

# Биомаркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме

Н.Л. Потапова, И.Н. Гаймоленко

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Чита

## РЕЗЮМЕ

**Цель обзора:** обсуждение проблемы биомаркеров ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме (БА).

**Основные положения.** Поиск надежных и доступных маркеров изменения архитектуры бронхов при БА — актуальная проблема, ее решение связано с подбором таргетной терапии в зависимости от патогенетического варианта заболевания. Большое значение в ремоделировании дыхательных путей имеет развитие субэпителиального фиброза, обусловленного сложными взаимодействиями разных компонентов внеклеточного матрикса и ведущего к прогрессирующему снижению легочной функции. Разными исследователями предложены следующие биомаркеры: матриксные металлопротеиназы, фактор роста фибробластов, галектин 3, периостин, дипептидилпептидаза, хитиназаподобный белок YKL-40.

**Заключение.** Обсуждаемые биомаркеры имеют противоречивую оценку, связанную с недостаточным объемом, чувствительностью или сложностью исследований, в связи с чем продолжается активное обсуждение и исследование клинически применимых индикаторов ремоделирования дыхательных путей. Нам кажется, что в рамках решения данного вопроса повышение чувствительности и специфичности ряда предлагаемых биомаркеров могло бы быть достигнуто в результате использования некоторых методов статистической обработки (ROC-анализа, кластерного анализа) или статистической программы, что позволило бы создать комбинированный индекс.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ремоделирование дыхательных путей, биомаркеры.

**Вклад авторов:** Потапова Н.Л. — обзор публикаций по теме статьи, анализ и интерпретация данных; Гаймоленко И.Н. — разработка концепции, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Потапова Н.Л., Гаймоленко И.Н. Биомаркеры ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме. Доктор.Ру. 2020; 19(11): 27–31. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-27-31

## Biomarkers of Respiratory Tract Remodelling in Bronchial Asthma

N.L. Potapova, I.N. Gaimolenko

Chita State Medical Academy (a Federal Government-funded Educational Institution of Higher Education), Russian Federation Ministry of Health; 39a Gorky St., Chita, Russian Federation 672000

## ABSTRACT

**Objective of the Review:** To discuss biomarkers of respiratory tract remodelling in bronchial asthma (BA).

**Key Points.** Search for reliable and available markers of structural changes in bronchi of BA patients is a burning issue; it requires target therapy depending on the disease pathology. Remodelling is greatly dependent on subepithelial fibrosis development due to complex interaction between various extracellular matrix components which results in progressive reduction in pulmonary functions. Various biomarkers were suggested: matrix metalloproteinases, fibroblast growth factor, galectin 3, periostin, dipeptidyl peptidase, chitinase-like protein (YKL-40).

**Conclusion.** The mentioned biomarkers are contradictory due to the lack, sensitivity or complexity of researches; therefore, clinical indicators of respiratory tract remodelling have been actively discussed and investigated. We think that, in order to resolve the situation, higher sensitivity and specificity of a number of suggested biomarkers can be possible when using some statistical methods (ROC analysis, cluster analysis) or a statistical application, thus making it possible to create a combined index.

**Keywords:** bronchial asthma, respiratory tract remodelling, biomarkers.

**Contributions:** Potapova, N.L. — thematic publications reviewing, data analysis and interpretation; Gaimolenko, I.N. — article concept, review of critically important material, approval of the manuscript for publication.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Potapova N.L., Gaimolenko I.N. Biomarkers of Respiratory Tract Remodelling in Bronchial Asthma. Doctor.Ru. 2020; 19(11): 27–31. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-11-27-31

**А**ктуальность проблемы изучения бронхиальной астмы (БА) продиктована колоссальным социально-экономическим бременем данного заболевания. В настоя-

щее время астмой страдают около 300 млн человек на Земле, и прогнозируется увеличение их числа к 2025 году еще на 100 млн [1].

Потапова Наталья Леонидовна (**автор для переписки**) — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 7460-4199. <http://orcid.org/0000-0002-9670-9211>. E-mail: nataliapotap@yandex.ru

Гаймоленко Инесса Никандровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России. 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39а. eLIBRARY.RU SPIN: 7875-0742. <https://orcid.org/0000-0002-8771-5230>. E-mail: ingaim@mail.ru



Основной причиной тяжелого и плохо поддающегося коррекции течения астмы является сложное необратимое изменение дыхательных путей. Ремоделирование представляет собой высокоорганизованный динамичный процесс, характеризующийся дисбалансом физиологических и патологических механизмов [2, 3].

Широкое обсуждение разных уровней развития данного процесса происходит в зарубежном и отечественном научном мире. Некоторыми исследователями выдвигаются предположения о первоначальной «дефектности» эпителия дыхательных путей, что ведет к быстрой инициации изменения их архитектуры [4]. В целом в настоящий период научных изысканий объем информации о данном процессе настолько велик, что представить даже ключевые моменты в рамках одной публикации не представляется возможным.

Наиболее проблемными, по нашему мнению, являются вопросы, сосредоточенные вокруг механизмов развития фиброза в стенке бронха при БА, а также достоверных биохимических биомаркеров указанного процесса [5].

### ВНЕКЛЕТОЧНЫЙ МАТРИКС

Экстрацеллюлярный, или внеклеточный, матрикс (ЭЦМ) — это комплекс внеклеточных структур, отвечающих за механическую поддержку клеток; экстрацеллюлярные структуры выполняют сигнальные функции, участвуют в транспорте химических веществ, в реализации межклеточных контактов и передвижении клеток [6]. Перестройка ЭЦМ представляет собой ремоделирование и подразумевает любое изменение состава, распределения, толщины, массы или объема и/или количества структурных компонентов стенки дыхательных путей и их организации [7].

Традиционно выделяют физиологическое и патологическое ремоделирование. Физиологическое ремоделирование дыхательных путей включает регулярные структурные изменения в ходе нормального развития и роста легких, в результате формируется зрелая стенка дыхательных путей; также подобные изменения могут возникать как острая и преходящая реакция на травму или воспаление, но в итоге происходит восстановление физиологической структуры дыхательных путей. При длительном хроническом травмировании и/или воспалении развивается патологическое ремоделирование со стойкими структурными и функциональными изменениями органа [6].

Внеклеточный матрикс представляет собой ячеистую сеть, в которую погружены различные клетки, работающие в непрерывном режиме. Более 300 молекул внеклеточного матрикса управляют процессами локомоции, дифференцировки, пролиферации и сигнального взаимодействия клеток [8].

Выделяют два типа ЭЦМ. Первый тип — это базальные мембраны, являющиеся основой эпителиальных и эндотелиальных клеток, второй — интерстициальный ацеллюлярный матрикс соединительной ткани, окружающий клетки. Базальная мембрана представлена в основном гликопротеинами, протеогликанами и нефибриллярным коллагеном и обеспечивает барьерную функцию. В ацеллюлярной части матрикса максимально сосредоточены структурные белки — коллаген, эластин и неколлагеновые белки, основными производителями которых являются фибробласты.

Интерстициальный компонент способен самоупорядочиваться, создавая сложные фибриллярные конструкции для поддержания устойчивости тканей. При этом соотношение компонентов межклеточного матрикса таково, что в проксимальных отделах расположено больше коллагена (I, III

и IV типов), регулирующего воздушный поток, а на уровне дистальных отделов — ультратонкого эластина [9].

В норме равновесие матрикса характеризуется саморегулирующимся оптимальным балансом между деградацией «старых» или поврежденных белков матрикса матриксными металлопротеиназами (ММП) и продукцией матриксных белков, таких как фибулин 1, фибронектин, периостин [10, 11].

Ремоделирование дыхательных путей при БА можно определить как прогрессирующую патологическую реконструкцию их клеточного и молекулярного строения [12]. Данный процесс сопровождается разносторонними взаимосвязанными изменениями: морфологически отмечаются утолщение стенки бронхов за счет субэпителиального фиброза, гиперплазия и гипертрофия гладкой мускулатуры бронхов, отек стенки, снижение барьерной функции базальной мембраны, накопление иммунных клеток и фибробластов, новообразование сосудов, метаплазия эпителия, ассоциированная с гиперплазией бокаловидных клеток, гиперсекреция слизи и потеря цилиарного аппарата.

Характер преобразований в ходе ремоделирования обуславливает прогрессирующую потерю функции легких вследствие необратимых фиброзных изменений, связанных с многоуровневой активацией трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) [13].

TGF- $\beta 1$  является центральным цитокином в дерегуляции эпителиально-мезенхимального перехода. В процессе эпителиально-мезенхимального перехода происходят потеря эпителиальными клетками их плотных соединений и дальнейшая трансформация в мезенхимальные с высокой способностью к миграции, далее переход фибробластов в миофибробласты, что в итоге приводит к субэпителиальному фиброзу, поддерживаемому нейтрофилами [14, 15].

В то же время миофибробласты продуцируют ММП, их ингибиторы (тканевые ингибиторы металлопротеиназы, TIMP). Кроме того, они вторично запускают процесс синтеза ростовых факторов, интерлейкинов — TGF- $\beta 1$ , VEGF-A, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, оказывая влияние на клетки гладкомышечной ткани, процессы миграции и пролиферации [16–18].

При анализе биоптатов дыхательных путей пациентов с БА выявлено повышенное отложение коллагена I, III и V типов, фибронектина, тенасцина, гиалуроновой кислоты, люмикана и библикана, тогда как уровни коллагена IV типа и эластина были снижены по сравнению с таковыми у здоровых людей [19].

Последние исследования показали, что существенным для манифестации эпителиально-мезенхимальной трансформации является факт выявления фенотипически «незрелого» эпителия дыхательных путей еще на первоначальном этапе, что свидетельствует о наличии эпигенетических изменений, предрасполагающих к более «легкому» переходу одних клеточных линий в другие [4]. Предполагается, что данный процесс дополнительно иницируется за счет дедифференциации или недостаточности стимулов дифференцировки эпителия вследствие длительного воспаления и повреждения аллергенами [20]. Существенное значение в реализацию эпителиально-мезенхимального дисбаланса и в ремоделирование бронхов вносит экспрессия фактора роста фибробластов (FGF), а именно повышение экспрессии FGFR1 и снижение таковой FGFR2 [21].

Замечено, что выраженный вклад в процесс нарушения эпителиального гомеостаза вносит целый ряд генов. Отмечается вовлеченность гена фактора роста эндотелия сосудов, генов рецептора инсулина (*INSR*, *IRS2*), а также гена  $\beta$ -катенина (*CTNNB1*) и рецептора нейротрофной

тирозинкиназы (*NTRK2*). В работе S. Vrecht (2020) показано, что экспрессия данных генов связана с утяжелением БА, однако для установления точного механизма их влияния необходимо проведение дополнительных исследований [4].

Таким образом, нам становятся понятны следующие ключевые моменты:

- 1) ремоделирование определяется дисбалансом базального и ацеллюлярного компонентов внеклеточного матрикса с повышенным отложением коллагена в дыхательных путях;
- 2) предполагается, что основой эпителиальной дедифференцировки может стать наличие изначально фенотипически «незрелого» эпителия;
- 3) эпителиально-мезенхимальная трансформация может быть генетически запрограммирована.

## БИОМАРКЕРЫ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ

Для клинической практики актуально определение «клинически применимый биомаркер», включающий в себя такие характеристики, как «превосходящий» — превосходящий по диагностической ценности имеющиеся биомаркеры; «действенный» — позволяющий эффективно изменить тактику диагностики или лечения; «экономичный» — экономически выгодный; «клинически развертываемый» — доступный для использования в клинической лаборатории [22, 23]. Поиск биомаркеров продиктован необходимостью оценки эффективности таргетной терапии, они могли бы помочь в выборе препарата, прогнозе и контроле терапии [24].

Применение биомаркеров можно разделить на несколько классов: диагностика, стадирование/классификация, предикторы, прогнозирование и мониторинг. В связи с этим ведется очень серьезный отбор потенциальных биомаркеров [25, 26].

Обсуждая клинические исследования, посвященные поиску биомаркеров, необходимо сказать, что основной акцент при поиске критерия ремоделирования сделан на состояние ретикулярной базальной мембраны. Доказано, что утолщение базальной мембраны — один из самых ранних предикторов развития астмы у детей из групп риска [27]. Однако в настоящий момент методы, которые мы имеем для оценки ее состояния, являются либо инвазивными, либо пока недоступными для широкого использования [28].

Разными исследователями предложены следующие биомаркеры: ММП, FGF, галектин 3, периостин, дипептидилпептидаза, хитиназаподобный белок YKL-40 [25, 29].

В качестве биомаркеров ремоделирования также могут выступать белковые фрагменты, характеризующие определенный этап реконструкции дыхательных путей. С этих позиций в качестве потенциальных кандидатов на роль биомаркеров наиболее показательными признаны вещества, связанные с синтезом или деградацией коллагена. Например,  $\alpha$ -3-цепь коллагена IV типа освобождается в результате протеолиза ММП, а PRO-C3 — маркер, позволяющий количественно оценить пропептид коллагена III типа, высвобождающийся в процессе синтеза коллагена III типа [30]. Однако следует отметить, что пока эти маркеры широко изучены у больных ХОБЛ [31].

### Фактор роста фибробластов

FGF-2 статистически значимо коррелирует с ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ и тяжестью течения астмы. Очевидно, это связано с TGF- $\beta$  — фактором ремоделирования ткани, который индуцируется FGF-2 [21]. Интересно, что воспаление и ремоделирование дистальных отделов связаны с более легкой пролиферацией фибробластов в ответ на выработку TGF- $\beta$  по сравнению с таковой фибробластов из проксимальных дыхательных

путей; данный факт особенно значим для группы пациентов с фенотипом «малых дыхательных путей» [32].

### Матриксные металлопротеиназы

ММП представляют собой семейство ферментов, участвующих в деградации белков внеклеточного матрикса. Ингибирование активности металлопротеиназ осуществляется их тканевыми ингибиторами (TIMP), причем соотношение ММП-9/TIMP, как и уровень ММП-9, значимо увеличиваются у пациентов с прогрессирующим снижением ОФВ<sub>1</sub> и при тяжелом течении заболевания [33]. Исследование биоптатов бронхов показывает высокую корреляцию содержания ММП-9 с тяжестью астмы и толщиной базальной мембраны, что позволяет считать ее индикатором ремоделирования дыхательных путей [34].

В ходе исследования установлено, что обработка металлопротеиназы TGF- $\beta$ 1 в разной концентрации вызывала ее накопление в месте эпителиально-мезенхимального перехода и трансформацию эпителиальных клеток в фибробластоподобные, что также свидетельствует о вовлеченности ММП в процесс ремоделирования [16].

Тем не менее существуют работы, показывающие отсутствие динамики содержания ММП-9 при терапии БА ингаляционными ГКС, они ставят под сомнение возможность использования данного показателя в качестве биомаркера [35].

### Периостин

Периостин — белок внеклеточного матрикса, секретируемый эпителиальными клетками дыхательных путей в ответ на выработку ИЛ-13 и ИЛ-4, расценивается как профибротический фактор за счет регуляции эпителиально-мезенхимальных взаимодействий [36, 37]. Экспрессия периостина повышена при эозинофильной БА как в мокроте, так и в сыворотке крови, и нарастает в ассоциации с увеличением продукции TGF- $\beta$  у пациентов с персистирующей обструкцией, неконтролируемой астмой. Выявлена обратная корреляция данного маркера с ОФВ<sub>1</sub>, что позволило расценить его как индикатор фиксированной обструкции дыхательных путей и даже как биомаркер оценки терапии БА, резистентной к лечению ингаляционными ГКС [38–40].

### Галектин 3

Галектин 3 — IgE-связывающий белок; позиционируется как надежный, стабильный биомаркер ремоделирования дыхательных путей, имеющий прогностическое значение; был исследован на биоптатах бронхов у пациентов с тяжелой БА, получавших омализумаб [41]. Приводятся данные о параллельном повышении уровней галектина 3, ИЛ-17 и TGF- $\beta$ 1, что свидетельствует о роли галектина 3 в регуляции оси ИЛ-17А при экспериментальной аллергической астме, но, к сожалению, имеющиеся данные немногочисленны и требуют дальнейшего изучения [42].

### Хитиназаподобный белок YKL-40

YKL-40 — это хитиназаподобный белок, регулирующий образование коллагеновых фибрилл и увеличение пролиферации гладкой мускулатуры. Циркулирующие уровни YKL-40 коррелируют с тяжестью астмы, толщиной субэпителиальной базальной мембраны, обострениями и функцией легких, что указывает на то, что YKL-40 является перспективным биомаркером тяжелых обострений БА [43, 44]. Тем не менее есть данные о более значительном повышении уровня YKL-40

при сочетании ХОБЛ и БА, чем при изолированной БА, что согласуется с преимущественно нейтрофильным воспалением и вызывает вопрос о специфичности данного маркера при atopической астме [45].

#### Дипептидилпептидаза 4

Дипептидилпептидаза 4 — сериновая протеаза, уровень которой повышается при активации ИЛ-13. Дипептидилпептидаза 4 была предложена в качестве маркера эффективности таргетной антиИЛ-13 терапии; для возможности оценки эффективности терапии с помощью ИФА установлены референсные уровни дипептидилпептидазы при неконтролируемой астме [46, 47]. Важную роль данный маркер играет в контроле уровня глюкозы в крови, что определяет неоднозначное отношение к нему при астме.

#### Тенасцин

Тенасцин — маркер миофибробластов, содержание которого повышается при тяжелом течении астмы [48]. Пролиферация фибробластов, синтез коллагена и одновременно отложение тенасцина и периостина в матриксе базальной мембраны могут происходить в ответ на вызов аллергена у больных астмой. Степень отложения тенасцина коррелирует с количеством эозинофилов, Т-лимфоцитов и ИЛ-4-позитивных клеток в слизистой оболочке бронхов у больных БА и значительно снижается при терапии меполизумабом, что позволяет считать его перспективным биомаркером для оценки эффективности терапии астмы [49].

#### МикроРНК

В качестве отдельной, новой, еще малоизученной группы веществ, отражающих этапы ремоделирования, приводятся микроРНК. МикроРНК — это группа регуляторных РНК, среди которых выделяют влияющие на эпителиально-мезен-

химальный переход (микроРНК-498, 187, 143, 874), на отек и гиперсекрецию вязкой слизи (микроРНК-126), на гипертрофию гладкомышечных элементов (микроРНК 26а), участвующие в пролиферации миофибробластов и индукции субэпителиального фиброза, продукции ИЛ-5 и ИЛ-13 (микроРНК-18а) [50]. Однако измерение уровня микроРНК достаточно проблематично, и в настоящий период продолжается активное изучение перечисленных видов микроРНК.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время достаточно четко определены индикаторы, позволяющие диагностировать бронхиальную астму (БА) и характер воспаления дыхательных путей. Тем не менее, несмотря на активное изучение маркеров в разных биологических средах, на сегодняшний день нет показателей, полностью удовлетворяющих критериям «клинически применимого биомаркера», отражающего реальную картину ремоделирования. Это значит, что мы не имеем адекватного показателя, позволившего бы нам оценить, спрогнозировать дальнейшее течение БА и подобрать эффективную терапию.

Потенциально важными вопросами также остаются сроки развития реконструкции бронхов, в том числе у детей раннего возраста; специфичность биомаркеров в отношении эозинофильного или нейтрофильного характера воспаления дыхательных путей; выбор 2–3 биомаркеров, в оптимальном варианте — неинвазивных и доступных для использования в системе национального здравоохранения в условиях как специализированного, так и первичного звена.

Нам кажется, что в рамках решения данных вопросов повышение чувствительности и специфичности ряда предлагаемых биомаркеров могло бы быть достигнуто в результате использования некоторых методов статистической обработки (ROC-анализа, кластерного анализа) или статистической программы, что позволило бы создать комбинированный индекс.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Pery R., Braileanu G., Palmer T. et al. The economic burden of pediatric asthma in the United States: literature review of current evidence. *Pharmacoeconomics*. 2019; 37(2): 155–67. DOI: 10.1007/s40273-018-0726-2
2. Boulet L.P. Airway remodeling in asthma: update on mechanisms and therapeutic approaches. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2018; 24(1): 56–62. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000441
3. Фетисова Н.В., Соколова Н.А., Говорин А.В. и др. Роль матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в крови больных острым инфарктом при различных типах ремоделирования левого желудочка. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016; 2: 5–9. [Fetisova N.V., Sokolova N.A., Govorin A.V. et al. The content of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in blood of patients with acute myocardial infarction in different types of early left ventricular remodeling. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2016; 2: 5–9. (in Russian)]
4. Brecht S. Epithelial dysfunction in chronic respiratory diseases, a shared endotype? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020; 26(1): 20–6. DOI: 10.1097/mcp.0000000000000638
5. Richards L., Anne Neerinx A., Bragt J. et al. Biomarkers and asthma management: analysis and potential applications. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2018; 18(2): 96–108. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000426
6. Елисеева Т.И., Туш Е.В., Красильникова С.В. и др. Метаболизм экстрацеллюлярного матрикса при бронхиальной астме. *Современные технологии в медицине*. 2018; 10(4): 220–34. [Eliseeva T.I., Tush E.V., Krasilnikova S.V. et al. Metabolism of the extracellular matrix in bronchial asthma (review). *Modern Technologies in Medicine*. 2018; 10(4): 220–34. (in Russian)]. DOI: 10.17691/stm2018.10A25
7. Fehrenbach H., Wagner C., Wegmann M. Airway remodeling in asthma: what really matters. *Cell Tissue Res.* 2017; 367(3): 551–69. DOI: 10.1007/s00441-016-2566-8
8. Prakash Y.S., Halayko A.J., Gosens R. et al. An official American Thoracic Society research statement: current challenges facing research and

therapeutic advances in airway remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195(2): e4–19. DOI: 10.1164/rccm.201611-2248st

9. Ito J.T., Lourenço J.D., Righetti R.F. et al. Extracellular matrix component remodeling in respiratory diseases: what has been found in clinical and experimental studies? *Cells*. 2019; 8(4): 342. DOI: 10.3390/cells8040342
10. Saglani S. Childhood severe asthma: new insights on remodelling and biomarkers. *Paediatr. Respir. Rev.* 2017; 24: 11–13. DOI: 10.1016/j.prv.2017.06.001
11. Bahnera T., Sand J.M.B., Weckmann M. Lost in transition: biomarkers of remodeling in patients with asthma? *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2020; 26: 40–6. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000641
12. Cianchetti S., Cardini C., Puxeddu I. et al. Distinct profile of inflammatory and remodelling biomarkers in sputum of severe asthmatic patients with or without persistent airway obstruction. *World Allergy Organ. J.* 2019; 12(11): 100078. DOI: 10.1016/j.waojou.2019.100078
13. Saito A., Horie M., Nagase T. TGF- $\beta$  signaling in lung health and disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(8): 2460. DOI: 10.3390/ijms19082460
14. Walker E.J., Heydet D., Veldre T. et al. Transcriptomic changes during TGF- $\beta$ -mediated differentiation of airway fibroblasts to myofibroblasts. *Sci. Rep.* 2019; 9: 20377. DOI: 10.1038/s41598-019-56955-1
15. Haddad A., Gaudet M., Plesa M. et al. Neutrophils from severe asthmatic patients induce epithelial to mesenchymal transition in healthy bronchial epithelial cells. *Respir. Res.* 2019; 20: 234. DOI: 10.1186/s12931-019-1186-8
16. Fang L., Wu J., Huang T. et al. TGF- $\beta$ 1 stimulates epithelial-mesenchymal transition mediated by ADAM33. *Exp. Ther. Med.* 2018; 15(1): 985–92. DOI: 10.3892/etm.2017.5478
17. Carthy J.M. TGF $\beta$  signaling and the control of myofibroblast differentiation: implications for chronic inflammatory disorders. *J. Cell Physiol.* 2018; 233(1): 98–106. DOI: 10.1002/jcp.25879
18. Salter B., Pray C., Radford K. et al. Regulation of human airway smooth muscle cell migration and relevance to asthma. *Respir. Res.* 2017; 18(1): 156. DOI: 10.1186/s12931-017-0640-8

19. Berankova K., Uhlak J., Honkova L. et al. Structural changes in the bronchial mucosa of young children at risk of developing asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2014; 25(2): 136–42. DOI: 10.1111/pai.12119
20. Loffredo L.F., Abdala-Valencia H., Anekalla K.R. et al. Beyond epithelial-to-mesenchymal transition: common suppression of differentiation programs underlies epithelial barrier dysfunction in mild, moderate and severe asthma. *Allergy.* 2017; 72(12): 1988–2004. DOI: 10.1111/all.13222
21. Bissonnette É.Y., Madore A.M., Chakir J. et al. Fibroblast growth factor-2 is a sputum remodeling biomarker of severe asthma. *J. Asthma.* 2014; 51(2): 119–26. DOI: 10.3109/02770903.2013.860164
22. Diamant Z., Vijverberg S., Alving K. et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: an EAACI position paper. *Allergy.* 2019; 74(10): 1835–51. DOI: 10.1111/ALL.13806
23. Mogensen I., James A., Malinoschia A. Systemic and breath biomarkers for asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 20(1): 71–9. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000599
24. Barber D., Villaseñor A., Escobedo M.M. Metabolomics strategies to discover new biomarkers associated to severe allergic phenotypes. *Asia Pac. Allergy.* 2019; 9(4): e37. DOI: 10.5415/apallergy.2019.9.e37
25. Ненашева Н.М. Значение биомаркеров в диагностике и терапии бронхиальной астмы. *Практическая пульмонология.* 2017. 4: 3–9. [Nenasheva N.M. The role of biomarkers in diagnosis and treatment of asthma. *Journal of Practical Pulmonology.* 2017; 4: 3–9. (in Russian)]
26. Ненашева Н.М. Т2-астма: характеристика эндотипа и биомаркеры. *Пульмонология.* 2019; 29(2): 216–28. [Nenasheva N.M. T2-high and T2-low bronchial asthma, endotype characteristics and biomarkers. *Pulmonology.* 2019; 29(2): 216–28. (in Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-216-228
27. Bonato M., Tiné M., Bazzan E. et al. Early airway pathological changes in children: new insights into the natural history of wheezing. *J. Clin. Med.* 2019; 8(8): 1180. DOI: 10.3390/jcm8081180
28. Feroldi F., Willemse J., Davidoiu V. et al. In vivo multifunctional optical coherence tomography at the periphery of the lungs. *Biomed. Opt. Express.* 2019; 10(6): 3070–91. DOI: 10.1364/BOE.10.003070
29. Schleich F., Demarche S., Louis R. Biomarkers in the management of difficult asthma. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016; 16(14): 1561–73. DOI: 10.2174/1568026616666151015093406
30. Nielsen M.J., Nedergaard A.F., Sun S. The neo-epitope specific PRO-C3 ELISA measures true formation of type III collagen associated with liver and muscle parameters. *Am. J. Transl. Res.* 2013; 5(3): 303–15.
31. Schumann D.M., Leeming D., Papakonstantinou E. et al. Collagen degradation and formation are elevated in exacerbated COPD compared with stable disease. *Chest.* 2018; 154(4): 798–807. DOI: 10.1016/j.chest.2018.06.028
32. Zhou X., Wu W., Hu H. et al. Genomic differences distinguish the myofibroblast phenotype of distal lung fibroblasts from airway fibroblasts. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011; 45(6): 1256–62. DOI: 10.1165/rcmb.2011-00650C
33. Chung F.-T., Huang H.-Y., Lo C.-Y. et al. 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(9): 1451. DOI: 10.3390/jcm8091451
34. Naveed S.U.N., Clements D., Jackson D.J. et al. Matrix metalloproteinase-1 activation contributes to airway smooth muscle growth and asthma severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2017; 195(8): 1000–9. DOI: 10.1164/rccm.201604-0822OC
35. Grzela K., Zagórska W., Krejner A. et al. 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): 221–7. DOI: 10.5114/cej.2016.60998
36. Izuohara K., Nunomura S., Nanri Y. et al. Periostin in inflammation and allergy. *Cell Mol. Life Sci.* 2017; 74(23): 4293–303. DOI: 10.1007/s00018-017-2648-0
37. Kanaoka M., Yamaguchi Y., Komitsu N. et al. Pro-fibrotic phenotype of human skin fibroblasts induced by periostin via modulating TGF- $\beta$  signaling. *J. Dermatol. Sci.* 2018; 90(2): 199–208. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2018.02.001
38. Takahashi K., Meguro K., Kawashima H. et al. Serum periostin levels serve as a biomarker for both eosinophilic airway inflammation and fixed airflow limitation in well-controlled asthmatics. *J. Asthma.* 2019; 56(3): 236–43. DOI: 10.1080/02770903.2018.1455855
39. Matsumoto H. Roles of periostin in asthma. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1132: 145–59. DOI: 10.1007/978-981-13-6657-4\_15
40. Mansur A.H., Srivastava S., Sahal A. Disconnect of type 2 biomarkers in severe asthma; dominated by FeNO as a predictor of exacerbations and periostin as predictor of reduced lung function. *Respir. Med.* 2018; 143: 31–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.08.005
41. Riccio A.M., Mauri P., De Ferrari L. et al. Galectin-3: an early predictive biomarker of modulation of airway remodeling in patients with severe asthma treated with omalizumab for 36 months. *Clin. Transl. Allergy.* 2017; 7: 6. DOI: 10.1186/s13601-017-0143-1
42. Mammen M.J., Sands M.F., Abou-Jaoude E. et al. Role of galectin-3 in the pathophysiology underlying allergic lung inflammation in a tissue inhibitor of metalloproteinases 1 knockout model of murine asthma. *Immunology.* 2018; 153(3): 387–96. DOI: 10.1111/imm.12848
43. Liu L., Zhang X., Liu Y. Chitinase-like protein YKL-40 correlates with inflammatory phenotypes, antiasthma responsiveness and future exacerbations. *Respir. Res.* 2019; 20(1): 95. DOI: 10.1186/S12931-019-1051-9
44. Mazur M., Dymek B., Koralewski R. et al. Development of dual chitinase inhibitors as potential new treatment for respiratory system diseases. *J. Med. Chem.* 2019; 62(15): 7126–45. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00681
45. Shirai T., Hirai K., Gon Y. et al. Combined assessment of serum periostin and YKL-40 may identify asthma-COPD overlap. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7(1): 134–45.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.015
46. Hemken P.M., Jeanblanc N.M., Rae T. et al. Development and analytical performance of a new ARCHITECT automated dipeptidyl peptidase-4 immunoassay. *Pract. Lab. Med.* 2017; 9: 58–68. DOI: 10.1016/j.plabm.2017.10.003
47. Emson C., Pham T.H., Manetz S. et al. Periostin and dipeptidyl peptidase-4: potential biomarkers of interleukin 13 pathway activation in asthma and allergy. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2018; 38(4): 611–28. DOI: 10.1016/j.jiac.2018.06.004
48. Yasuda M., Harada N., Harada S. et al. Characterization of tenascin-C as a novel biomarker for asthma: utility of tenascin-C in combination with periostin or immunoglobulin. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2018; 14: 72. DOI: 10.1186/s13223-018-0300-7
49. Karjalainen E.M., Lindqvist A., Laitinen L.A. et al. Airway inflammation and basement membrane tenascin in newly diagnosed atopic and nonatopic asthma. *Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2018; 14: 72. DOI: 10.1186/s13223-018-0300-7
50. Heffler E., Allegra A., Pioggia G. et al. MicroRNA profiling in asthma: potential biomarkers and therapeutic targets. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2017; 57(6): 642–50. DOI: 10.3109/07853890.2014.958196

Поступила / Received: 28.01.2020

Принята к публикации / Accepted: 20.02.2020