

Abstract

Vladyslava V. Kachkovska,
*Department of Internal Medicine
with Respiratory Medicine Center,
Sumy State University, Sumy,
Ukraine*

**MATRIX METALLOPROTEINASES AS MARKERS OF
RESPIRATORY TRACT REMODELING AND POTENTIAL
THERAPEUTIC TARGET IN PATIENTS WITH BRONCHIAL
ASTHMA**

It is evidently known that chronic inflammatory process in the bronchi of patients with bronchial asthma is associated with the emergence and progression of airway remodeling, resulting in irreversible obstruction. However, the exact mechanisms of connection between inflammation and airway remodeling are not very well understood and that is the reason for delay of development new specific targeted drugs aimed to inhibit the process of inflammation and remodeling. Therefore, our **goal** was aimed to analyze and systematize data on the role of matrix metalloproteinases in the occurrence of airway remodeling in patients with bronchial asthma and the possibility of therapeutic effects on this process.

Materials and methods: search for information on the role and mechanisms of influence of matrix metalloproteinases on airway remodeling processes in patients with bronchial asthma and the possibility of its pharmacological correction in electronic databases such as PubMed and Google Scholar over the past 25 years.

Results. Matrix metalloproteinase-9 and tissue proteinase-1 inhibitor have been shown to play the most important role in airway remodeling in the presence of bronchial asthma, supported by numerous experimental and clinical studies. Much attention is paid to the comparison of these indicators in bronchoalveolar lavage, induced sputum and blood on the background of exacerbation and in the presence of a stable course of the disease. The analysis of their content depending on the severity of the course, dysfunction of external respiration and the degree of reversibility of bronchial obstruction. Studies of the possibility of drug effects on the content of remodeling markers have shown low clinical efficacy. The results are contradictory, but most of them prove the important role of matrix metalloproteinase-9, tissue protease inhibitor-1 and their relationship in the occurrence and progression of airway remodeling and, consequently, the severity of the disease, which dictates the need to develop new additional treatments.

Key words: bronchial asthma, airway remodeling, matrix metalloproteinases, tissue proteinase inhibitor-1.

Corresponding author: Vladyslava V. Kachkovska, Department of Internal Medicine with Respiratory Medicine Center, Sumy State University, Sumy, Ukraine
vlady_dytko@ukr.net

Резюме

Владислава В. Качковська,
Кафедра внутрішньої медицини
з центром респіраторної медицини,
Сумський державний
університет, м. Суми, Україна

**МАТРИКСНІ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ ЯК МАРКЕРИ
РЕМОДЕЛЮВАННЯ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ І
ПОТЕНЦІЙНА ТЕРАПЕВТИЧНА МІШЕНЬ У ХВОРИХ НА
БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ**

Відомо, що хронічний запальний процес у бронхах хворих на бронхіальну астму асоційований із виникненням та прогресуванням ремоделювання дихальних шляхів, наслідком якого є незворотна обструкція. Однак механізми зв'язку запаленням і ремоделюванням дихальних шляхів є недостатньо зрозумілими, що перешкоджає створенню конкретних ліків-кандидатів, орієнтованих на його гальмування. Тому нашою метою був аналіз та систематизація даних щодо ролі матриксних металопротеїназ у виникненні ремоделювання дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму та можливостей терапевтичного впливу на даний процес.

Матеріали та методи: пошук інформації щодо ролі та механізмів впливу матриксних металопротеїназ на процеси ремоделювання дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму та можливостей його фармакологічної корекції в електронних базах даних, таких як PubMed та Google Scholar, за останні 25 років.

Результати. Встановлено, що за наявності бронхіальної астми найбільш важливу роль у ремоделюванні дихальних шляхів відіграють матриксна металопротеїназа-9 та тканинний інгібітор протеїназ-1, що доведено чисельними експериментальними та клінічними дослідженнями. Велика увага надається порівнянню даних показників у бронхоальвеолярних змивах, індукованому мокротинні, крові на фоні загострення та за наявності стабільного перебігу захворювання. Проведений аналіз їх вмісту залежно від тяжкості перебігу, порушення функції зовнішнього дихання та ступеня зворотності бронхіальної обструкції. Дослідження можливостей медикаментозного впливу на вміст маркерів ремоделювання показали низьку клінічну ефективність. Отримані результати демонструють суперечливий характер, проте більшість із них доводить важливу роль матриксної металопротеїнази-9, тканинного інгібітора протеїназ-1 та їх співвідношення у виникненні та прогресуванні ремоделювання дихальних шляхів і, відповідно, тяжкості перебігу захворювання, що диктує необхідність розробки нових додаткових методів лікування.

Ключові слова: бронхіальна астма, ремоделювання дихальних шляхів, матриксні металопротеїнази, тканинний інгібітор протеїназ-1.

Автор, відповідальний за листування: Владислава В. Качковська, кафедра внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини, Сумський державний університет, м. Суми, Україна
vlady_dytko@ukr.net

How to cite/ Як цитувати статтю: Kachkovska VV. [Matrix metalloproteinases as markers of respiratory tract remodeling and potential therapeutic target in patients with bronchial asthma]. *EUMJ*. 2021;9(2):174-188
DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9\(2\):174-188](https://doi.org/10.21272/eumj.2021;9(2):174-188)

Introduction/Вступ

Бронхіальна астма (БА) є хронічним запальним захворюванням дихальних шляхів (ДШ),

при якому алерген-індуковане пошкодження й імунні реакції стимулюють запалення, гіперреактивність і ремоделювання дихальних шляхів (ДШ), наслідком якого є незворотна обструкція

[1, 2, 3]. Однак зв'язок між ремоделюванням ДШ і запаленням є недостатньо зрозумілим, що перешкоджає створенню конкретних ліків-кандидатів, орієнтованих на його гальмування.

Тому нашою метою був аналіз та систематизація даних щодо ролі матриксних металопротеїназ (ММП) у виникненні ремоделювання ДШ у хворих на БА та можливостей терапевтичного впливу на даний процес.

Матеріали та методи: автори провели пошук інформації щодо ролі та механізмів впливу ММП на процеси ремоделювання ДШ у хворих на БА та можливостей його фармакологічної корекції в електронних базах даних, таких як PubMed та Google Scholar, за останні 25 років за такими ключовими термінами, як БА, ремоделювання ДШ, ММП, тканинний інгібітор протеїназ.

Результати та їх обговорення. Запальний процес, що розвивається при БА під впливом специфічних і неспецифічних факторів, викликає функціональні та морфологічні зміни в усіх структурах бронхів – ремоделювання ДШ [4, 5]. При цьому, на тлі змін метаболізму сполучної тканини, порушень процесів диференціювання, міграції, розвитку і дозрівання структурних клітин відбувається пошкодження і десквамація епітеліальних клітин, дезорганізація і склерозування субепітеліальної частини базальної мембрани, гіпертрофія гладеньких м'язів, інфільтрація просвіту і стінки бронхів еозинофілами, опастисими клітинами і Т-лімфоцитами; посилене утворення нових судин, що супроводжується гіперплазією і метаплазією келихоподібних епітеліальних клітин слизова гіперсекреція, збільшення підслизових залоз, проліферація фіброblastів, трансформація фіброblastів в міофіброblastи, що призводить до субепітеліального відкладення колагену [6] і, як наслідок, ремоделювання стінки бронхів і незворотної обструкції ДШ [1, 2, 3, 7, 8, 9]. Ці структурні зміни ДШ, як вважають, є результатом повторного гострого запалення, яке визнано клінічно як загострення, однак взаємозв'язок між ремоделюванням ДШ і запаленням є недостатньо зрозумілим [10].

Недавні дослідження показали, що епізоди гострого запалення при БА сприяють ремоделюванню ДШ шляхом зміни гомеостазу компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) [3]. Так, субепітеліальний фіброз виникає під дією фіброгенних медіаторів, зокрема пептидів (ендотеліну-1 і ендотеліну-3), Th-2-цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-13), факторів росту, гістаміну, тромбіну, триптази, внаслідок накопичення в ретикуляр-

ній пластині фрагментів ЕЦМ – різних видів колагену, фібронектину, тенасцину [11, 12]. Оскільки Th-2-цитокін-домінуючий еозинофільний запальний механізм не може повністю пояснити прогресуючий субепітеліальний фіброз і структурні зміни в ЕЦМ, велика увага приділяється вивченню матриксних металопротеїназ (ММП) та їх інгібіторів. Встановлено, що за наявності БА найбільш важливими маркерами ремоделювання є ММП-9 і тканинний інгібітор протеїназ (ТІМП)-1, а дисбаланс між ММП-9 і ТІМП-1 пояснює його прогресування у ДШ [3, 13, 14, 15, 16].

ММП і ТІМП-1 залучені в патогенез БА через їх вплив на функцію і міграцію запальних клітин, а також – на відкладення ЕЦМ і його деградацію. ТІМП інактивує ММП шляхом зв'язування їх в співвідношенні 1:1. Таким чином, збільшення в молярному співвідношенні ММП/ТІМП може сприяти ушкодженню тканин, у той час, як зворотні зміни передбачають розвиток ремоделювання ДШ у хворих на БА [17]. Підвищений вміст ТІМП-1 у хворих на БА, з одного боку, може являти собою ендogenous захисний механізм для гальмування протеолітичної активності ММП в паренхімі легень, а, з іншого, надлишок ТІМП-1 може призвести до фіброзу ДШ [18]. Експресія ММП-9 посилюється під час спонтанних загострень або у відповідь на місцеве потрапляння алергену у ДШ, а після розрешення гострого запалення рівні ММП-9 повертаються до норми [17, 18]. ММП-9 активує з інтактною формою TGF- β , який збільшує синтез білків ЕЦМ, зокрема, фібронектину, колагену I, III типів, а також – протеогліканів, і знижує синтез протеїназ [19].

ММП представляють собою сімейство цинк-залежних ендopeптидаз, які відіграють ключову роль у фізіологічних [20] і хвороботворних процесах, таких як запалення [21] і фіброз [22]. ММП секретуються запальними клітинами, такими як макрофаги ДШ у хворих на БА, лейкоцити, еозинофіли і структурні елементи – фіброblastи, епітеліальні клітини, клітини гладеньких м'язів. Нейтрофіли здатні секретувати ММП-9, яка у подальшому зв'язується з поверхневими утвореннями нейтрофілів, що робить її недоступною для ТІМП. Експресія і активність ММП регулюється на транскрипційному і посттрансляційному рівнях, а також їх ендogenous інгібіторами. Інгібування ММП-9 може бути неспецифічним, що здійснюється α_2 -макроглобуліном, і специфічним – під впливом ТІМП-

1, який експресується на слизовій оболонці ДШ різними клітинними популяціями, та активізується цитокінами (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-8) і факторами росту [23].

Проведені чисельні експериментальні дослідження щодо вивчення ймовірності зв'язку між стимулами, що запускають запалення ДШ і подальший його перехід в ремоделювання, та чи зазначені стимули здатні незалежно один від одного викликати як запалення, так і ремоделювання ДШ. Так, овальбумін-індуковане запалення ДШ в ММП-9-дефіцитних мишей супроводжувалось зменшенням перибронхіального запалення, числа лімфоцитів, секреції ІЛ-13 в бронхоальвеолярному лаважі (БАЛ) [24], а в ТІМП-1-дефіцитних мишей – посиленням перибронхіального запалення і експресії цитокінів II типу, що асоціювало із підвищеною активністю ММП-9 в легенях [25]. Це дозволило припустити, що ТІМП-1 регулює алерген-індуковане запалення при БА шляхом пригнічення активності ММП-9. На противагу цьому, подальше дослідження у ММП-9-дефіцитних мишей за допомогою аналогічної моделі гострого впливу овальбуміну продемонструвало значне збільшення у ДШ еозинофілів, лімфоцитів, макрофагів, а також секреції цитокінів II типу і еотаксину в БАЛ і легеневій тканині, а також – посилення перибронхіального запалення порівняно з диким типом. Крім збільшення експресії ММП-9, показано зниження кількості еозинофілів у БАЛ поряд із збільшенням запальних клітин і цитокінів II типу в легеневій тканині ММП-9-дефіцитних мишей [26, 27]. В легеневій тканині овальбумін-стимульованих морських свинок встановлено збільшення ММП-9, а також – колагену і еластичних волокон порівняно із тими, у яких використовували фізіологічний розчин, але під впливом 1400W специфічного інгібітора індукції синтази оксиду азоту зменшувались рівні ММП-9, ТІМП-1 і TGF- β 1 в судинній стінці ДШ [28]. Взяті разом, ці дослідження, хоча і дещо суперечливі, але показують, що ММП-9 є ключовим медіатором при алергічних захворюваннях і може сприяти запаленню або за допомогою модуляції продукції цитокінів II типу, або через регулювання лейкоцитарної інфільтрації тканин ДШ.

Запальний процес, що лежать в основі БА, пов'язаний зі складною взаємодією клітин, медіаторів, що призводить до ремоделювання ДШ, яке тісно пов'язане із тяжкістю захворювання. Гостре запалення, яке виникає при БА, визнача-

ється як раптове виникнення симптомів за рахунок бронхоконстрикції та збільшення гіперреактивності ДШ, а довготермінові загострення та хронічне запалення сприяють розвитку ремоделювання ДШ, і, відповідно, – незворотній обструкції [29, 30, 31, 32]. Дослідження, що базувались на повторних антигенних впливах, які провокували епізоди гострого запалення, сприяли ремоделюванню ДШ в мишачій моделі БА [33] шляхом зміни гомеостазу ЕЦМ. У цьому контексті важливим є те, що ММП-9 індукує міграцію запальних клітин в місця запалення.

Ремоделювання ДШ клінічно визначається як персистуюча бронхіальна обструкція, яка зберігається, незважаючи на агресивну протизапальну терапію та призводить до гіперчутливості ДШ та зниження функції легень [11, 12]. Дегенерація базальної мембрани ММП-9 й іншими протеїназами може мати місце в ранній фазі загострення БА [34]. Висока експресія ТІМП-1 викликає відкладення ЕЦМ і потовщення базальної мембрани за рахунок пригнічення його деградації. Ці зміни є у хворих на легку БА, але мають тенденцію до прогресування паралельно із збільшенням тяжкості захворювання [35].

При БА порушення співвідношення ММП-9/ТІМП-1 сприяють зміні ЕЦМ, епітелію, припливу прозапальних клітин, ангиогенезу [14, 15]. Результати багатьох досліджень повідомляють, що сироваткові рівні ММП-9, ТІМП-1 і співвідношення ММП-9/ТІМП-1 були значно вищими у хворих на БА порівняно з контролем [11, 12, 18, 24].

Дослідження M. Farres (2012) показало також збільшення співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у хворих на БА, що підтверджує результати попередніх досліджень, які довели, що високе співвідношення ММП-9/ТІМП-1 призводить до переваги запалення над фіброзом [24]. Крім того, результати ще одного дослідження показали навпаки низьке співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у хворих на БА з поганою відповіддю на стероїди із-за надмірного фіброзу [34]. Збільшення концентрації ТІМП-1 при БА може являти собою ендogenous захисний механізм гальмування протеолітичної активності ММП в паренхімі легень та бути результатом впливу прозапальних медіаторів, зокрема TGF- β .

У дослідженні D. Figen (2007) рівень сироваткової ММП-9 у хворих на стабільну БА був вищий, ніж у контролі, що дозволило запропонувати автору розглядати ММП-9 як неінвазивний маркер запалення та ремоделювання ДШ

[36]. Інші дослідження також демонструють підвищення сироваткових рівнів ММП-9 у хворих на БА порівняно із здоровими [12, 36, 37]. Так, середній рівень ММП-9 у сироватці крові дітей з БА ($136,53 \pm 29,96$ нг/мл) був вищим, ніж у здорових контрольної групи ($45,08 \pm 12,53$ нг/мл; $p < 0,05$). Рівні TGF- β у хворих на atopічну та неatopічну БА та у здорових ($38,8 \pm 13,8$; $39,7 \pm 13,7$; $37,7 \pm 15,6$ пг/мл, відповідно), TIMP-1 ($98,5 \pm 30,5$; $100,6 \pm 32,6$; $88,8 \pm 11,4$ нг/мл) статистично не відрізнялись. Рівень сироваткової ММП-9 у дітей хворих на atopічну ($373,8 \pm 239,5$ нг/мл) та неatopічну БА ($378,7 \pm 217,8$ нг/мл) був вищим, ніж у здорових ($209,6 \pm 103,2$) ($p = 0,01$; $p = 0,01$) [36]. Ці дані свідчать про збільшення в сироватці крові вмісту ММП-9 та тенденцію до підвищення TIMP-1, навіть, за наявності стабільного перебігу БА. Проте, інші повідомили, що рівень TIMP-1 істотно не змінювався порівняно з контролем [37, 38].

У дослідженні Chung H. і ін. виявлено, що ММП-9 сироватки крові у дітей з персистуючою БА була вищою, ніж у дітей, які мали вперше діагностовану БА [39]. Було встановлено, що тривалість БА була пов'язана зі зниженням функції легенів, збільшенням гіперчутливості ДШ і симптомів БА, а також – із використанням більшої кількості ліків, що може бути пов'язане із ремоделюванням ДШ [40]. Результати інших досліджень показали, що сироваткові рівні ММП-9, TIMP-1 і ММП-9/TIMP-1 були значно вищими у пацієнтів з неконтрольованою БА, ніж у пацієнтів з контрольованою БА. Повідомлялося, що рівень сироваткового ММП-9 був збільшений під час загострення і після алергенного впливу, а знижувався під впливом ГК [17, 18]. Аналогічно концентрація ММП-9 у сироватці та у мокротинні була збільшена у пацієнтів із загостренням порівняно із пацієнтами зі стабільною БА, що може бути пов'язано із посиленням запалення ДШ. Таким чином, циркулюючі рівні ММП-9 можуть відображати рівень ММП-9 в ДШ і у цьому контексті ММП-9 може бути потенційною мішенню для лікування загострення БА. Не було встановлено жодних відмінностей в концентрації TIMP-1, що дозволило передбачити, що основну роль в патофізіології загострень відіграє ММП-9 [29]. Дисбаланс між ММП і TIMP присутній при загостренні БА або після впливу алергену та пов'язаний із надлишком ММП-9, що зумовлює високе співвідношення ММП-9/TIMP-1. Було висловлено припущення, що гіперпродукція ММП-9 і TIMP-1

при гострій БА може сприяти ремоделюванню ДШ і тканин, оскільки продукція TIMP-1 не може бути пригніченою ГК [33, 41, 42]. Так, у наступному дослідженні встановлено, що рівні ММП-9, TIMP-1 і співвідношення ММП-9/TIMP-1 були вищими у хворих із стабільною БА та із загостренням БА порівняно з контролем ($p < 0,001$). При загостренні ММП-9 і ММП-9/TIMP-1 були значно збільшені, але TIMP-1 істотно не відрізнявся у хворих із загостренням та стабільною БА [18]. Активність ММП-9 була вищою у пацієнтів із тяжкою БА та БА із гіперсекрецією слизу порівняно із неастматичними суб'єктами ($p = 0,05$ і $p = 0,01$), аналогічно і активність TIMP-1 ($p = 0,001$ і $p = 0,0009$). Активність ММП-9 зростала від неастматичних суб'єктів до хворих із гіперсекрецією слизу ($r = 0,58$; $p = 0,0009$), проте зв'язку між OFV₁, ММП-9 та ММП-9/TIMP-1 не було. Тяжка БА і БА із гіперпродукцією слизу були пов'язані з вищою активністю ММП-9 [43]. Зв'язок посилення запалення ДШ при БА із підвищеною експресією ММП доведено і в інших дослідженнях [41].

Таким чином, сироваткові рівні ММП-9, TIMP-1 і ММП-9/TIMP-1 збільшені у хворих на БА та пов'язані зі збільшенням її тяжкості, загостренням, тривалістю хвороби і з параметрами функції легень, що на думку Hassan NA (2015) дозволяє розглядати їх в якості неінвазивних маркерів ремоделювання ДШ [44]. Результати проведеного автором дослідження показують, що сироваткові рівні ММП-9, TIMP-1 і ММП-9/TIMP-1 у хворих на БА (1181 ± 394 ; 569 ± 126 і $2,04 \pm 0,32$ відповідно) були вищими, ніж у контрольній групі (538 ± 155 ; 345 ± 71 і $1,56 \pm 0,35$; $p < 0,001$). Крім того, у хворих на неконтрольовану БА рееструвались вищі рівні сироваткової ММП-9, TIMP-1 і ММП-9/TIMP-1 у сироватці крові (1425 ± 309 ; 635 ± 88 ; $2,23 \pm 0,28$) порівняно з контрольованою БА (853 ± 219 ; 480 ± 114 ; $1,78 \pm 0,15$, відповідно; $p < 0,001$). Показано, що рівні сироваткової концентрації ММП-9, TIMP-1 і співвідношення ММП-9/TIMP-1 у хворих на тяжку БА (1323 ± 367 нг/мл; 643 ± 81 нг/мл; $2,15 \pm 0,32$) були вищими, ніж у пацієнтів із помірною (1229 ± 330 нг/мл; 568 ± 107 нг/мл; $2,03 \pm 0,32$) ($p < 0,001$; $p < 0,001$ і $p < 0,027$, відповідно) та легкою БА (800 ± 318 нг/мл; 418 ± 97 нг/мл; $1,86 \pm 0,28$) ($p < 0,001$ всі). Що стосується тривалості захворювання, то сироваткові рівні ММП-9 і TIMP-1 у пацієнтів із тривалістю захворювання

> 5 років були (1346 ± 363 нг/мл; 641 ± 82 нг/мл) вищими, ніж у пацієнтів з тривалістю захворювання < 5 років (1016 ± 356 нг/мл; 497 ± 121) ($p < 0,001$ всі). Встановлено позитивну кореляцію між ММП-9 та ТІМП-1 ($r = 0,934$; $p < 0,001$) [44].

У дослідженні Belleguic та співавт. встановлено підвищення рівнів ММП-9 і співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у плазмі крові хворих на тяжку БА під час загострення за відсутності змін з боку ТІМП-1 [45]. Встановлено вірогідне збільшення циркулюючого рівня ММП-9 у пацієнтів із загостренням БА порівняно з пацієнтами із стабільною БА ($202,9 \pm 22,0$ та $107,7 \pm 9,9$ нг/мл; $p = 0,0003$) та відсутність відмінностей в рівнях ТІМП-1 ($285,0 \pm 16,7$; $321,7 \pm 15,2$ нг/мл; $p = 0,969$). Вміст ММП-9 під час загострення БА був вищим, ніж під час одужання ($269,6 \pm 31,7$ проти $170,4 \pm 12,6$ нг/мл; $p = 0,0099$) [29]. Підвищення ММП-9 може бути пов'язане з посиленням запалення та ремоделюванням ДШ у пацієнтів з БА [30], що може спричинити незворотну бронхіальну обструкцію. Інтенсивність запалення пов'язана зі ступенем ремоделювання ДШ і з тяжкістю захворювання [46]. Низкою досліджень показано, що нейтрофіли продукують ММП-9 і зв'язані із тяжкими формами БА. Зокрема, нейтрофіли асоційовані із неалергічною і резистентною до стероїдів БА [47, 48, 49].

Дослідження ММП та ТІМП-1 у біоптатах продемонстрували, що експресія мРНК ММП-9 була збільшена у хворих на БА порівняно із здоровими особами. У пацієнтів із БА встановлено більше відкладення колагену III ($p < 0,01$) та V типів ($p < 0,01$), тенасцину ($p < 0,01$) в базальній мембрані, ніж у контрольних суб'єктів, а експресія ММП-9 у підслизовій, ММП-9/ТІМП-1 були вищими у суб'єктів, які страждають на БА, ніж у контрольній групі (кожен $p < 0,001$). Значні кореляції були виявлені між числом міофібробластів і товщиною колагену III ($r = 0,70$; $p < 0,001$), V типів ($r = 0,67$; $p < 0,001$), тенасцину ($r = 0,58$; $p < 0,01$) у пацієнтів, які страждають на БА. З іншого боку, кількість еозинофілів корелювала зі ступенем експресії у слизовій ММП-9 ($r = 0,43$; $p < 0,05$) і ТІМП-1 ($r = 0,69$; $p < 0,001$). У пацієнтів із БА була зворотна кореляція між субепітеліальним фіброзом і ОФВ₁ (III типом колагену, $r = -0,89$; $p < 0,001$; V типом колагену, $r = -0,90$; $p < 0,001$; тенасцином, $r = -0,88$; $p < 0,001$), а також гіперчутливістю ДШ (тип III, колаген, $r = -0,59$; $p < 0,01$; V типом колагену, $r = -0,47$; $p < 0,05$; тена-

сцином, $r = -0,48$; $p < 0,05$) [50]. Результати даного дослідження свідчать про те, що вміст колагену III та V типів і тенасцину в базальній мембрані у пацієнтів із БА пов'язаний з підвищеною експресією ММП-9, яка може бути пов'язана із еозинофілами, а також про зв'язок ремоделювання ДШ із обструкцією та ГРБ.

У хворих на БА відмічено підвищення рівня альбуміну на тлі зростання вмісту ММП-9, що дозволяє констатувати її участь у посиленні бронхіальної проникності [41]. Встановлено також значне збільшення числа судин ($p < 0,01$) і % васкуляризації ($p < 0,001$) в підслизовій оболонці у хворих на БА порівняно з контрольною групою, яка є відмінною рисою ремоделювання ДШ. Встановлено кореляцію між % васкуляризації і товщиною колагену III типу ($r = 0,90$; $p < 0,001$) [51]. Крім того, було виявлено, що концентрація ММП-9 і ТІМП-1, а також співвідношення ММП-9/ТІМП-1 були збільшені і в мокротинні хворих на БА та пов'язані з обструкцією повітряного потоку [18, 37, 52]. У дітей, що страждають на персистуючу алергічну БА, були значно вищими рівні ММП-9 у конденсаті видихуваного повітря (КВП) порівняно з інтермітуючою БА та контролем, і в обох груп із БА був вищим, ніж у групі контролю. Встановлено також обернену кореляцію між вмістом ММП-9 та ОФВ₁ і ПШВ у дітей, позитивну – із вмістом IL-4 і IL-10 в КВП [53].

Встановлено, що рівні сироваткової ММП-9 і співвідношення ММП-9/ТІМП-1 обернено пропорційно корелюють з товщиною стінки ДШ, ММП-9/ТІМП-1 корелювало позитивно з постбронхолітичними ОФВ₁ та ПШВ, а ТІМП-1 – позитивно з товщиною стінки [42]. Це було пояснено абсолютним збільшенням ТІМП-1 чи його відносним надлишком над ММП-9 (зниженням ММП-9/ТІМП-1) у ДШ хворих на БА, що може бути пов'язане з ущільненням стінок ДШ.

Сучасні дані свідчать про те, що ММП-9 опосередковує декілька важливих шляхів, відповідальних за загострення БА – бронхіальну обструкцію, збільшення судинної проникності, гіперреактивності ДШ і фіброзування тканин. Встановлено, що активність ММП-9 збільшувалась у біоптатах бронхів, мокротинні, БАЛ і КВП пацієнтів із БА [29, 38, 54]. Дослідження з використанням мишачої моделі алергічного захворювання ДШ для визначення впливу інгаляційного алергену на секрецію ММП-9 в ДШ і зв'язку цього ефекту із накопиченням еозинофілів в БАЛ показало, що введення рекомбінант-

ного ТІМП-2 до дії алергену значно зменшувало кількість запальних клітин в БАЛ, числа еозинофілів в просвіті і стінці ДШ, а також – деградацію ІV типу колагену й інших ультраструктурних ефектів пошкодження базальної мембрани. Це дозволило передбачити, що ММП-9 і ММП-2 є важливими медіаторами еозинофільної інфільтрації в стінці ДШ при БА [55]. Schwingshackl і співавт. (1999) доповнили ці дослідження тим, що додавання TNF- α до периферичних еозинофілів крові, культивованих від хворих на atopічну БА, стимулювало підвищення ММП-9 на 95 % порівняно з базовим рівнем. Всупереч цим даним, виявлено відсутність суттєвої кореляції між ММП-9, ТІМП-1, ММП-9/ТІМП-1 і IgE, що не узгоджується з попередніми дослідженнями, які передбачали, що IgE-тригерні реакції на інгаляційні алергени призводять до алергічного запалення і вивільнення ММП-9 [24]. Крім того, Cataldo D.D. і ін. показали, що активність ММП-9 в мокротинні була значно збільшена у пацієнтів з алергічною БА після впливу алергену кліща домашнього пилу, рівень ТІМП-1 істотно не змінювався, а зміна ОФВ₁ та відсоток нейтрофілів були пов'язані з активністю ММП-9. Ця ж група дослідників повідомила, що експресія мРНК ММП-9 в клітинах мокротиння не була змінена у хворих на легку БА порівняно з контрольною групою [24]. Відсутність зв'язку вмісту ММП-9 з IgE в дослідженні M. Farres (2012), може бути поясненим тим, що загострення є мультифакторними.

Вміст ММП-9 і співвідношення ММП-9/ТІМП-1 в мокротинні хворих на легку алергічну БА збільшувались через 6 і 24 годин після провокації алергеном порівняно з вихідним рівнем і були пов'язані з числом нейтрофілів та еозинофілів. Водночас, концентрація ММП-9 в мокротинні позитивно корелювала зі зміною ОФВ₁ [37]. Крім того, дослідження, проведені Kelly EA і ін. [41] і Mattos W і співавт [38] показали, що секреція ММП-9 в ДШ значно збільшилася через 24-48 годин після впливу алергену у хворих на алергічну БА порівняно з сольовими інгаляціями. Крім того, Varbaro M.P. і ін. (2014) в індукованому мокротинні виявили, що ММП-9 була значно збільшена у хворих на тяжку БА порівняно з легкою та середньої важкості, а найбільші концентрації ММП-9 були у хворих на тяжку алергічну БА, які мали нейтрофільний тип запалення. Значні й позитивні асоціації між ММП-9 в КВП і відсотком нейтрофілів в мокротинні і оксидом азоту пояснюють

роль ММП-9 у запаленні ДШ [56]. Ці дослідження показують, що концентрація ММП-9 в індукованому мокротинні і КВП може пояснити зв'язок запалення і ремоделювання ДШ у хворих на алергічну БА. Вміст ММП-9 і ТІМП-1 в БАЛ був вищим у хворих на БА, ніж у осіб без БА [54] та збільшувався після дії алергену в мокротинні хворих на алергічну БА порівняно з контрольною групою [57]. Активність і секреція ММП-9 в БАЛ були значно збільшені у пацієнтів з тяжкою БА порівняно з БА легкої та середньої тяжкості і здоровими особами [43]. Крім того, показано, що ММП-9 і ММП-9/ТІМП-1 були значно підвищені в БАЛ хворих на нічну БА порівняно із хворими без нічних симптомів, а також достовірно корелювали із зниженням ОФВ₁ в нічний час. Таким чином, секреція ММП-9 запальними клітинами пов'язує запалення ДШ та їх ремоделювання при алергічній БА. Підтвердженням цьому є ще результати кількох досліджень, які показали, що ММП-9, ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1 були значно вищими у хворих з тяжкою і середньої тяжкості БА, ніж з легкою формою захворювання. Це підтверджує те, що сироваткові рівні ММП-9 і ТІМП-1 значно зростають зі збільшенням тяжкості захворювання у пацієнтів, які страждають на БА, і, що рівні ММП-9 в сироватці крові тяжких хворих були також підвищені порівняно з хворими на БА із легким перебігом [29, 45].

Рівні ММП-9 в мокротинні у пацієнтів з тяжкими формами БА, особливо з незворотною обструкцією ДШ, були вищими порівняно із здоровими особами та пацієнтами з легкою БА. Однак, ніяких істотних відмінностей не спостерігалось між здоровими і хворими на легку БА. Крім того, ММП-9/ТІМП-1 в мокротинні хворих на тяжку БА під час загострення було вищим, ніж в інших групах. Ці дані можуть опосередковано вказувати на причетність ММП-9 до процесів ремоделювання ДШ у пацієнтів із тяжкою БА, які мають незворотну бронхіальну обструкцію. Таким чином, вимірювання рівня ММП-9 може бути запропоноване як один із методів визначення тяжкості захворювання [38]. Zhang L. і ін. виявили, що базовий рівень ММП-9 в мокротинні хворих на БА з незворотною обструкцією ДШ (ОФВ₁ зростав < 15 % після інгаляції альбутеролу) був значно збільшений порівняно з пацієнтами з оборотною обструкцією ДШ та пацієнтами, які не мали обструктивних порушень, і здоровими [12]. Дослідження впливу інгаляції алергену на рівні

ММП-9 і ТІМП-1 в індукованому мокротинні у хворих на алергічну БА показало, що рівні ММП-9, але не ТІМП-1, підвищувались після інгаляції алергену в мокротинні хворих на алергічну БА. Це збільшення протеази може привести до короткочасного дисбалансу між ММП-9 і ТІМП-1 і протеолітичної деградації ЕЦМ [24]. Окрім того, дослідження у дітей дошкільного віку з atopією показали, що рівні ММП-9 в БАЛ були значно збільшені порівняно зі здоровими і концентрація ММП-9 позитивно корелювала з кількістю нейтрофілів у БАЛ. Як підтвердження попередніх даних, інше дослідження показало, що рівні ММП-9 та її активності, а також ММП-9/ТІМП-1 були значно знижені в БАЛ, забраних у atopічних дітей з БА порівняно з неатопічними здоровими дітьми і, що рівні ММП-9 були пов'язані з числом нейтрофілів в БАЛ, що були знижені у хворих на atopічну БА. У дітей з контрольованою БА встановлено зниження рівня ММП-9 і ММП-9/ТІМП-1 при atopічній БА порівняно із здоровими дітьми, що може вказувати на ранній початок метаболічних розладів ЕЦМ у дітей із контрольованою БА [58].

Ремоделювання ДШ сприяє прогресуванню обмеження повітряного потоку, дисфункції легень, у результаті чого безпосередньо посилюється тяжкість перебігу БА. Отримані дані досліджень останніх років свідчать про значимість ремоделювання бронхів для несприятливого перебігу захворювання. Підвищення рівня ММП-9 у мокротинні пов'язане з падінням ОФВ₁ і з тяжкістю БА [17, 24]. Barbaño M.P. і ін. повідомили про зв'язок між рівнем ММП-9 в КВП і ОФВ₁ у хворих на тяжку БА [56], а Higashimoto Y. (2005) – про зв'язок між концентрацією ТІМП-1 в сироватці крові та ОФВ₁/ФЖЕЛ в хворих на БА [52]. Вивчення зв'язку між ФЗД і ММП-9, ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1 показало негативні кореляції із ФЖЕЛ%, ОФВ₁% і ОФВ₁/ФЖЕЛ%, а також між рівнями у сироватці ММП-9 і падінням ОФВ₁ [18]. Встановлено статистично значущу негативну кореляцію між ОФВ₁ з ММП-9 і ТІМП-1 ($r = -0,604$; $p < 0,001$ і $r = -0,742$; $p < 0,001$, відповідно) [18, 44]. У попередньому дослідженні D. H. Lim (2006) встановлено значну негативну кореляцію між ММП-9, ТІМП-1 і відношенням ММП-9/ТІМП-1 з ПШВ: більш виражена обструкція ДШ супроводжувалась вищим рівнем ММП-9 і ТІМП-1. Встановлено також обернену кореляцію між вмістом ММП-9 та ОФВ₁ і ПШВ

у дітей, позитивну – із вмістом ІЛ-4 і ІЛ-10 в КВП [53].

Дослідження в індукованому мокротинні у хворих на стабільну БА та під час загострення та у здорових в якості контролю показало, що ІgЕ в сироватці крові становив (483 ± 263 ; 759 ± 369 і $86 \pm 27,5$ IU/L), ПШВ ($79,2 \pm 7,7$; $62,6 \pm 7,5$ і $103 \pm 8,4$ %), рівень ММП-9 ($166 \pm 85,3$; 311 ± 115 і $27,4 \pm 9,3$ нг/мл), ТІМП-1 (339 ± 137 ; 381 ± 109 і $129 \pm 59,8$ нг/мл), співвідношення ММП-9/ТІМП-1 ($0,48 \pm 0,09$; $0,79 \pm 0,15$ і $0,24 \pm 0,14$). Вміст ММП-9 та ТІМП-1 збільшився у хворих на БА порівняно з контролем ($p < 0,001$). Під час загострення рівень ММП-9 і відношення ММП-9/ТІМП-1 були вірогідно вищими, але ТІМП-1 не демонстрував істотних змін порівняно із стабільним перебігом БА. Була статистично значуща негативна кореляція між ПШВ і ММП-9, ТІМП-1 і ММП-9/ТІМП-1. Результати, представлені M.Farres (2012), продемонстрували значне збільшення ММП-9, але ніяких істотних змін ТІМП-1 у хворих на БА під час загострень порівняно із хворими без загострення. Ці результати узгоджуються з іншими дослідженнями [29], які виявили, що загострення БА сприяють ремоделюванню ДШ шляхом зміни ММП-9 опосередкованого гомеостазу ЕЦМ. Таким чином, ММП-9 і ТІМП-1 відіграють важливу роль в патолофізіології загострень і ремоделюванні ДШ.

Маркери ремоделювання як потенційна терапевтична мішень

Сучасні терапевтичні рекомендації з лікування БА є низькоефективними щодо лікування хворих на БА із метою гальмування прогресування структурного ремоделювання ДШ. Орієнтація на маркери ремоделювання в якості мішені лікування є актуальною проблемою у терапії БА, оскільки складність їх впливу та взаємодій до цих пір перешкоджає створенню конкретних ліків-кандидатів, орієнтованих на гальмування їх активності [59].

БА має варіабельну клінічну відповідь на глюкокортикоїди (ГК), оскільки вони швидше діють на запалення, ніж на ремоделювання тканин, а наявність вже бронхіальних структурних змін може пояснити їх обмежену клінічну відповідь. Проте низкою досліджень показано, що ГК впливають як на запальні процеси, так і на процеси ремоделювання ДШ при БА, хоча їх вплив на ЕЦМ, ММП та ТІМП мало виражений [60].

Низкою досліджень підтверджено, що співвідношення ММП-9/ТІМП-1 може відображати баланс між процесами запалення та ремоделю-

вання при БА. Інгаляційні ГК (іГК) є ключовим компонентом лікування БА, проте залишається до кінця незрозумілим, чи можуть вони контролювати активність і рівень ММП-9, що є важливим чинником пов'язаним із запаленням і ремоделюванням ДШ. ІГК ефективні в контролі БА, але неясно, чи вони тільки гальмують запалення, чи і захищають від прогресування ремоделювання ДШ. Деякі дослідження показали, що активність ММП-9 в ДШ посилюється алергеном, і, що іГК не впливають на це посилення [24, 38]. В експериментальних дослідженнях терапія будесонідом сприяла зменшенню концентрації ММП-9, ТІМП-1, експресії мРНК ММП-9 і ТІМП-1 у тканинах легень [61]. Дослідження впливу комбінації будесоніду і формотеролу на металопротеолітичну рівновагу і протидію виникненню фіброзу в ДШ – на продукцію протеогліканів і активність основних їх регуляторів (ММП-3, ММП-9, ММП-2 і ТІМП-1) проводилось у фібробластах легень людини, до яких добавляли протягом 24 годин TGF- β_1 (10 нг/мл) без/із будесонідом, і/або формотеролом показало, що поєднання будесоніду/формотеролу протидіяло зростанню продукції протеогліканів і ТІМП-1, активності ММП-9 і співвідношення ММП-9/ТІМП-1. Будесонід та формотерол у вигляді монотерапії досягли однакових ефектів, як поєднання будесоніду та формотеролу щодо вмісту ММП-9 і відношення ММП-9/ТІМП-1, але не мали ніякого впливу на ТІМП-1. За відсутності формотеролу, більш високі дози будесоніду знижували продукцію протеогліканів, тоді як монотерапія формотеролом не мала ніякого ефекту. Ці результати свідчать про те, що комбінація будесонід/формотерол знижує металопротеолітичну активність легневих фібробластів людини, і, що цей механізм може бути залучений в синергічне інгібування TGF- β_1 -індукованої продукції протеогліканів. Це означає, що комбінована терапія може протидіяти надлишковій продукції ЕЦМ, і, таким чином, патологічному фіброзному ремоделюванню ДШ при БА [62]. У наступному дослідженні автора встановлено позитивну кореляцію між ТІМП-1 та продукцією протеогліканів, ММП-9 із ОФВ₁, але не з продукцією проколагену та протеогліканів, погіршенням функції легень і ГРБ [63].

Для дослідження механізмів посиленого субепітеліального відкладення колагену у ДШ при БА та її чутливості до терапії комбінацією іГК і бета агоністів тривалої дії (БАТД), бронхіальні

фібробласти, отримані з біоптату пацієнтів зі стабільно легкою та помірного ступеня тяжкості БА, стимулювали *ex vivo* TGF- β_1 , інкубували протягом 24 годин із 0,4% сироватки або TGF₁ з/без будесоніду і/або БАТД формотеролу. Рівні проколагенового пептиду I і біглікану збільшувались удвічі під впливом TGF- β_1 ($p < 0,05$). Поєднання іГК і БАТД зменшувало утворення проколагенового пептиду на 58 % ($p < 0,01$) і біглікану на 36 % ($p < 0,05$), тоді як в поодиножоден препарат не впливав на їх рівні. Рівні декорину були знижені під впливом TGF- β_1 в фібробластах більшості пацієнтів. Вміст MMP і TIMP-1 не змінювався під впливом TGF- β_1 та лікування, що свідчить про те, що терапія будесонідом і формотеролом не впливає на металопротеолітичний баланс, але протидіє підвищеній продукції колагену шляхом впливу на бронхіальні фібробласти і нормалізує продукцію протеогліканів [64]. Встановлено, що пролонговані М-холінолініти та БАТД частково гальмують процеси ремоделювання ДШ в експериментальних моделях астми [65].

Застосування оральних ГК у хворих на тяжку БА показало, що Δ ОФВ₁ тісно корелював із ММП-9/ТІМП-1 у сироватці крові ($r = 0,79$; $p = 0,0006$), що дозволило зробити висновок про те, що ММП-9/ТІМП-1 може передбачати реакцію на оральні ГК. Зокрема, низьке співвідношення ММП-9/ТІМП-1 спостерігалось у пацієнтів з невеликим або відсутнім поліпшенням ОФВ₁ на фоні оральних ГК, що підтримує гіпотезу про те, що у цих пацієнтів бронхіальний фіброгенез переважає над запаленням [66]. У наступному дослідженні ефективності оральних ГК показано покращання ОФВ₁ у стероїдчутливих хворих ($62,0 \pm 10,9$ % до $79,4 \pm 11,3$ %, $p < 0,001$), але не в стероїдрезистентних хворих на БА ($66,9 \pm 10,0$ % до $65,9 \pm 12,1$ %). Бронхолітична реакція була значно більшою в стероїдчутливих, ніж в групі стероїдрезистентних (Δ %, $33,5\% \pm 22,5\%$ проти $15,2\% \pm 7,9\%$, $p = 0,001$). Ніякої різниці в кількості ММП-9 у БАЛ не знайдено в обох групах. Рівні ТІМП-1 були значно меншими у БАЛ пацієнтів із стероїдрезистентною БА порівняно із стероїдчутливими ($921,9 \pm 313,4$ проти $2267,0 \pm 456,8$ пг/мл, $p < 0,05$), що призводило до значно більш високого співвідношення ММП-9/ТІМП-1 у БАЛ пацієнтів із стероїдрезистентною БА ($0,24 \pm 0,04$ проти $0,11 \pm 0,03$, $p < 0,01$). І, нарешті, лікування оральними ГК індукувало мРНК ТІМП-1 в клітинах БАЛ пацієнтів із стероїдчутливою БА ($p < 0,01$), але не в кліти-

нах у пацієнтів із стероїдрезистентною БА. Зворотність бронхіальної обструкції порушується у хворих на стероїдрезистентну БА і пов'язана зі зрушенням співвідношення ММП-9/ТІМП-1, викликаного нездатністю стероїдів підвищувати продукцію ТІМП-1 [67].

Дослідження експресії ММП-8 і ТІМП-1 у тканинах ДШ та в індукованому мокротинні у здорових дітей ($n = 27$) і у дітей з вперше діагностованою БА з легкими ($n = 20$) або помірної тяжкості симптомами ($n = 19$) до і після 6 місяців лікування іГК (будесонід) показало вищий початковий рівень ММП-8 у дітей з БА з помірними симптомами, нижчий ТІМП-1 та вище ММП-8/ТІМП-1 в обох групах дітей з БА порівняно з контролем. Інгаляційний будесонід підвищував кількість ТІМП-1-позитивних макрофагів, рівні ТІМП-1 в обох групах дітей з БА та унормовував співвідношення ММП-8/ТІМП-1, і паралельно поліпшував ОФВ₁ у дітей з помірними симптомами. Отже, інгаляційний будесонід нормалізує співвідношення ММП-8/ТІМП-1 в дітей із БА за допомогою підвищення регуляції продукції ТІМП-1 і зниження продукції ММП-8 у макрофагах ДШ, що може бути біохімічним маркером впливу на запалення ДШ і, можливо, на процес їх ремоделювання [68].

У дослідженнях, проведених Hoshino M. і співавт., іГК зменшували товщину ретикулярної базальної мембрани у поєднанні із зниженням ММП-9 у бронхіальній тканині, а також зменшували вміст ММП-9⁺ клітин у ДШ пацієнтів із БА [50, 51]. Дослідження впливу 800 мкг/добу інгаляційного беклометазону дипропіонату на експресію ММП-9 і ТІМП-1 і субепітеліальне відкладення колагену в біоптатах бронхів у пацієнтів, які страждають на БА, показало значне зниження колагену III типу ($p < 0,01$), експресії ММП-9 у підслизовій ($p < 0,01$) і збільшення експресії ТІМП-1 ($p < 0,05$) у підслизовій, а також зменшення запальних клітин і міофібробластів в слизовій оболонці ДШ. Значні кореляції були виявлені між відкладенням субепітеліального колагену III типу і експресією ММП-9 в підслизовій ($r = 0,47$; $p < 0,01$). Дані результати показують, що лікування іГК БА може зменшити субепітеліальне відкладення колагену шля-

хом пониження експресії ММП-9 і підвищення експресії ТІМП-1 [50]. Наступне дослідження Hoshino M. (2001) встановило значне збільшення числа судин ($p < 0,01$) і % васкуляризації ($p < 0,001$) в підслизовій оболонці у хворих на БА порівняно з контрольною групою, а через 6 місяців лікування іГК (беклометазону дипропіонатом 800 мкг/добу) – окрім поліпшення ОФВ₁, зменшення гіперчутливості ДШ, кількості судин і % васкуляризації в ДШ ($p < 0,05$, кожен). Крім того, зміна у % васкуляризації була обернено пропорційна з ОФВ₁ ($r = - 0,49$; $p < 0,05$) і чутливістю ДШ ($r = - 0,36$; $p < 0,05$). Ці дані свідчать про те, що іГК при БА зменшують васкуляризацію стінки бронха, товщину колагену III типу [51].

У дослідженнях Grzela K. (2015, 2016) кількості та активності ММП-9 у КВП дітей хворих на БА, які постійно отримують іГК, показано, що, незважаючи на лікування, активність ММП-9 у конденсаті була вищою, ніж у здорових. Передбачено, що іГК, хоча і забезпечують контроль симптомів і маркерів запалення, є неефективними для зниження активності ММП-9 під час загострення БА і для запобігання астма-асоційованого ремоделювання ДШ [69, 70]. У дослідженні D. Figen (2007) також не було асоціацій між сироватковими рівнями ММП-9 і тривалістю лікування та дозуванням іГК [36]. ІГК не впливали на ММП-9 і ТІМП-1 у пацієнтів з легкою БА [38]. Дослідження Тенего L. (2016) ефектів монтелукасту *in vivo* на маркери ремоделювання у дітей з легкою формою БА показало зниження рівня ТІМП-1 та еозинофілів, що підкріплює гіпотезу про те, що монтелукаст може модулювати осадження колагену в ДШ та зменшувати еозинофільне запалення ДШ [71]. Показано, що моноклональні антитіла (меполізумаб, реслізумаб, дупилумаб, тралокінумаб) лише частково обмежують ремоделювання ДШ і їх вплив потребує подальшого вивчення [72, 73, 74]. Бронхіальна термопластика значно покращує симптоми за рахунок зменшення надлишку гладеньких м'язів ДШ [75], а застосування антагоністів рецепторів кальцію пригнічує проліферацію гладеньком'язових клітин ДШ у пацієнтів із тяжкою БА [76].

Conclusions/Висновки

Таким чином, отримані результати досліджень щодо можливостей медикаментозного впливу на вміст маркерів ремоделювання носять

суперечливий характер та потребують подальшого вивчення. Тим не менше, більшість досліджень доведено, що при тяжкій БА підвищується експресія ММП, яка корелює з ступенем тяжкості захворювання, що, у свою чергу, доводить

необхідність вивчення та розробки нових додаткових методів лікування БА з метою сповільнення процесів ремоделювання бронхів. Поточні дослідження ремоделювання ДШ досягли певного прогресу, але дещо далекі від практичного застосування. Особливо актуальним є ви-

вчення процесів ремоделювання ДШ залежно від фенотипів та субфенотипів БА, зокрема, при БА, асоційованій із ожирінням, для подальшого вивчення терапевтичних можливостей впливу на сповільнення процесів ремоделювання.

References/Список літератури

- Schroeder BW, Verhaeghe C, Park SW. AGR2 is induced in asthma and promotes allergen-induced mucin overproduction. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2012;47(2):178–185. doi:10.1165/rcmb.2011-0421OC.
- Guida G, Riccio AM. Immune induction of airway remodeling. *Semin. Immunol.* 2019;46:341–346. doi: 10.1016/j.smim.2019.101346.
- Ingram JL, Huggins MJ, Church TD. Airway fibroblasts in asthma manifest an invasive phenotype. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011;183(12):1625–1632. doi: 10.1164/rccm.201009-1452OC.
- Fixman ED, Stewart A, Martin JG. Basic mechanisms of development of airway structural changes in asthma. *Eur. Respir. J.* 2007;29:379–389. doi: 10.1183/09031936.00053506.
- Boulet LP. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018;24:56–62. doi: 10.1097/MCP.0000000000000441.
- Firszt R, Francisco D, Church TD. 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.
- Shifren A, Witt C, Christie C. Mechanisms of remodeling in asthmatic airways. *J. Allergy (Cairo).* 2012;31(60):49. doi: 10.1155/2012/316049.
- Brillet PY, Debray MP, Golmard JL. Computed tomography assessment of airways throughout bronchial tree demonstrates airway narrowing in severe asthma. *Acad. Radiol.* 2015;22(6):734–742. doi: 10.1016/j.acra.2014.12.026.
- Stumm CL, Halcsik E, Landgraf RG. Lung remodeling in a mouse model of asthma involves a balance between TGF-B1 and BMP-7. *PLoS One.* 2014;9(4):56–59. doi:10.1371/journal.pone.0095959.
- Saglani S, Lloyd CM. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma. *Eur. Respir. J.* 2015;46:1796–1804. doi: 10.1183/13993003.01196-2014
- Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;128:451–462.
- Zhang YY, Xu HZ, Bao XE. Detection and Clinical Significance of a Potential Mediator of Airway Remodeling in Preschool Wheezy Children. *HK J. Paediatr. (New Series).* 2014;19:63–70.
- Ohbayashi H, Shimokata K. Matrix metalloproteinase-9 and airway remodeling in asthma. *Curr. Drug Targets.* 2005;4(2):177–181. doi: 10.2174/1568010053586246
- Polosa R, Bellinvia S, Caruso M. Weekly low-dose methotrexate for reduction of Global Initiative for Asthma Step 5 treatment in severe refractory asthma: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2014;15:492. doi: 10.1186/1745-6215-15-492
- Koloze MT. The Role Of Matrix Metalloproteinases (MMPs) And their proteolytic degradation of chemokines in the lung submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree of master of science thesis advisor: Dr. Tracey L. Bonfield Department Of Pathology Case Western Reserve University May, 2010. Retrieved from: https://etd.ohiolink.edu/apexprod/rws_etd/send_file/send?accession=case1269959847&disposition=inline.
- Chung FT, Huang HY, Lo CY. Increased ratio of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)/tissue inhibitor metalloproteinase-1 from alveolar macrophages in chronic asthma with a fast decline in FEV1 at 5-year follow-up. *J. Clin. Med.* 2019;8:14–51. <https://doi.org/10.3390/jcm8091451>.
- Castano R, Miedinger D, Maghni K. Matrix metalloproteinase-9 increases in the sputum from allergic occupational asthma patients



- after specific inhalation challenge. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2013;160:161–164. doi: 10.1159/000339737.
18. Mohamed NF, Hala M. Interplay between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in acute asthma exacerbation and airway remodeling. *Egypt. J. Chest. Dis. Tuberc.* 2012;61(3):35–39.
19. Kariyawasam HH, Pegorier S, Barkans J. Activin and transforming growth factor-beta signaling pathways are activated after allergen challenge in mild asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009;(124):454–462. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.022.
20. Rohani MG, Parks WC. Matrix remodeling by MMPs during wound repair. *Matrix. Biol.* 2015;44:113–121. doi: 10.1016/j.matbio.2015.03.002.
21. Nissinen L, Kahari VM. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014;1840(8):2571–2580. doi: 10.1016/j.bbagen.2014.03.007.
22. Giannandrea M, Parks WC. Diverse functions of matrix metalloproteinases during fibrosis. *Dis. Model. Mech.* 2014;7(2):193–203. doi: 10.1242/dmm.012062.
23. Zhang J, Dong L. Personalized treatment and biomarker for airway remodeling. *J. Thorac. Dis.* 2020;12(10):6090–6101.
24. Cataldo D, Bettiol J, Noel A. Matrix metalloproteinase-9 but not tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, increases in the sputum of allergic asthmatic patients after allergen challenge. *Chest.* 2002;122:1553–1559. doi: 10.1378/chest.122.5.1553.
25. Sands MF, Ohtake PJ, Mahajan SD. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 modulates allergic lung inflammation in murine asthma. *Clin. Immunol.* 2009;130(2):186–198. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.029
26. Corry DB, Kiss A, Song LZ. Overlapping and independent contributions of MMP2 and MMP9 to lung allergic inflammatory cell egression through decreased CC chemokines. *FASEB J.* 2004;18(9):995–997. doi: 10.1096/fj.03-1412fje.
27. Vermaelen KY, Cataldo D, Tournoy K. Matrix metalloproteinase-9-mediated dendritic cell recruitment into the airways is a critical step in a mouse model of asthma. *J Immunol.* 2014;171(2):1016–1022. doi: 10.4049/jimmunol.171.2.1016.
28. Prado CM, Yano L, Rocha G. Effects of inducible nitric oxide synthase inhibition in bronchial vascular remodeling-induced by chronic allergic pulmonary inflammation. *Exp. Lung. Res.* 2011;37(5):259–268. doi: 10.3109/01902148.2010.538289.
29. Oshita Y, Koga T, Kamimura C. Increased circulating 92 k DA matrix metalloproteinase (MMP-9) activity exacerbation of asthma. *Thorax.* 2003;58:757–760. doi: 10.1136/thorax.58.9.757.
30. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:1720–1745. doi: 10.1164/ajrccm.161.5.9903102.
31. Pavord ID, Beasley R, Agusti A. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet.* 2018;391:350–400. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30879-6.
32. Uwaezuoke SN, Ayuk AC, Eze JN. Severe bronchial asthma in children: a review of novel biomarkers used as predictors of the disease. *J. Asthma Allergy.* 2018;11:11–18. doi: 10.2147/JAA.S149577
33. Tanaka H, Masuda T, Tokuoka S. The effect of allergen-induced airway inflammation on airway remodeling in a murine model of allergic asthma. *Inflamm. Res.* 2001;50:616–624. doi: 10.1007/PL00000243
34. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G. Airway remodeling in asthma. *Chest.* 2003;123:417–422. doi: 10.1378/chest.123.3_suppl.417s
35. Wilson SJ, Rigden HM, Ward JA. The relationship between eosinophilia and airway remodelling in mild asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 2013;43:1342–1350. doi: 10.1111/cea.12156
36. 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;38:415–419.
37. Boulay ME, Prince P, Deschesnes F. Metalloproteinase-9 in induced sputum correlates with the severity of the late allergen-induced asthmatic response. *Respiration.* 2004;71:216–224. doi: 10.1159/000077418

38. Mattos W, Lim S, Russell R. 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
39. Chung H, Kimb S. Increased release of matrix metalloproteinase -9 and transforming growth factor- β 1 in the plasma of children with persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;113:195.
40. Bergeron C, Tulic MK, Hamid Q. Airway remodelling in asthma: from benchside to clinical practice. *Can. Respir. J.* 2010;17:85–93. doi: 10.1155/2010/318029
41. Kelly EA, Jarjour NN. Role of matrix metalloproteinases in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2003;9:28–33. doi: 10.1097/00063198-200301000-00005
42. Mohamed-Hussein AA, Abdel-Aziz S. Imbalance between MMP-9 and its inhibitor is associated with increased airway wall thickness in uncontrolled asthmatics, *Egypt. J. Bronchol.* 2012;6:31–35.
43. Ko FW, Diba C, Roth M. A comparison of airway and serum matrix metalloproteinase-9 activity among normal subjects, asthmatic patients, and patients with asthmatic mucus hypersecretion. *Chest*. 2005;27(6):1919–1927. doi: 10.1378/chest.127.6.1919
44. Mohamed HO. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) as non-invasive biomarkers of remodelling in asthma. *J. Pulm. Respir. Med.* 2015;5:266. doi: 10.4172/2161-105X.1000266
45. Belleguic C, Corbel M, Germain N. Increased release of matrix metalloproteinase-9 in the plasma of acute severe asthmatic patients. *Clin. Exp. Allergy.* 2002;32(2):217–223. doi: 10.1046/j.1365-2222.2002.01219.x
46. Louis R, Lau LC, Bron AO. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000;161:9–16. doi: 10.1164/ajrccm.161.1.9802048
47. Cundall M, Sun Y, Miranda C. Neutrophil-derived matrix metalloproteinase-9 is increased in severe asthma and poorly inhibited by glucocorticoids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003;112:1064–1071. doi: 10.1016/j.jaci.2003.08.013
48. Ardi VC, Kupriyanova TA, Deryugina EI. Human neutrophils uniquely release TIMP-free MMP-9 to provide a potent catalytic stimulator of angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2007;104:262–267. doi: 10.1073/pnas.0706438104
49. Ventura I, Vega A, Chacon P. Neutrophils from allergic asthmatic patients produce and release metalloproteinase-9 upon direct exposure to allergens. *Allergy.* 2014;69:898–905. doi: 10.1111/all.12414
50. Hoshino M, Nakamura Y, Sim J. Bronchial subepithelial fibrosis and expression of matrix metalloproteinase-9 in asthmatic airway inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998;102:783–788. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70018-1
51. Hoshino M, Takahashi M, Takai Y. Inhaled corticosteroids decrease subepithelial collagen deposition by modulation of balance between matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999;104:356–363. doi: 10.1016/S0091-6749(99)70379-9
52. Higashimoto Y, Yamagata Y, Iwata T. Increased serum concentrations of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2005;25:885–890. doi: 10.1183/09031936.05.00092804
53. Karakoc GB, Yukselen A, Yilmaz M. Exhaled breath condensate MMP-9 level and its relationship with asthma severity and interleukin-4/10 levels in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012;108:300–304.
54. Kim JS, Kang JY, Ha JH. Expression of nerve growth factor and matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in asthmatic patients. *J. Asthma.* 2013;50:712–717. doi: 10.3109/02770903.2013.808664
55. Kumagai K, Ohno I, Imai K. The involvement of matrix metalloproteinases in basement membrane injury in a murine model of acute allergic airway inflammation. *Clin. Exp. Allergy.* 2002;32:1527–1534. doi: 10.1046/j.1365-2745.2002.01491.x
56. Barbaro MP, Spanevello A, Palladino GP. Exhaled matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in different biological phenotypes of asthma. *Eur. J. Intern. Med.* 2014;25(1):92–96. doi: 10.1016/j.ejim.2013.08.705

57. Felsen CN, Savariar EN, Whitney M. Detection and monitoring of localized matrix metalloproteinase upregulation in a murine model of asthma. *Am. J. Physiol. Lung. Cell Mol. Physiol.* 2014;306:764–774. doi: 10.1152/ajplung.00371.2013
58. Doherty GM, Kamath FC, Christie SN. Children with stable asthma have reduced airway matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio. *Clin. Exp. Allergy.* 2005;35:1168–1174. doi: 10.1111/j.1365-2222.2005.02326.x
59. Yadav SK, Shah SD, Penn RB. Give me a fork: can autophagy research solve the riddle of airway remodeling in asthma? *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2019;60:494–496. doi: 10.1165/rcmb.2018-0353ED
60. Bullone M, Vargas A, Elce Y. Fluticasone/salmeterol reduces remodelling and neutrophilic inflammation in severe equine asthma. *Sci. Rep.* 2017;7:41–43.
61. Barton AK, Shety T, Bondzio A. Metalloproteinases and their inhibitors are influenced by inhalative glucocorticoid therapy in combination with environmental dust reduction in equine recurrent airway obstruction. *BMC Vet. Res.* 2016;12(1):282. doi: 10.1186/s12917-016-0915-1
62. Todorova L, Gürcan E, Westergren-Thorsson G. Budesonide/formoterol effects on metalloproteolytic balance in TGFβ-activated human lung fibroblasts. *Respir Med.* 2009;103(11):1755–1763. doi: 10.1016/j.rmed.2009.03.018
63. Todorova L, Bjermer L, Miller-Larsson A. Relationship between matrix production by bronchial fibroblasts and lung function and AHR in asthma. *Respir. Med.* 2010;104(12):1799–1808. doi: 10.1016/j.rmed.2010.06.015
64. Todorova L, Bjermer L, Westergren-Thorsson G. TGFβ-induced matrix production by bronchial fibroblasts in asthma: budesonide and formoterol effects. *Respir. Med.* 2011;105(9):1296–1307. doi: 10.1016/j.rmed.2011.03.020
65. Matsuse H, Yamagishi T, Kodaka N. Tiotropium bromide as add-on therapy to inhaled corticosteroids for treating asthma. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2015;16:1403–1409. doi: 10.1517/14656566.2015.1045877
66. Atkinson J, Senior RM. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003;28:12–24. doi: 10.1165/rcmb.2002-0166TR
67. Goleva E, Hauk PJ, Boguniewicz J. Airway remodeling and lack of bronchodilator response in steroid-resistant asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007;120(5):1065–1072. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.042
68. Obase Y, Rytälä P, Metso T. Effects of inhaled corticosteroids on metalloproteinase-8 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in the airways of asthmatic children. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2010;151(3):247–254. doi: 10.1159/000242362
69. Grzela K, Zagorska W, Krejner A. 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. doi: 10.1007/s00005-015-0328-z
70. Grzela K, Zagórska W, Krejner A. Inhaled corticosteroids do not reduce initial high activity of matrix metalloproteinase (MMP)-9 in exhaled breath condensates of children with asthma exacerbation: a proof of concept study. *Cent. Eur. J. Immunol.* 2016;41(2):221–227. doi: 10.5114/cej.2016.60998
71. Tenero L, Piazza M, Sandri M. 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
72. Royce SG, Li X, Tortorella S. Mechanistic insights into the contribution of epithelial damage to airway remodeling. Novel therapeutic targets for asthma. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2014;50:180–192. doi: 10.1165/rcmb.2013-0008OC
73. Fang L, Wang X, Sun Q. IgE downregulates PTEN through microRNA-21-5p and stimulates airway smooth muscle cell remodeling. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:875. doi: 10.3390/ijms20040875
74. Brightling CE, Chaney P, Leigh R. Efficacy and safety of tralokinumab in patients with severe uncontrolled asthma: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir. Med.* 2015;3:692–701. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00197-6

75. Thomson NC. Recent developments in bronchial thermoplasty for severe asthma. *J. Asthma Allergy*. 2019;12:375–387. doi: 10.2147/JAA.S200912
76. Girodet PO, Dournes G, Thumerel M. Calcium channel blocker reduces airway remodeling in severe asthma. A proof-of-concept study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015;191:876–883. doi: 10.1164/rccm.201410-1874OC
77. Hong Z, Lin YM, Qin X. Serum MMP-9 is elevated in children with asthma. *Mol. Med. Rep.* 2012;5:462–464. doi: 10.3892/mmr.2011.656

(received 16.05.2021, published online 29.06.2021)

(одержано 16.05.2021, опубліковано 29.06.2021)

Conflict of interest/Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Information about the authors/Відомості про авторів

Vladyslava V. Kachkovska – MD, PhD, Department of Internal Medicine with Respiratory Medicine Center, Medical Institute, Sumy State University
18, Kovpaka str, 40018, Sumy, Ukraine
Tel +38 099 4829567
Fax +38 0542 775705