

Роль тучных клеток в патогенезе хронической обструктивной болезни легких

А.В.Будневский¹, С.Н.Авдеев², Е.С.Овсянников¹, И.А.Савушкина¹ ✉, Я.С.Шкатова¹, В.В.Шишкина¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одна из основных причин хронической неинфекционной заболеваемости и смертности во всем мире. Несмотря на подробно изученные роли макрофагов, Т-лимфоцитов, нейтрофилов и других клеток в развитии хронического воспаления при данном заболевании, в последние годы все чаще рассматривается значение тучных клеток (ТК). Целью работы явилось обобщение данных экспериментальных и клинических исследований возможной роли ТК в патогенезе ХОБЛ. Для этого в обзоре проанализированы данные о связи ТК и показателей функции внешнего дыхания при ХОБЛ, а также особенности распределения субпопуляций ТК в различных отделах дыхательных путей. Затронут вопрос об участии протеаз (химазы и триптазы) в развитии воспалительных и фиброзных изменений при ХОБЛ. Представлены результаты исследований, свидетельствующие о возможном участии химазы в ремоделировании легочных артерий, повышении секреции муцинов и замедлении репарации эпителия дыхательных путей. Уделяется внимание роли триптазы ТК в развитии фиброзных изменений легких и дыхательных путей при ХОБЛ. Отдельный раздел обзора посвящен хемокинам, способствующим миграции ТК, и их специфичному рецептору, которые играют особую роль в развитии воспаления при ХОБЛ. **Заключение.** Имеющиеся данные свидетельствуют о существенном значении ТК в патогенезе ХОБЛ. Ввиду противоречивости некоторых результатов необходимо проведение дальнейших клинических исследований в более крупных когортах пациентов.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, тучные клетки, химаза, триптаза.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование отсутствовало.

© Будневский А.В. и соавт., 2024

Для цитирования: Будневский А.В., Авдеев С.Н., Овсянников Е.С., Савушкина И.А., Шкатова Я.С., Шишкина В.В. Роль тучных клеток в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2024; 34 (1): 65–73. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3504

The role of mast cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease

Andrey V. Budnevsky¹, Sergey N. Avdeev², Evgeniy S. Ovsyannikov¹, Inessa A. Savushkina¹ ✉, Yanina S. Shkatova¹, Viktoriya V. Shishkina¹

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.N.Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: ul. Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of major causes of chronic noncommunicable diseases and mortality worldwide. The roles of macrophages, T-lymphocytes, neutrophils, and other cells in the development of chronic inflammation in this disease are well studied, but more and more researchers have focused on mast cells (MC) in recent years. **The aim** of this work is to summarize the data of experimental and clinical studies on the possible role of MCs in the pathogenesis of COPD. To this end, the review analyzed data on the relationship between MCs and respiratory function parameters in COPD, as well as the distribution of MCs subpopulations in different parts of the respiratory tract. The involvement of proteases (chymase and tryptase) in the development of inflammatory and fibrotic changes in COPD is discussed. The review presents research findings that indicate the possible involvement of chymase in pulmonary artery remodeling, increased secretion of mucins, and slowing down the airway epithelial repair. The role of MC tryptase in the development of fibrotic changes in the lungs and airways in COPD is also highlighted. A separate section of the review is devoted to chemokines that promote MC migration and their specific receptor. Chemokines play a special role in the development of inflammation in COPD. **Conclusion.** The available data suggest that MCs play a major role in the pathogenesis of COPD. Because of the inconsistency of some results, further clinical studies in larger cohorts of patients are needed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, mast cells, chymase, tryptase.

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. The publication was not sponsored.

© Budnevskiy A.V. et al., 2024

For citation: Budnevskiy A.V., Avdeev S.N., Ovsyannikov E.S., Savushkina I.A., Shkatova Ya.S., Shishkina V.V. The role of mast cells in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2024; 34 (1): 65–73 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-3504

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одна из основных причин хронической неинфекционной заболеваемости. В настоящее время она является 3-й по распространенности причиной смерти в мире, составляя 6 % от общего числа смертей [1]. К 2060 г. ожидается глобальный рост смертности от ХОБЛ и сопутствующей ей патологии — с 3,23 до 5,4 млн в год [2]. Кроме того, ХОБЛ часто сочетается с другими хроническими заболеваниями, что значительно снижает качество жизни пациентов [3, 4].

ХОБЛ характеризуется хроническим воспалительным процессом легких, что приводит к прогрессирующей и необратимой обструкции дыхательных путей. Воспаление дыхательных путей при ХОБЛ отличается увеличением количества нейтрофилов, макрофагов, CD8⁺ Т-лимфоцитов, реже — эозинофилов, а также повышением уровня провоспалительных медиаторов, таких как интерлейкин (IL)-8, фактор некроза опухоли- α (*tumor necrosis factor- α* — TNF- α), лейкотриен B₄, облегчающих миграцию полиморфноядерных клеток в зону воспаления [5–7]. Макрофаги, которые накапливаются в альвеолах и бронхиолах, продуцируют активные формы кислорода и металлопротеиназы, например эластазу, разрушающие внеклеточный матрикс, что приводит к повреждению паренхимы легких и развитию эмфиземы [7]. Особенностью макрофагов является способность активироваться непосредственно под воздействием табачного дыма, поэтому они рассматриваются как ключевые воспалительные клетки при ХОБЛ. Кроме того, CD68⁺ макрофаги могут быть связующим звеном между локальным воспалением в легких и системными проявлениями ХОБЛ [7]. Однако изучение и других клеток, возможно вовлеченных в воспалительный процесс при ХОБЛ, представляет интерес и продолжается на данный момент. Например, в данном ключе в последние годы пересматривается значение тучных клеток (ТК), играющих важную роль в патогенезе бронхиальной астмы (БА) [8].

Первоначально проводились попытки оценить взаимосвязь между интенсивностью курения и количеством ТК в мокроте, бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), биоптатах дыхательных путей и легких. В исследовании *Y. Wen et al.* участвовали больные ХОБЛ с легкой и средней степенью нарушения бронхиальной проходимости: курящие в настоящий момент ($n = 17$) и прекратившие курение ≥ 6 мес. назад ($n = 17$) [9]. Было выявлено увеличение абсолютного числа ТК в мокроте курящих лиц по сравнению с бывшими курильщиками ($p < 0,05$), однако статистически значимые различия в количестве ТК в БАЛЖ ($p > 0,05$) и при анализе триптазы ТК в биопсийном материале субсегментарного бронха правой нижней доли легкого среди исследуемых групп не обнаружены. Выявлены положительные корреляции количества ТК в биопсийном материале бывших курильщиков с некоторыми показателями функции внешнего дыхания (ФВД) — исходным и постбронходилатационным объемом форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) ($p = 0,02$ и $p = 0,03$ соответственно), исходной максимальной объемной скоростью

выдоха в интервале 25–75 % форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) (МОС_{25–75}) ($p = 0,02$), постбронходилатационной пиковой скоростью выдоха ($p = 0,01$), исходной и постбронходилатационной МОС_{25–75} ($p = 0,03$ и $p = 0,04$ соответственно).

В исследование *A. Soltani et al.* были включены пациенты с ХОБЛ (курящие ($n = 17$) и бывшие курильщики ($n = 15$)) и без нее (курящие ($n = 15$) и некурящие ($n = 17$)). Всем участникам ($n = 64$) были проведены эндобронхиальная биопсия и дыхательные функциональные тесты [10]. У 41 % всех пациентов с ХОБЛ был отмечен статистически значимый бронходилатационный ответ (у 41 % курящих и 40 % бывших курильщиков), однако корреляции между бронходилататорной реакцией и количеством ТК в гладких мышцах (ГМ) бронхов не выявлено. У пациентов с ХОБЛ со слабо выраженным бронходилатационным ответом плотность триптаза-положительных ТК в ГМ дыхательных путей положительно коррелировала с ОФВ₁ ($p < 0,05$), а количество химаза-положительных ТК положительно коррелировало с ФЖЕЛ ($p < 0,01$) и отрицательно — с ОФВ₁ / ФЖЕЛ ($p < 0,05$). Во всех исследуемых группах обнаружена положительная корреляция плотности периваскулярно расположенных ТК в ретикулярных структурах базальной мембраны с площадью сосудов в биоптатах бронхов. Среднее число ТК и плотность периваскулярно расположенных ТК в ретикулярных структурах базальной мембраны у здоровых некурящих добровольцев оказались статистически значимо ниже — следовательно, ТК могут быть вовлечены в усиление ангиогенеза в ретикулярных структурах базальной мембраны.

Исследование *Н.А. Кузубовой и соавт.* с созданием модели ХОБЛ у крыс посвящено изучению взаимосвязи ТК и сократительной активности ГМ бронхов [11]. Крысы ($n = 27$) были разделены на 3 группы: подвергавшиеся воздействию диоксида азота на протяжении 60 дней ($n = 11$); получавшие через маску до ингаляции диоксида азота кромогликат натрия для стабилизации мембран ТК, начиная с 31-го дня исследования ($n = 11$); контрольная интактная группа ($n = 5$). По завершении эксперимента крыс усыпляли и проводили гистологическое исследование легких. Сократительную активность ГМ бронхов оценивали *in vitro* с использованием электромеханического преобразователя и записью миограммы. Выявлено, что у крыс, подвергшихся воздействию диоксида азота, количество ТК оказалось выше, чем у крыс в группе контроля. В группе крыс, получавших ингаляции кромогликата натрия, наблюдалось предотвращение гиперреактивности ГМ бронхов. Таким образом, можно предположить, что механизм бронхиальной гиперреактивности при ХОБЛ опосредован, в т. ч. эф-фектами ТК.

О роли ТК в патогенезе обструкции дыхательных путей при ХОБЛ свидетельствует также отрицательная корреляционная связь между количеством ТК слизистых оболочек в мелких дыхательных путях и наклоном альвеолярного плато (III фазы) теста вымывания азота за 1 цикл внешнего дыхания, выявленная в исследовании *Y. Nussbaumer-Ochsner et al.* [12]. Кроме

того, в процессе изучения биопсийного материала пациентов с ХОБЛ ($n = 37$), перенесших резекцию легкого по поводу рака легкого, был проведен анализ распределения ТК и их субпопуляций, а именно — слизистых (мукозных, триптаза-положительных) и соединительнотканых (серозных, химаза- и триптаза-положительных), в различных отделах дыхательных путей. Для исследования использовались фрагменты ткани, не пораженные опухолью. Было обнаружено, что количество ТК значительно выше в собственной пластинке и адвентиции малых дыхательных путей по сравнению с более крупными бронхами. Содержание химаза- и триптаза-положительных ТК оказалось выше в собственной пластинке слизистой оболочки, а также в адвентиции крупных дыхательных путей (40 и 78,9 % соответственно) по сравнению с малыми дыхательными путями (24,5 и 39,7 % соответственно). Содержание триптаза-положительных ТК в собственной пластинке и адвентиции мелких дыхательных путей было в 5 и 11 раз соответственно выше по сравнению с аналогичными структурными элементами крупных бронхов.

Распределение субпопуляций ТК в различных структурах органов дыхания и их связь со степенью бронхиальной обструкции были изучены и *C.K. Anderson et al.* [13]. В исследование были включены пациенты с ХОБЛ ($n = 40$), распределенные по группам в зависимости от степени нарушения бронхиальной проходимости, группа курящих или бывших курильщиков без ХОБЛ и контрольная группа лиц, которые никогда не курили. У пациентов с ХОБЛ по мере увеличения степени нарушения бронхиальной проходимости происходило постепенное и статистически значимое уменьшение количества триптаза-положительных ТК в мелких, средних и крупных дыхательных путях. Напротив, плотность химаза- и триптаза-положительных ТК в малых дыхательных путях и альвеолярной паренхиме оказалась статистически значимо выше, а степень дегрануляции ТК — статистически значимо более выраженной ($p = 0,04$) в группе пациентов с крайне тяжелой степенью нарушения бронхиальной проходимости по сравнению с контрольными группами. У пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой отмечалось увеличение количества ТК, экспрессирующих TGF- β (*transforming growth factor beta*). Плотность химаза- и триптаза-положительных ТК в малых дыхательных путях и паренхиме отрицательно, а количество триптаза-положительных ТК в легочных сосудах и паренхиме положительно коррелировали с ОФВ₁ / ЖЕЛ и ОФВ₁.

Хроническая обструктивная болезнь легких и протеазы тучных клеток

С развитием представлений о биологии компонентов секрета ТК особое внимание стало уделяться специфическим протеазам, детекция которых при морфологическом анализе предоставляет возможности для понимания развивающихся адаптивных и патологических процессов [14]. Наиболее значимые из этих протеаз — химаза и триптаза — играют одну

из ключевых ролей в формировании фенотипа тканевого микроокружения и поэтому являются важными объектами исследований как диагностические маркеры и в качестве перспективной фармакологической мишени [15–17].

Химаза тучных клеток

Эффекты химазы изучались в экспериментальных исследованиях на животных. Было выявлено, что ее ингибирование приводит к торможению воспалительного процесса. Например, *B.E. Maryanoff et al.* изучено ингибирование химазы на модели мышей, подвергавшихся воздействию табачного дыма [18]. Внутривенное введение ингибитора катепсина G и химазы RWJ-355871 вызывало снижение количества нейтрофилов в БАЛЖ ($p < 0,05$) и хемокина, полученного из кератиноцитов (гомолог IL-8 у мышей), что указывает на участие катепсина G и химазы в воспалении дыхательных путей.

В исследовании *T. Wang et al.* хомяки в течение 4 мес. подвергались воздействию сигаретного дыма по 30 мин. дважды в день [19]. Проведенный анализ выявил заметное увеличение (почти в 2,5 раза) относительного уровня белка химазы и ее уровня в адвентиции и гиперплазированной интима артериол легких хомяков, подвергшихся воздействию дыма, по сравнению с контрольной группой. Результаты полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией согласуются с вышеизложенными: воздействие сигаретного дыма индуцировало увеличение содержания матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) химазы в легких хомяков ($p < 0,05$). В этом же исследовании проводилось ингибирование химазы химостатином, в результате чего наблюдалось менее выраженное ремоделирование легочных артерий и значительное снижение уровней ангиотензина II, TGF- β 1, p-Smad2 (*similar to mothers against decapentaplegic, homolog 2*) и p-Smad3 (*similar to mothers against decapentaplegic, homolog 3*). Анализ результатов показал, что воздействие сигаретного дыма вызывает усиление накопления ангиотензина II и активацию сигнального пути TGF- β 1 / Smad, который может быть подавлен ингибированием химазы.

В клинических исследованиях уделялось немалое внимание и анализу химаза-положительных ТК. Так, *D. Kusanovic et al.* определялось количество химаза-положительных ТК в тканях легких пациентов с ХОБЛ ($n = 9$), больных идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ), перенесших трансплантацию легких ($n = 9$), и здоровых лиц ($n = 9$) [20]. В легочной ткани пациентов с ХОБЛ обнаружено повышенное количество химаза-положительных ТК (особенно значительно — периваскулярных) по сравнению с легкими здоровых людей, однако у пациентов с ИЛАГ отмечено увеличение и числа ТК, и содержания химаза-положительных ТК. Также отмечено увеличение процента дегрануляции ТК у пациентов с ХОБЛ и ИЛАГ по сравнению с контролем. Наконец, выявлена статистически значимая положительная корреляционная связь между ОФВ₁ / ФЖЕЛ и об-

щим количеством ТК ($p < 0,01$), между ОФВ₁ / ФЖЕЛ и количеством химаза-положительных ТК ($p < 0,01$).

В нескольких исследованиях изучались эффекты химазы в отношении эпителия дыхательных путей. Так, *S.H.He et al.* обнаружено, что в первично культивированном эпителии бронхов человека химаза вызывает дозозависимое увеличение секреции MUC5AC (*mucin 5AC*) максимально на 38 % и муцина DBA (*dolichos biflorus agglutinin*) на 98% по сравнению с исходным уровнем, а в клетках нативного эпителия бронхов человека секреция муцина DBA под воздействием химазы возрастает на 121 % [21].

Химаза ТК оказывает влияние и на процесс восстановления эпителия дыхательных путей. В исследовании *P.Gordins et al.* наблюдалась дозозависимая задержка заживления поврежденных эпителиальных клеток дыхательных путей в присутствии рекомбинантной человеческой химазы [22]. Ее воздействие на восстановление эпителия полностью предотвращалось тепловой инактивацией фермента или предварительной инкубацией с ингибитором протеазы.

В исследовании *X.Zhou et al.* бронхиальные кольца и монослой клеток 16HBE (бронхиального клеточного эпителия) инкубировались с химазой ТК в различных дозировках или с различными ингибиторами [23] и было установлено, что химаза ТК вызывает глубокие изменения морфологии эпителиального слоя бронхов. После инкубации с ней наблюдалось уменьшение длины неповрежденного эпителия на 40 %, отслоение базальных клеток и клеток столбчатого эпителия. Это связано с изменением секреции и активацией матриксной металлопротеиназы-2/9. С помощью иммуноцитохимического исследования выявлено снижение под действием химазы экспрессии в слоях неповрежденных эпителиальных клеток окклюдина, клаудина-4, белка плотных контактов-1, Е-кадгерина, киназы фокальной адгезии и цитокератина. Таким образом, химаза ТК оказывает влияние на ремоделирование тканей, нарушает соединения эпителиальных клеток, замедляет заживление ран и снижает барьерную функцию эпителия, вызывая дисфункцию стенки дыхательных путей и изменения внеклеточного матрикса.

Чтобы установить закономерности преимущественной локализации химаза-положительных ТК при ХОБЛ, *M.M.Gosman et al.* были проанализированы образцы тканей легких и дыхательных путей пациентов с ХОБЛ ($n = 19$) и лиц из группы контроля, перенесших резекцию легкого по поводу карциномы легкого ($n = 10$) [24]. Для исследования использовались участки тканей, не задействованные в онкопроцессе. С помощью иммуногистохимических методов исследования было выявлено, что количество химаза-положительных ТК статистически значимо выше в эпителии крупных дыхательных путей пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой ($p = 0,05$). Примечательно, что количество ТК, содержащих химазу, было выше в субэпителиальной области малых дыхательных путей по сравнению с крупными именно у больных ХОБЛ ($p = 0,03$), но не у здоровых лиц ($p = 0,88$). Число химаза-положительных ТК в ГМ

малых дыхательных путей положительно коррелировало со значениями ОФВ₁ ($p = 0,02$).

Триптаза тучных клеток

Не меньший интерес представляет и исследование роли триптазы ТК при ХОБЛ. *X.Zhang et al.* было показано, что активность триптазы в мокроте больных ХОБЛ с тяжелой степенью нарушения бронхиальной проходимости (ОФВ₁ ≤ 30 %_{доп.}) в 3,4 раза выше, чем у пациентов с легкой (ОФВ₁ ≥ 80 %_{доп.}) [25]. Кроме того, авторами создана модель ХОБЛ на крысах, которых подвергали воздействию сигаретного дыма на протяжении 36 нед. По окончании исследования выявлено, что уровень триптазной активности в БАЛЖ крыс повысился в 2,6 раза. Эти результаты показывают, что увеличение активности триптазы ТК непосредственно связано с курением и ХОБЛ.

В упомянутом ранее исследовании *M.M.Gosman et al.* было также проанализировано распределение триптаза-положительных ТК в различных отделах дыхательных путей [24]. В субэпителиальном слое крупных дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ при сравнении с контрольной группой ($p = 0,04$) их количество оказалось статистически значимо меньшим. В малых дыхательных путях по сравнению с крупными количество триптаза-положительных ТК было выше в субэпителиальной области как у пациентов с ХОБЛ ($p = 0,01$), так и в контрольной группе ($p = 0,03$). В эпителии и субэпителии малых дыхательных путей количество триптаза-положительных ТК положительно коррелировало со значениями ОФВ₁ / ЖЕЛ ($p = 0,05$). Процент дегранулировавших как триптаза-, так и химаза-положительных клеток был выше в мелких дыхательных путях, однако статистически значимых различий между исследуемыми группами пациентов не обнаружено.

В экспериментальном исследовании на мышах *E.L.Beckett et al.* представлены доказательства вовлечения триптазы в процесс воспаления при ХОБЛ [26]. После 8 нед. регулярного введения строго контролируемого количества сигаретного дыма в дыхательные пути мышей развивалось хроническое воспаление, гиперсекреция слизи, ремоделирование дыхательных путей и эмфизема, характерные для ХОБЛ и не исчезавшие самостоятельно или под действием глюкокортикостероидов. Наблюдались системное воздействие на скелетные мышцы и сердце и повышенная восприимчивость к респираторным инфекциям, а также увеличение количества макрофагов и ТК в легких в 3 раза по данным проточной цитометрии и гистохимического исследования. При прекращении ингаляции сигаретного дыма количество макрофагов и ТК оставалось повышенным.

У мышей с дефицитом протеазы-6 тучных клеток наблюдались иные эффекты. Количество ТК в их легких, подвергшихся воздействию дыма, было таким же, как и у мышей без дефицита, однако количество макрофагов оказалось значительно меньшим и коррелировало с количеством нейтрофилов в БАЛЖ, уровнем провоспалительных цитокинов (TNF- α и IL-1 β) и хе-

мокина CXCL1 (*C-X-C chemokine motif ligand 1*). В исследовании также было показано, что рекомбинантная hTryptase- β (*tetramer-forming tryptase β*) в эксперименте *in vitro* индуцировала культивированные макрофаги, полученные из костного мозга мышей, что вызывало рост экспрессии транскриптов, кодирующих TNF- α , CXCL1 и IL-1 β , уровень которых увеличивался в легких мышей с экспериментальной ХОБЛ.

Роль хемокинов и рецептора CXCR3

Согласно данным исследования *C.E. Brightling et al.*, ГМ дыхательных путей у больных БА продуцируют хемокин CXCL10 (*C-X-C motif chemokine ligand 10*), который индуцирует хемотаксис ТК посредством взаимодействия с рецептором CXCR3 (*C-X-C chemokine receptor type 3*) [27]. В связи с этим изучение хемокина CXCL10 и рецептора CXCR3 представляет отдельный интерес при воспалительных заболеваниях дыхательных путей. Кроме того, известно, что CXCL10 опосредует рекрутирование воспалительных клеток, таких как моноциты, и, следовательно, может играть важную роль в развитии ХОБЛ [28]. Наряду с CXCL9 (*C-X-C motif chemokine ligand 9*) и CXCL11 (*C-X-C motif chemokine ligand 11*), он относится к лигандам, специфично взаимодействующим с рецептором CXCR3. Данные хемокины могут экспрессироваться мононуклеарными клетками, нейтрофилами, Т-лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками сосудов, эпителиальными и ГМ-клетками бронхов [29]. После взаимодействия с рецептором CXCR3 хемокины привлекают лимфоциты в легкие, где под действием эффекторных CD8⁺ Т-лимфоцитов происходят мембранолизис и апоптоз клеток, а В-лимфоциты синтезируют аутоантитела против эпителиальных и эндотелиальных клеток дыхательных путей и белка эластина, что приводит к эмфиземе легких [30].

В экспериментальном исследовании *H. Jing et al.* изучено влияние ингибиторов CXCL10 на мышцах 3 групп: 1-я группа подвергалась воздействию только сигаретного дыма; 2-я — сигаретного дыма и нейтрализующих CXCL10 антител; 3-я — интактная группа контроля [31]. В 1-й группе отмечались изменения ФВД: увеличение ФЖЕЛ, функциональной остаточной и общей емкости легких и снижение ОФВ₅₀ (объем форсированного выдоха за 50 мс) / ФЖЕЛ; во 2-й группе показатели ФВД также изменялись, но в меньшей степени. При продолжении исследования с использованием эпителиальных клеток бронхов человека 16HBE *in vitro* было выявлено, что после ингибирующего воздействия CXCL10-нейтрализующих антител уровни экспрессии провоспалительных цитокинов — IL-6 и MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein 1*) — значительно снижались. Полученные данные свидетельствуют о том, что ингибирование CXCL10 может уменьшить воспалительную реакцию при ХОБЛ.

Роль CXCL10 в патогенезе ХОБЛ изучалась и в клинических исследованиях. Так, *Y. Wang et al.* определена взаимосвязь между однонуклеотидным

полиморфизмом гена, ответственного за синтез CXCL10, и риском развития ХОБЛ [28]. У здоровых добровольцев ($n = 30$) были выявлены 4 варианта полиморфизма CXCL10: *rs4256246*, *rs4508917*, *rs56061981* и *rs56316945*. Взаимосвязь между обнаруженными вариантами и риском развития ХОБЛ была дополнительно проанализирована у пациентов с ХОБЛ ($n = 480$) и здоровых добровольцев ($n = 488$). Выявлено, что, за исключением рецессивных моделей в обоих случаях, аллель T *rs56061981* статистически значимо связана со снижением риска развития ХОБЛ, а аллель G *rs56316945* ассоциирована с увеличением этого риска. Кроме того, выявлена взаимосвязь между вариантом гена *rs56216945* и ухудшением показателей ФВД у больных ХОБЛ. Таким образом, существует взаимосвязь между полиморфизмом гена, ответственного за синтез CXCL10, и предрасположенностью к ХОБЛ.

В исследовании *C. Costa et al.* было определено, что концентрации хемокинов CCL5 (*C-C motif chemokine ligand 5*), CXCL9, CXCL10 и CXCL11 статистически значимо выше в мокроте пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми некурящими добровольцами ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,05$ соответственно) [32].

Однако не только концентрация хемокинов, но и уровень экспрессии хемокиновых рецепторов могут играть роль в развитии воспаления при ХОБЛ. Так, *M. Saetta et al.* было подсчитано количество CXCR3⁺-клеток и проанализирована экспрессия CXCL10 в периферических дыхательных путях курящих пациентов с ХОБЛ ($n = 7$), курящих с нормальной функцией легких ($n = 5$) и некурящих добровольцев с нормальной функцией легких ($n = 7$). Выявлена тенденция к увеличению количества CXCR3⁺-клеток в подслизистой оболочке у курящих с нормальной функцией легких по сравнению с некурящими ($p = 0,06$), статистически значимая у курящих с ХОБЛ ($p = 0,02$). У последних в эпителии периферических дыхательных путей и стенке легочных артерий обнаружена повышенная экспрессия CXCL10, чего не отмечено у курящих лиц без ХОБЛ и некурящих с нормальной функцией легких [33].

В исследовании *L. Nie et al.* [34] после воздействия сигаретного дыма у «нокаутных» мышей с выключенным геном, отвечающим за экспрессию рецептора CXCR3, в отличие от мышей с сохраненной экспрессией CXCR3, выявлены меньшее количество CD8⁺ Т-клеток в БАЛЖ и в легочной ткани ($p < 0,0001$), более низкие уровни IFN- γ ($p < 0,05$), CXCL9, CXCL11 ($p < 0,05$) и особенно CXCL10 ($p < 0,01$). Таким образом, показано, что CXCR3 — важный фактор воспаления легких под действием сигаретного дыма.

В другом экспериментальном исследовании на мышцах *L. Nie et al.* также установлено, что CXCR3 играет значимую роль в опосредовании повреждения легочной ткани и ремоделировании дыхательных путей после кратковременного воздействия сигаретного дыма, возможно, за счет эффектов CXCL10 и индукции экспрессии мРНК матриксных металлопротеиназ [35].

Участие триптазы тучных клеток в развитии фиброза

Фиброз и сужение просвета дыхательных путей — важные составляющие патогенеза ХОБЛ. Как известно, альвеолярные макрофаги и Т-лимфоциты вырабатывают ряд веществ, стимулирующих пролиферацию фибробластов. Особый интерес в этом процессе представляет влияние на него ферментов ТК.

Так, I.A.Akers *et al.* проанализирована роль триптазы ТК в пролиферации фибробластов [36]. В исследовании культуры фибробластов легких и дыхательных путей взрослых, легких плода человека и дермы инкубировались с триптазой. Она дозозависимо стимулировала пролиферацию фибробластов легких плода ($p < 0,01$), легких взрослых ($p < 0,01$) и дермальных фибробластов ($p < 0,01$). Фибробласты дыхательных путей оказались более чувствительными, а их число — примерно в 2 раза выше, чем фибробластов легких, стимулированных теми же концентрациями триптазы ($p < 0,01$). Кроме того, ингибиторы триптазы в эксперименте вызывали дозозависимое подавление индуцированной триптазой пролиферации фибробластов легких плода человека. На основании определения мРНК PAR-2 (*protease activated receptor 2*) и наличия его на поверхности клеток фибробластов легких было выдвинуто предположение, что в основе стимуляции триптазой ТК пролиферации фибробластов лежит PAR-2-опосредованный механизм, и именно в легких, но не в дерме. Таким образом, высвобождение триптазы из активированных ТК играет важную роль в развитии фиброзных изменений в легких при ХОБЛ.

Значение триптазы γ_1 (трансмембранной триптазы) ТК и гена *Prss31* (*protease serine member S31*), кодирующего ее, было проанализировано в исследовании P.M.Hansbro *et al.* в модели на мышах [37]. В эксперименте участвовали группы генетически интактных мышей и трансгенных мышей с отсутствующим геном *Prss31* (*Prss31*-null), которые в течение 8 нед. подвергались действию сигаретного дыма в режиме, примерно соответствующем выкуриванию человеком 1 пачки сигарет в день. В результате исследования у мышей с сохраненным геном *Prss31* были обнаружены более выраженные фиброзные изменения в мелких дыхательных путях, а также большее количество макрофагов и нейтрофилов в БАЛЖ по сравнению с *Prss31*-null ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,05$). Таким образом, в данной экспериментальной модели доказана роль ТК и триптазы γ_1 в развитии фиброзных и воспалительных изменений в легких при ХОБЛ.

Заключение

Анализируя данные, представленные выше, стоит отметить, что, несмотря на возрастающий интерес к биологии ТК, их значение в патогенезе ХОБЛ изучено недостаточно. Большинство авторов сообщали результаты, основанные на анализе небольшого количества материала как клинических, так и экспериментальных исследований. При этом полученные данные иногда противоречат друг другу. Имеются све-

дения о влиянии сигаретного дыма на численность популяции ТК, которая различается даже у бывших курильщиков и у лиц, продолжающих курить. Многие исследования свидетельствуют об увеличении степени дегрануляции ТК у пациентов с ХОБЛ по сравнению со здоровыми, хотя в исследовании M.Gosman *et al.* таких различий не выявлено.

В большинстве работ показано, что численность ТК выше в малых дыхательных путях по сравнению с более крупными, а также у больных ХОБЛ по сравнению со здоровыми, что указывает на их возможную роль в патогенезе воспаления дыхательных путей. Существуют данные о различном распределении субпопуляций ТК: увеличении количества химаза- и триптаза-положительных ТК в крупных дыхательных путях и триптаза-положительных ТК в мелких дыхательных путях. Кроме того, данные субпопуляции клеток по-разному связаны со степенью нарушения бронхиальной проходимости: по мере ее увеличения плотность химаза- и триптаза-положительных ТК в малых дыхательных путях растет, в то время как количество триптаза-положительных ТК уменьшается, что свидетельствует об их различной и недостаточно выясненной роли в патогенезе ХОБЛ.

Исследование протеаз ТК открывает их разнообразные эффекты. В экспериментах на животных выявлено увеличение уровней как химазы, так и триптазы ТК легких под действием сигаретного дыма, в исследованиях *in vitro* установлена связь рекомбинантной триптазы с экспрессией некоторых цитокинов и хемокинов, а в клинических исследованиях показано увеличение химаза-положительных ТК у пациентов с ХОБЛ. По результатам других исследований можно говорить об участии химазы в ремоделировании легочных артерий, что подтверждается экспериментами на животных с ингибированием данного фермента и может гипотетически играть роль в развитии легочной гипертензии, тем более что существуют данные об увеличении при этом количества химаза-содержащих ТК. Химаза повышает секрецию муцинов и может замедлять заживление ран. Можно предположить, что увеличение числа химаза-положительных ТК при ХОБЛ за счет эффектов химазы может замедлять репарацию эпителия дыхательных путей, особенно в условиях его постоянного повреждения в результате курения.

Сравнительно новым направлением является изучение хемокинов, способствующих миграции ТК. CXCL10 опосредует рекрутирование моноцитов, влияет на экспрессию провоспалительных цитокинов IL-6 и MCP-1, их уровень отрицательно коррелирует с показателями ФВД и положительно — с количеством нейтрофилов в мокроте испытуемых. Таким образом, ингибирование CXCL10 может уменьшить воспалительную реакцию при ХОБЛ. Кроме того, выявлена взаимосвязь между определенными вариантами полиморфизма гена, ответственного за синтез CXCL10, и предрасположенностью к ХОБЛ, что открывает перспективы использования генетического тестирования с целью оценки риска развития ХОБЛ и проведения первичной профилактики.

Наконец, стоит отметить большое значение ТК и их протеаз в развитии фиброзных изменений легочной ткани. Несколько исследований разных авторов имеют схожие результаты и свидетельствуют, что высвобождение триптазы из активированных ТК играет важную роль в фибропролиферативном ответе при ХОБЛ.

Подводя итоги, следует отметить необходимость проведения дальнейших клинических исследований в более крупных когортах пациентов для установления взаимосвязей ТК и их субпопуляций со степенью бронхиальной обструкции, изучения хемокинов и рецепторов, через которые могут реализовываться эффекты ТК. Особое значение в данном аспекте приобретает определение протеазного профиля ТК, наиболее тонко отражающего их индуктивный потенциал в прогрессировании воспаления, ремоделировании интраорганной соединительной ткани и формировании фиброзных изменений.

Подробное описание роли ТК в патогенезе ХОБЛ позволит открыть новые возможности профилактики и диагностики данного заболевания, расширить спектр эффективных препаратов для лечения и, как следствие, улучшить прогноз для жизни и здоровья пациентов и снизить социальное и экономическое бремя ХОБЛ.

Литература

- World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact sheets. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Accessed: January 31, 2020].
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2022 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf [Accessed: January 31, 2021].
- Будневский А.В., Исаева Я.В., Малыш Е.Ю., Кожевникова С.А. Легочная реабилитация как эффективный метод оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью легких с метаболическим синдромом. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (8): 25–29. DOI: 10.17116/terarkh20168825-29.
- Кожевникова С.А., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Белов В.Н. Особенности клинического течения и качества жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне метаболического синдрома. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2017; 12 (1): 20–23. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12006.
- Провоторов В.М., Будневский А.В., Семенкова Г.Г., Шишкина Е.С. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2015; 93 (2): 5–9. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/provospalitelnye-tsitokiny-pri-sochetanii-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih/viewer>
- Valipour A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Recommendations for COPD management in Central and Eastern Europe. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2022; 16 (2): 221–234. DOI: 10.1080/17476348.2021.2023498.
- Черняк Б.А., Петровский Ф.И. Воспаление при ХОБЛ: клиническое значение и возможности фармакотерапевтического контроля. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2008; (1): 23–28. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/vospalenie-pri-hobl-klinicheskoe-znachenie-i-vozmozhnosti-farmakoterapevticheskogo-kontrolya/viewer>
- Cruse G., Bradding P. Mast cells in airway diseases and interstitial lung disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 778: 125–138. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.046.
- Wen Y., Reid D.W., Zhang D. et al. Assessment of airway inflammation using sputum, BAL, and endobronchial biopsies in current and ex-smokers with established COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010; 5: 327–334. DOI: 10.2147/COPD.S11343.
- Soltani A., Ewe Y.P., Lim Z.S. et al. Mast cells in COPD airways: relationship to bronchodilator responsiveness and angiogenesis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (6): 1361–1367. DOI: 10.1183/09031936.00084411.
- Kuzubova N.A., Lebedeva E.S., Titova O.N. et al. Role of mast cells in bronchial contraction in nonallergic obstructive lung pathology. *J. Smooth. Muscle Res.* 2017; 53: 90–99. DOI: 10.1540/jsmr.53.90.
- Nussbaumer-Ochsner Y., Stolk J., Ferraz da Silva L.F. et al. Association of lung inflammatory cells with small airways function and exhaled breath markers in smokers – is there a specific role for mast cells? *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0129426. DOI: 10.1371/journal.pone.0129426.
- Andersson C.K., Mori M., Bjermer L. et al. Alterations in lung mast cell populations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (3): 206–217. DOI: 10.1164/rccm.200906-0932OC.
- Атякин Д.А., Бухвалов И.Б., Тиманн М. Протеазы тучных клеток в формировании специфического тканевого микроокружения: патогенетические и диагностические аспекты. *Терапия*. 2018; 6 (24): 128–140. DOI: 10.18565/therapy.2018.6.128-140.
- Ammendola M., Sacco R., Sammarco G. et al. Mast cell-targeted strategies in cancer therapy. *Transfus. Med. Hemother.* 2016; 43 (2): 109–113. DOI: 10.1159/000444942.
- Caughey G.H. Mast cell proteases as pharmacological targets. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 778: 44–55. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.045.
- Dell'Italia L.J., Collawn J.F., Ferrario C.M. Multifunctional role of chymase in acute and chronic tissue injury and remodeling. *Circ. Res.* 2018; 122 (2): 319–336. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310978.
- Maryanoff B.E., de Garavilla L., Greco M.N. et al. Dual inhibition of cathepsin G and chymase is effective in animal models of pulmonary inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (3): 247–253. DOI: 10.1164/rccm.200904-0627OC.
- Wang T., Han S.X., Zhang S.F. et al. Role of chymase in cigarette smoke-induced pulmonary artery remodeling and pulmonary hypertension in hamsters. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 36. DOI: 10.1186/1465-9921-11-36.
- Kosanovic D., Dahal B.K., Peters D.M. et al. Histological characterization of mast cell chymase in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Circ.* 2014; 4 (1): 128–136. DOI: 10.1086/675642.
- He S.H., Zheng J. Stimulation of mucin secretion from human bronchial epithelial cells by mast cell chymase. *Acta Pharmacol. Sin.* 2004; 25 (6): 827–832. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15169640/>
- Gordins P., Purkiss J.R., Lackie P.M. et al. The inhibition of epithelial repair by mast cell chymase. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (2, Suppl.): S206. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.837.
- Zhou X., Wei T., Cox C.W. et al. Mast cell chymase impairs bronchial epithelium integrity by degrading cell junction molecules of epithelial cells. *Allergy*. 2019; 74 (7): 1266–1276. DOI: 10.1111/all.13666.
- Gosman M.M., Postma D.S., Vonk J.M. et al. Association of mast cells with lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2008; 9 (1): 64. DOI: 10.1186/1465-9921-9-64.
- Zhang X., Zheng H., Ma W. et al. Tryptase enzyme activity is correlated with severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Tohoku J. Exp. Med.* 2011; 224 (3): 179–187. DOI: 10.1620/tjem.224.179.
- Beckett E.L., Stevens R.L., Jarnicki A.G. et al. A new short-term mouse model of chronic obstructive pulmonary disease identifies a role for mast cell tryptase in pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 752–762. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.11.053.
- Brightling C.E., Ammit A.J., Kaur D. et al. The CXCL10/CXCR3 axis mediates human lung mast cell migration to asthmatic airway smooth muscle. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (10): 1103–1108. DOI: 10.1164/rccm.200409-1220OC.
- Wang Y., Zhou Q., Dong L. et al. The effects of CXCL10 polymorphisms on COPD susceptibility. *Mol. Genet. Genomics*. 2018; 293 (3): 649–655. DOI: 10.1007/s00438-017-1408-z.
- Кадушкин А.Г., Таганович А.Д. Роль хемокинов в патогенезе хронической обструктивной болезни легких. *Медицинский журнал*. 2012; 2 (40): 139–144. Доступно на: <https://www.bsmu.by/medicaljournal/410ae4b922cd5f290bed413a27c7078a/>

30. Feghali-Bostwick C.A., Gadgil A.S., Otterbein L.E. et al. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (2): 156–163. DOI: 10.1164/rccm.200701-014OC.
31. Jing H., Liu L., Zhou J., Yao H. Inhibition of C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10) protects mice from cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 5748–5753. DOI: 10.12659/MSM.909864.
32. Costa C., Rufino R., Traves S.L. et al. CXCR3 and CCR5 chemokines in induced sputum from patients with COPD. *Chest.* 2008; 133 (1): 26–33. DOI: 10.1378/chest.07-0393.
33. Saetta M., Mariani M., Panina-Bordignon P. et al. Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (10): 1404–1409. DOI: 10.1164/rccm.2107139.
34. Nie L., Xiang R., Zhou W. et al. Attenuation of acute lung inflammation induced by cigarette smoke in CXCR3 knockout mice. *Respir. Res.* 2008; 9 (1): 82. DOI: 10.1186/1465-9921-9-82.
35. Nie L., Liu Z.J., Zhou W.X. et al. Chemokine receptor CXCR3 is important for lung tissue damage and airway remodeling induced by short-term exposure to cigarette smoking in mice. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010; 31 (4): 436–442. DOI: 10.1038/aps.2009.192.
36. Akers I.A., Parsons M., Hill M.R. et al. Mast cell tryptase stimulates human lung fibroblast proliferation via protease-activated receptor-2. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2000; 278 (1): L193–201. DOI: 10.1152/ajplung.2000.278.1.L193.
37. Hansbro P.M., Hamilton M.J., Fricker M. et al. Importance of mast cell Prss31/transmembrane tryptase/tryptase- γ in lung function and experimental chronic obstructive pulmonary disease and colitis. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (26): 18214–18227. DOI: 10.1074/jbc.M114.548594.
9. Wen Y., Reid D.W., Zhang D. et al. Assessment of airway inflammation using sputum, BAL, and endobronchial biopsies in current and ex-smokers with established COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2010; 5: 327–334. DOI: 10.2147/COPD.S11343.
10. Soltani A., Ewe Y.P., Lim Z.S. et al. Mast cells in COPD airways: relationship to bronchodilator responsiveness and angiogenesis. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (6): 1361–1367. DOI: 10.1183/09031936.00084411.
11. Kuzubova N.A., Lebedeva E.S., Titova O.N. et al. Role of mast cells in bronchial contraction in nonallergic obstructive lung pathology. *J. Smooth. Muscle Res.* 2017; 53: 90–99. DOI: 10.1540/jsmr.53.90.
12. Nussbaumer-Ochsner Y., Stolk J., Ferraz da Silva L.F. et al. Association of lung inflammatory cells with small airways function and exhaled breath markers in smokers – is there a specific role for mast cells? *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0129426. DOI: 10.1371/journal.pone.0129426.
13. Andersson C.K., Mori M., Bjerner L. et al. Alterations in lung mast cell populations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (3): 206–217. DOI: 10.1164/rccm.200906-0932OC.
14. Atyakshin D.A., Bukhvalov I.B., Timann M. [Mast cell proteases in specific tissular microenvironment formation: pathogenetic and diagnostical aspects]. *Terapiya.* 2018; 6 (24): 128–140. DOI: 10.18565/therapy.2018.6.128-140 (in Russian).
15. Ammendola M., Sacco R., Sammarco G. et al. Mast cell-targeted strategies in cancer therapy. *Transfus. Med. Hemother.* 2016; 43 (2): 109–113. DOI: 10.1159/000444942.
16. Caughey G.H. Mast cell proteases as pharmacological targets. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 778: 44–55. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.045.
17. Dell'Italia L.J., Collawn J.F., Ferrario C.M. Multifunctional role of chymase in acute and chronic tissue injury and remodeling. *Circ. Res.* 2018; 122 (2): 319–336. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310978.
18. Maryanoff B.E., de Garavilla L., Greco M.N. et al. Dual inhibition of cathepsin G and chymase is effective in animal models of pulmonary inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181 (3): 247–253. DOI: 10.1164/rccm.200904-0627OC.
19. Wang T., Han S.X., Zhang S.F. et al. Role of chymase in cigarette smoke-induced pulmonary artery remodeling and pulmonary hypertension in hamsters. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 36. DOI: 10.1186/1465-9921-11-36.
20. Kosanovic D., Dahal B.K., Peters D.M. et al. Histological characterization of mast cell chymase in patients with pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm. Circ.* 2014; 4 (1): 128–136. DOI: 10.1086/675642.
21. He S.H., Zheng J. Stimulation of mucin secretion from human bronchial epithelial cells by mast cell chymase. *Acta Pharmacol. Sin.* 2004; 25 (6): 827–832. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15169640/>
22. Gordins P., Purkiss J.R., Lackie P.M. et al. The inhibition of epithelial repair by mast cell chymase. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115 (2, Suppl.): S206. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.12.837.
23. Zhou X., Wei T., Cox C.W. et al. Mast cell chymase impairs bronchial epithelium integrity by degrading cell junction molecules of epithelial cells. *Allergy.* 2019; 74 (7): 1266–1276. DOI: 10.1111/all.13666.
24. Gosman M.M., Postma D.S., Vonk J.M. et al. Association of mast cells with lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2008; 9 (1): 64. DOI: 10.1186/1465-9921-9-64.
25. Zhang X., Zheng H., Ma W. et al. Tryptase enzyme activity is correlated with severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Tohoku J. Exp. Med.* 2011; 224 (3): 179–187. DOI: 10.1620/tjem.224.179.
26. Beckett E.L., Stevens R.L., Jarnicki A.G. et al. A new short-term mouse model of chronic obstructive pulmonary disease identifies a role for mast cell tryptase in pathogenesis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 131 (3): 752–762. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.11.053.
27. Brightling C.E., Ammit A.J., Kaur D. et al. The CXCL10/CXCR3 axis mediates human lung mast cell migration to asthmatic airway smooth muscle. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171 (10): 1103–1108. DOI: 10.1164/rccm.200409-1220OC.
28. Wang Y., Zhou Q., Dong L. et al. The effects of CXCL10 polymorphisms on COPD susceptibility. *Mol. Genet. Genomics.* 2018; 293 (3): 649–655. DOI: 10.1007/s00438-017-1408-z.
29. Kadushkin A.G., Taganovich A.D. [Role of chemokines in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease]. *Meditsinskiy zhurnal.* 2012; 2 (40): 139–144. Available at: <https://www.bsmu.by/medicaljournal/410ae4b922cd5f290bed413a27c7078a/> (in Russian).

Поступила 19.02.22
Принята к печати 04.10.22

References

1. World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact sheets. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Accessed: January 31, 2020].
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease. 2022 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf [Accessed: January 31, 2021].
3. Budnevsky A.V., Isaeva Ya.V., Malysh E.Yu., Kozhevnikova S.A. [Pulmonary rehabilitation as an effective method for optimizing therapeutic and preventive measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease concurrent with metabolic syndrome]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016; 88 (8): 25–29. DOI: 10.17116/terarkh201688825-29 (in Russian).
4. Kozhevnikova S.A., Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Belov V.N. [Particularity of the clinical course and quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease on the background of the metabolic syndrome]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2017; 12 (1): 20–23. DOI: 10.14300/mnnc.2017.12006 (in Russian).
5. Provotorov V.M., Budnevsky A.V., Semenkova G.G., Shishkina E.S. [Proinflammatory cytokines in combination of coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya meditsina.* 2015; 93 (2): 5–9. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/provospalitelnye-tsitokiny-pri-sochetanii-ishemicheskoy-bolezni-serdtsa-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih/viewer> (in Russian).
6. Valipour A., Aisanov Z., Avdeev S. et al. Recommendations for COPD management in Central and Eastern Europe. *Expert. Rev. Respir. Med.* 2022; 16 (2): 221–234. DOI: 10.1080/17476348.2021.2023498.
7. Chernyak B.A., Petrovskiy F.I. [Inflammation in COPD: clinical significance and possibilities of pharmacotherapeutic control]. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya.* 2008; (1): 23–28. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vospalenie-pri-hobl-klinicheskoe-znachenie-i-vozmozhnosti-farmakoterapevticheskogo-kontrolya/viewer> (in Russian).
8. Cruse G., Bradding P. Mast cells in airway diseases and interstitial lung disease. *Eur. J. Pharmacol.* 2016; 778: 125–138. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.04.046.

30. Feghali-Bostwick C.A., Gadgil A.S., Otterbein L.E. et al. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177 (2): 156–163. DOI: 10.1164/rccm.200701-014OC.
31. Jing H., Liu L., Zhou J., Yao H. Inhibition of C-X-C motif chemokine 10 (CXCL10) protects mice from cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease. *Med. Sci. Monit.* 2018; 24: 5748–5753. DOI: 10.12659/MSM.909864.
32. Costa C., Rufino R., Traves S.L. et al. CXCR3 and CCR5 chemokines in induced sputum from patients with COPD. *Chest.* 2008; 133 (1): 26–33. DOI: 10.1378/chest.07-0393.
33. Sassetta M., Mariani M., Panina-Bordignon P. et al. Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165 (10): 1404–1409. DOI: 10.1164/rccm.2107139.
34. Nie L., Xiang R., Zhou W. et al. Attenuation of acute lung inflammation induced by cigarette smoke in CXCR3 knockout mice. *Respir. Res.* 2008; 9 (1): 82. DOI: 10.1186/1465-9921-9-82.
35. Nie L., Liu Z.J., Zhou W.X. et al. Chemokine receptor CXCR3 is important for lung tissue damage and airway remodeling induced by short-term exposure to cigarette smoking in mice. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010; 31 (4): 436–442. DOI: 10.1038/aps.2009.192.
36. Akers I.A., Parsons M., Hill M.R. et al. Mast cell tryptase stimulates human lung fibroblast proliferation via protease-activated receptor-2. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2000; 278 (1): L193–201. DOI: 10.1152/ajplung.2000.278.1.L193.
37. Hansbro P.M., Hamilton M.J., Fricker M. et al. Importance of mast cell Prss31/transmembrane tryptase/tryptase-γ in lung function and experimental chronic obstructive pulmonary disease and colitis. *J. Biol. Chem.* 2014; 289 (26): 18214–18227. DOI: 10.1074/jbc.M114.548594.

Received: February 19, 2022

Accepted for publication: October 04, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Будневский Андрей Валериевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>)
Andrey V. Budnevsky, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.N.Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)
Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Овсянников Евгений Сергеевич — д. м. н., профессор кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>)
Evgeny S. Ovsyannikov, Doctor of Medicine, Professor, Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.N.Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: ovses@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>)

Савушкина Инесса Алексеевна — ассистент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: savushkinainessa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6988-1369>)

Inessa A. Savushkina, Assistant, Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.N.Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: savushkinainessa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6988-1369>)

Шкатова Янина Сергеевна — ассистент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: yankashkat@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5869-2888>)

Yanina S. Shkatova, Assistant, Department of Faculty Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.N.Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: yankashkat@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5869-2888>)

Шишкина Виктория Викторовна — к. м. н., доцент кафедры гистологии, директор Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 243-76-88; e-mail: 4128069@gmail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>)

Viktoria V. Shishkina, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Histology, Director of the Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “N.N.Burdenko Voronezh State Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; tel.: (473) 243-76-88; e-mail: 4128069@gmail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-4578>)

Участие авторов

Будневский А.В. — научное консультирование, редактирование текста
Авдеев С.Н. — научное консультирование, редактирование текста
Овсянников Е.С. — написание и редактирование текста
Савушкина И.А. — сбор и обработка материала, написание текста
Шкатова Я.С. — сбор и обработка материала, написание текста
Шишкина В.В. — научное консультирование, редактирование текста
 Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Authors Contribution

Budnevsky A.V. — scientific consulting, text editing
Avdeev S.N. — scientific consulting, text editing
Ovsyannikov E.S. — writing and editing the text
Savushkina I.A. — collection and processing of the material, writing the text
Shkatova Ya.S. — collection and processing of the material, writing the text
Shishkina V.V. — scientific consulting, text editing
 All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication.