagen type-1 expression through matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor-beta1 in airway fibroblasts in asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):464-473. DOI: 10.1183/09031936.00068712.
15. Flood-Page P, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest*. 2003;112:1029-1036. DOI: 10.1172/JCI17974.
16. Guan XJ, et al. The role of external signal regulated kinase and transforming growth factor beta(1) in asthma airway remodeling and regulation of glucocorticoids. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2007;87(25):1767-1772.
17. Halwani R, et al. Role of transforming growth factor- β in airway remodeling in asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44(2):127-133. DOI: 10.1165/rcmb.2010-0027TR.
18. Hamid Q. Pathogenesis of small airways in asthma. *Respiration. Int Rev Thorac Dis*. 2012;84:4-11. <https://doi.org/10.1159/000339550>.
19. Harrop CA, et al. TGF-beta(2) decreases baseline and IL-13-stimulated mucin production by primary human bronchial epithelial cells. *Exp Lung Res*. 2013;39:39-47. DOI: 10.3109/01902148.2012.748854.
20. Hoshino M, Nakamura Y, Sim JJ. Expression of growth factors and remodelling of the airway wall in bronchial asthma. *Thorax*. 1998;53:21-27.
21. Ito I, et al. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta modulate the expression of matrix metalloproteinases and migratory function of human airway smooth muscle cells. *Clin Exp Allergy*. 2009;39:1370-1380. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03293.x>.
22. James AL, et al. Airway smooth muscle hypertrophy and hyperplasia in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1058-1064.
23. James AL, et al. Airway smooth muscle thickness in asthma is related to severity but not duration of asthma. *Eur Respir J*. 2009;34:1040-1045. DOI: 10.1183/09031936.00181608.
24. Kang HS, et al. Different anti-remodeling effect of nilotinib and fluticasone in a chronic asthma model. *Korean J Intern Med*. 2016;31(6):1150-1158. DOI: 10.3904/kjim.2015.002.
25. Kang JY, et al. Effect of tiotropium bromide on airway remodeling in a chronic asthma model. *Ann Allergy. Asthma. Immunol*. 2012;109:29-35. DOI: 10.1016/j.anai.2012.05.005.
26. Kim DY, et al. Cigarette smoke exacerbates mouse allergic asthma through Smad proteins expressed in mast cells. *Respir Res*. 2011;12:49. DOI: 10.1186/1465-9921-12-49.
27. Lee KY, et al. Neutrophil-derived elastase induces TGF-beta1 secretion in human airway smooth muscle via NF-kappaB pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006;35:407-414. DOI: 10.1165/rcmb.2006-0012OC.
28. Leung SY, et al. Effect of transforming growth factor-beta receptor I kinase inhibitor 2,4-disubstituted pteridine (SD-208) in chronic allergic airway inflammation and remodeling. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;319:586-594. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.106.109314>.
29. Li G, et al. Lyn mitigates mouse airway remodeling by down regulating the TGF-beta3 isoform in house dust mite models. *J Immunol*. 2013;191:5359-5370. DOI: 10.4049/jimmunol.1301596.
30. Ma Y, et al. Immunization against TGF- β 1 reduces collagen deposition but increases sustained inflammation in a murine asthma model. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(7):1876-1885. DOI: 10.1080/21645515.2016.1145849.
31. Mabalirajan U, et al. Mepacrine inhibits subepithelial fibrosis by reducing the expression of arginase and TGF-beta1 in an extended subacute mouse model of allergic asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;297:411-419. DOI: 10.1152/ajplung.00138.2009.
32. Mattos W, et al. Matrix metalloproteinase-9 expression in asthma: effect of asthma severity, allergen challenge and inhaled corticosteroids. *Chest*. 2002. 122:1525-1543. DOI: 10.1378/chest.122.5.1543.
33. Michaeloudes C, et al. Transforming growth factor-beta and nuclear factor E2-related factor 2 regulate antioxidant responses in airway smooth muscle cells: role in asthma. *Am J Respir Crit. Care Med*. 2011;15:894-903.

35. Minshall EM, et al. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;17:326–333.
36. Neveen H, et al. Serum transforming growth factor -β1 (TGF-β1) in asthmatics: Association between disease control, severity and duration. *Eur Respir J.* 2015;46. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.OA1465.
37. Ojiaku CA, et al. Transforming Growth Factor β1 Function in Airway Remodeling and Hyperresponsiveness. The Missing Link? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;56(4):432–442. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0307TR>.
38. Pohunek P. Pediatric asthma: how significant it is for the whole life? *Paediatr Respir Rev.* 2006;7:68–69. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2006.04.171>.
39. Redington AE, et al. Co-localization of immunoreactive transforming growth factor-beta 1 and decorin in bronchial biopsies from asthmatic and normal subjects. *J Pathol.* 1998;186:410–415.
40. Sakagami T, et al. Cluster analysis identifies characteristic phenotypes of asthma with accelerated lung function decline. *Eng J Asthma.* 2014;51:113–118. DOI: 10.3109/02770903.2013.852201.
41. Schaafsma D, et al. Simvastatin inhibits TGFbeta1-induced fibronectin in human airway fibroblasts. *Respir Res.* 2011;12:113.
42. Schwartze JT, et al. Glucocorticoids recruit Tgfr3 and Smad1 to shift transforming growth factor-beta signaling from the Tgfr1/Smad2/3 axis to the Acvr1/Smad1 axis in lung fibroblasts. *J Biol Chem.* 2014;289:3262–3275. DOI: 10.1074/jbc.M113.541052.
43. Semlali A, et al. Regulation of epithelial cell proliferation by bronchial fibroblasts obtained from mild asthmatic subjects. *Allergy.* 2010;65:1438–1445. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02376.x.
44. Shi M, et al. Latent TGF-beta structure and activation. *Nature.* 2011;474:343–349. DOI: 10.1038/nature10152.
45. Tanaka H, et al. Role of interleukin-5 and eosinophils in allergen-induced airway remodeling in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31:62–68. DOI: 10.1165/rcmb.2003-0305OC.
46. Tatler AL, et al. Integrin alphavbeta5-mediated TGF-beta activation by airway smooth muscle cells in asthma. *J Immunol.* 2011;187:6094–6107. DOI: 10.4049/jimmunol.1003507.
47. Tenero L, et al. Effect of montelukast on markers of airway remodeling in children with asthma. *Allergy. Asthma. Proc.* 2016;37(5):77–83. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3978.
48. Wójcik-Pszczola K, et al. Pentoxifylline and its active metabolite lisofylline attenuate transforming growth factor β1-induced asthmatic bronchial fibroblast-to-myofibroblast transition. *Acta. Biochimica. Polonica.* 2016;63:437–442. DOI: 10.18388/abp.2016_1357.
49. Yamagata S, et al. Interleukin-18-deficient mice exhibit diminished chronic inflammation and airway remodelling in ovalbumin-induced asthma model. *Clin Exp Immunol.* 2008;154:295–304. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03772.x.
50. Yang YC, et al. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling. *Allergy.* 2012;67:1193–1202. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02880.x.
34. Michalik M, et al. Lovastatin-induced decrease of intracellular cholesterol level attenuates fibroblast-to-myofibroblast transition in bronchial fibroblasts derived from asthmatic patients. *Eur J Pharmacol.* 2013;704:23–32. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.02.023.
35. Minshall EM, et al. Eosinophil-associated TGF-beta1 mRNA expression and airways fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1997;17:326–333.
36. Neveen H, et al. Serum transforming growth factor -β1 (TGF-β1) in asthmatics: Association between disease control, severity and duration. *Eur Respir J.* 2015;46. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.OA1465.
37. Ojiaku CA, et al. Transforming Growth Factor β1 Function in Airway Remodeling and Hyperresponsiveness. The Missing Link? *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2017;56(4):432–442. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2016-0307TR>.
38. Pohunek P. Pediatric asthma: how significant it is for the whole life? *Paediatr Respir Rev.* 2006;7:68–69. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2006.04.171>.
39. Redington AE, et al. Co-localization of immunoreactive transforming growth factor-beta 1 and decorin in bronchial biopsies from asthmatic and normal subjects. *J Pathol.* 1998;186:410–415.
40. Sakagami T, et al. Cluster analysis identifies characteristic phenotypes of asthma with accelerated lung function decline. *Eng J Asthma.* 2014;51:113–118. DOI: 10.3109/02770903.2013.852201.
41. Schaafsma D, et al. Simvastatin inhibits TGFbeta1-induced fibronectin in human airway fibroblasts. *Respir Res.* 2011;12:113.
42. Schwartze JT, et al. Glucocorticoids recruit Tgfr3 and Smad1 to shift transforming growth factor-beta signaling from the Tgfr1/Smad2/3 axis to the Acvr1/Smad1 axis in lung fibroblasts. *J Biol Chem.* 2014;289:3262–3275. DOI: 10.1074/jbc.M113.541052.
43. Semlali A, et al. Regulation of epithelial cell proliferation by bronchial fibroblasts obtained from mild asthmatic subjects. *Allergy.* 2010;65:1438–1445. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02376.x.
44. Shi M, et al. Latent TGF-beta structure and activation. *Nature.* 2011;474:343–349. DOI: 10.1038/nature10152.
45. Tanaka H, et al. Role of interleukin-5 and eosinophils in allergen-induced airway remodeling in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31:62–68. DOI: 10.1165/rcmb.2003-0305OC.
46. Tatler AL, et al. Integrin alphavbeta5-mediated TGF-beta activation by airway smooth muscle cells in asthma. *J Immunol.* 2011;187:6094–6107. DOI: 10.4049/jimmunol.1003507.
47. Tenero L, et al. Effect of montelukast on markers of airway remodeling in children with asthma. *Allergy. Asthma. Proc.* 2016;37(5):77–83. DOI: 10.2500/aap.2016.37.3978.
48. Wójcik-Pszczola K, et al. Pentoxifylline and its active metabolite lisofylline attenuate transforming growth factor β1-induced asthmatic bronchial fibroblast-to-myofibroblast transition. *Acta. Biochimica. Polonica.* 2016;63:437–442. DOI: 10.18388/abp.2016_1357.
49. Yamagata S, et al. Interleukin-18-deficient mice exhibit diminished chronic inflammation and airway remodelling in ovalbumin-induced asthma model. *Clin Exp Immunol.* 2008;154:295–304. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2008.03772.x.
50. Yang YC, et al. Transforming growth factor-beta1 in inflammatory airway disease: a key for understanding inflammation and remodeling. *Allergy.* 2012;67:1193–1202. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2012.02880.x.

Надійшла до редакції: 09.12.2020 р.

Прийнято до друку: 01.05.2021 р.

В. В. Качковська

ORCID iD:

<https://orcid.org/0000-0002-9563-5425>

А. В. Ковчун

ORCID iD:

<https://orcid.org/0000-0002-5856-8323>

А. М. Бондаркова

ORCID iD:

<https://orcid.org/0000-0002-6748-9774>

Л. Н. Приступа

ORCID iD:

<https://orcid.org/0000-0002-6454-9831>