

## РОЛЬ ФАКТОРОВ РОСТА И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПРОЦЕССЕ РЕМОДЕЛЛИНГА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ БРОНХОВ ПРИ РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ НОВОРОЖДЕННЫХ

*Е.С. Белянцева, И.А. Федоров, Л.Ф. Телешева, О.Г. Степанов*

*Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск*

Выявление ранних информативных биомаркеров предикторов ремоделирования слизистой оболочки бронхов и развития бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей по данным литературного обзора. Проанализировано 26 российских и зарубежных публикаций, посвященных изучению процесса ремоделинга респираторной системы у недоношенных детей, перенесших респираторный дистресс синдром новорожденных. Особое внимание уделено ростовым и провоспалительным факторам, выявляемых в крови и бронхиальных смывах, и принимающих непосредственное участие в активации эпителиально-мезенхимальных взаимоотношений слизистой оболочки бронхиального дерева. Большинство работ свидетельствуют о возможности использования ряда ростовых факторов как предикторов раннего развития соединительной ткани (пневмофиброза) у детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

*Ключевые слова:* бронхолегочная дисплазия, ремоделинг слизистой оболочки бронхов, ростовые и провоспалительные факторы, эпителиально-мезенхимальные взаимоотношения, респираторный дистресс синдром новорожденных.

В последние годы отмечается рост числа рождения недоношенных детей, в том числе – детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Респираторный дистресс синдром новорожденного (РДСН) является одной из основных причин заболеваемости и смертности недоношенных новорожденных [1, 22]. По мере снижения неонатальной смертности все большее влияние на прогноз жизни и здоровья стала оказывать бронхолегочная дисплазия (БЛД). Ранее встречающееся сравнительно редко, это заболевание стало серьезной проблемой для неонатологов и педиатров. Современные технологии лечения способствуют повышению выживаемости недоношенных детей в отделениях реанимации [1, 3]. С целью диагностики большой интерес представляет поиск ранних биомаркеров предикторов БЛД.

Этиологическими факторами высокой заболеваемости детей, родившихся раньше срока, является функциональная неполноценность и незрелость таких жизненно важных систем, как центральная нервная система, дыхательная, сердечно-сосудистая, иммунная, что обуславливает наибольшую подверженность глубоконедоношенных детей к развитию различных патологических состояний [2].

В свою очередь, известно, что при прове-

дении ИВЛ-терапии у части новорожденных с РДСН, начинается активный процесс ремоделирования слизистой оболочки бронхов, возникающий при действии определенных иммунологических, инфекционных, механических (высокое давление при ИВЛ) факторов, высоких концентраций кислорода [5, 10]. Воспаление легочных структур, вызываемое токсическими радикалами, часто сочетается с бактериальным воспалением, на что указывает увеличение содержания провоспалительных цитокинов и ростовых факторов в трахеобронхиальных аспиратах в остром периоде РДСН. Основные мишени ремоделинга – клетки мерцательного эпителия бронхов. К фибриноидным медиаторам, участвующим в формировании субэпителиального фиброза, относят пептиды (эндотелины-1 и 3), цитокины, факторы роста, гистамин, триптазу, тромбин. Существует гипотеза об усилении эпителиально-мезенхимальных связей цитокинами, высвобождающимися из клеток эпителия Т-хелперов 2-го типа, и различными факторами роста [19, 21].

Ремоделинг дыхательных путей у новорожденных детей является критическим признаком хронических заболеваний бронхов, характеризующимся аномальным восстановлением эпителия и накоплением фибробла-

стов, которые секретируют экстрацеллюлярный матрикс и тем самым способствуют развитию необратимой бронхиальной обструкции. В последнее время эпителиально-мезенхимальные трансформации идентифицируются как новый источник фибробластов, что может вызывать ремоделирование дыхательных путей. Этот феномен определяется потерей эпителиального фенотипа клетками эпителия бронхов и приобретением ими мезенхимального фенотипа. В дальнейшем эти клетки способны мигрировать и секретировать молекулы экстрацеллюлярного матрикса [23].

T-хелперы 2-го типа присутствуют в дыхательных путях пациентов с хроническими респираторными заболеваниями (БА) и синтезируют специфические цитокины IL-5, IL-4 и IL-13, которые модулируют воспалительный ответ дыхательных путей и активацию эпителиально-мезенхимальных взаимоотношений [13].

В экспериментах на животных показано, что IL-13 сопряжен с метаплазией бокаловидных клеток и отложением субэпителиального коллагена, а также вызывает повышенную регуляцию сократительных процессов в гладкомышечной мускулатуре дыхательных путей, не увеличивая при этом мышечную массу. Кроме того, ИЛ-4 у мышей защищает от отложения коллагена в дыхательных путях и практически не влияет на гладкомышечные структуры [16].

Значительное внимание уделяют матричным металлопротеиназам (ММП) и тканевым ингибиторам ММП. Наиболее изучены ММП-2 и ММП-9. ММП-9 участвует в расщеплении многих структурных белков, в том числе экстрацеллюлярной мембраны. Разные клетки синтезируют и сохраняют ММП-9 в гранулах, из которых она высвобождается под действием цитокинов (TNF- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8) [6]. Так, нейтрофилы секретируют ММП-9, которая затем связывается с поверхностными образованиями нейтрофилов и становится недоступной для ингибиторов протеинов [8]. ММП, вероятно, способствует развитию ремоделирования за счет разных влияний на факторы роста, пролиферацию гладкомышечных элементов и регуляцию апоптоза. Тканевой ингибитор-1 ослабляет активность ММП-9, нарушает рост клеток за счет ускорения апоптоза и стимуляции пролиферации. Тканевой ингибитор-1 продуцируют разные клетки. Определение отношения ММП-9/тканевой ингиби-

тор-1 позволяет судить о накоплении коллагена и утолщении стенок дыхательных путей [18].

Инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1) это одноцепочечный пептид со структурной гомологией к про-инсулину. В легких его основным источником являются макрофаги, а также эпителиальные клетки бронхов и мезенхимальные клетки. Биологическая активность IGF-1 определяется IGF-связывающим протеином, который связывается с рецепторами 1-го и 2-го типа. IGF-1 регулирует пролиферацию и дифференциацию множества клеток, являясь сильным митогеном для фибробластов, и вызывает усиление синтеза коллагена [18]. Предыдущими исследованиями установлено, что выделение IGF-1 является высокой во время развития плода и уменьшается к рождению. Однако, в ответ на повреждение, альвеолярные эпителиоциты и воспалительные клетки высвобождают ряд цитокинов и факторов роста, вовлеченных в процессы миграции и пролиферации фибробластов, изменение их в миофибробласты, вызывая накопление и ремоделирование внеклеточного матрикса. Одним из факторов является IGF-1, который усиливает пролиферацию фибробластов легкого плода с развитием повреждающих процессов в легких. Также, повышенные концентрации IGF-1 были обнаружены в аспирате трахеобронхиальной жидкости недоношенных новорожденных, у которых в дальнейшем развилась бронхолегочная дисплазия [7, 20].

Кроме того, доказано увеличение трансформирующего фактора роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), являющегося плеотропным цитокином, в процессах ремоделирования бронхов. Его выделение происходит как в иммунных (эозинофилы, лимфоциты), так и в структурных эпителиальных клетках. При ингибировании данного фактора происходит замещение субэпителиального коллагена и уменьшение толщины стенки трахеобронхиального дерева [25]. При обследовании детей с хроническими респираторными заболеваниями показано, что число TGF- $\beta$ 1-позитивных эпителиальных клеток коррелирует с толщиной базальной мембраны. Это предполагает наличие общего родового признака бронхиального ремоделирования при хронических заболеваниях дыхательных путей [12]. С другой стороны, роль TGF противоречива, например данный фактор стимулирует пролиферацию сливающихся гладкомышечных клеток сосудов и дыхательных путей, но также подавляет их пролифера-

цию, когда они субконфлюэнтные. Также низкая концентрация TGF- $\beta$ 1 усиливает пролиферацию фибробластов, хондроцитов и гладкомышечных артериальных клеток, но в то же время высокое содержание TGF- $\beta$ 1 снижает пролиферацию тех же самых клеток [8].

Известно, что фактор роста кератиноцитов (KGF) регулирует несколько функций в альвеолярном эпителии, включая пролиферацию эпителиальных клеток, запуск синтеза сурфактанта в развивающихся альвеолярных клетках II типа и ускорение процесса восстановления поврежденного легочного эпителия. Предполагается, что KGF, продуцируемый в развивающемся легком, может снизить риск развития повреждения альвеолярных эпителиоцитов, а также помочь их восстановлению. Высокие концентрации KGF у новорожденных с РДСН препятствуют развитию бронхолегочной дисплазии, что может быть использовано в лечении таких пациентов [23].

Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) может способствовать секреции сурфактанта и созреванию легких. В исследовании по развитию бронхолегочной дисплазии после перенесенного РДСН, недоношенные дети с более тяжелым РДСН имели более низкий VEGF, чем тех, кто выздоровел. Постоянная экспрессия VEGF во время развития плода осуществляет физиологическую роль VEGF в развитии легких человека [24]. Низкие концентрации VEGF у недоношенных детей с более тяжелым РДСН могут способствовать развитию острого повреждения легких. При БЛД, экспрессия VEGF в альвеолярном эпителии может представлять собой компенсаторный рост после острой фазы заболевания легких, то есть при нарушении функционирования эпителия [9]. При исследовании пуповинной крови у недоношенных новорожденных с РДСН было обнаружено, что большой срок недоношенности и низкий вес, более длительная ИВЛ с жесткими параметрами, а также низкие значения по шкале Апгар, коррелируют с более низкими значениями VEGF в пуповинной крови. Более высокие значения VEGF в пуповинной крови были обнаружены у недоношенных детей без РДСН. До настоящего момента исследование количества VEGF в трахеобронхиальном секрете не проводилось [14].

Многочисленные исследования дают сведения о влиянии ростовых и провоспалительных факторов на ремоделинг слизистой

оболочки бронхов у новорожденных детей [17]. В то же время, процессы ремоделирования у новорожденных с РДСН, особенно с очень низкой массой тела при рождении остаются «белым пятном». В этой связи изучение роли вышеперечисленных факторов остается актуальной проблемой современной неонатологии.

#### Литература / References

1. Антонов А.Г., Богданова А.В., Бойцова Е.В. Бронхолегочная дисплазия: научно-практическая программа. Педиатрия. Приложение. 2013. Т. 92, № 4. 49 с. [Antonov A.G., Bogdanova A.V., Boytsova E.V. (Bronchopulmonary Dysplasia. Scientific and Practical Program). *Pediatriya. Prilozhenie* (Pediatrics. Application), 2013, vol. 92, no. 4, 49 p. (in Russ.)]
2. Кулаков В.И., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе. Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2006. № 4. С. 8–11. [Kulakov V.I., Antonov A.G., Baybarina E.N. (Problems and Perspectives of Nursing of Children with Extremely Low Body Weight at the Present Stage). *Rossiyskiy vesnik perinatologii i pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics), 2006, no. 4, pp. 8–11. (in Russ.)]
3. Любименко В.А., Панкратов Л.Г., Мостовой А.В. Применение Куросурфа в неонатологии. Лечащий врач. 2005. № 10. С. 89–91. [Lyubimenko V.A., Pankratov L.G., Mostovoy A.V. (Primenenie Curosurf in Neonatology). *Lechashchiy vrach* (Attending Vrach), 2005, no. 10, pp. 89–91. (in Russ.)]
4. Панкратов Л.Г., Шабалов Н.П., Любименко В.А. Сурфактанты в лечении респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Вопросы практ. педиатрии. – 2006. – Т. 1, № 6. – С. 34–43. [Pankratov L.G., Shabalov N.P., Lyubimenko V.A. (Surfactants in the Treatment of Respiratory Distress Syndrome in Newborns). *Voprosy prakticheskoy pediatrii* (Questions Practical Pediatrics), 2006, vol. 1, no. 6, pp. 34–43. (in Russ.)]
5. Al-Muhsen S., Johnson JR., Hamid Q. Remodeling in Asthma. *J. Allergy and Clinical Immunology*, 2011, no. 128 (3), pp. 451–462.
6. Paananen R., Husa A.K., Vuolteenaho R., Herva R., Kaukola T., Hallman M. Blood Cytokines During the Perinatal Period in Very Preterm Infants: Relationship of Inflammatory Response

and Bronchopulmonary Dysplasia. *The Journal of Pediatrics*, 2009, no. 154 (1), pp. 39–43.

7. Chung K.F., Barnes P.J. Cytokines in Asthma. *Thorax*, 1999, no. 54 (9), pp. 825–857.

8. Schuijs M.J., Willart M.A., Hammad H., Lambrecht B.N. Cytokine Targets in Airway Inflammation. *Current Opinion in Pharmacology*, 2013, no. 13 (3), pp. 351–361.

9. Stamatiou R., Paraskeva E., Gourgoulanis K., Molyvdas P.A., Hatziefthimiou A. Cytokines and Growth Factors Promote Airway Smooth Muscle Cell Proliferation. *ISRN Inflammation*. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3767366/> (accessed 8.07.2012).

10. Dahlem P., Aalderen W.M.C. van, Bos A.P. Pediatric Acute Lung Injury. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2007, no. 8, pp. 348–362.

11. Danan C., Franco M-L. High Concentrations of Keratinocyte Growth Factor in Airways of Premature Infants Predicted Absence of Bronchopulmonary Dysplasia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2002, no. 165, pp. 1384–1387.

12. Hoňková L., Uhlík J., Beránková K., Svobodová T., Pohunek P. Epithelial Basement Membrane Thickening is Related to TGF- $\beta$  1 Expression in Children with Chronic Respiratory Diseases. *Pediatric Allergy and Immunology*, 2014, no. 25 (6), pp. 593–599.

13. Holgate S.T., Wilson S.J., Davies D.E., Fedorov I.A. Epithelial Stress and Structural Remodelling in Childhood Asthma. *Thorax*, 2005, no. 60 (5), pp. 389–394.

14. Leonardi S., Vitaliti G., Marseglia G.L., Caimmi D., Lionetti E., Miraglia D., Giudice M., Salpietro C., Spicuzza L., Ciprandi G., La Rosa M. Function of the Airway Epithelium in Asthma. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 2012, no. 26, pp. 41–48.

15. Mailaparambil B., Krueger M., Heizmann U., Schlegel K., Heinze J., Heinzmann A. Genetic and Epidemiological Risk Factors in the Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *Disease Markers*, 2010, no. 29 (1), pp. 1–9.

16. Hirota N., Martin J.D. Mechanisms of Airway Remodeling. *Chest*, 2013, no. 144 (3), pp. 1026–1032.

17. Holgate S.T. Epithelial Damage and

Response. *Clinical and Experimental Allergy*, 2000, no. 30, pp. 37–41.

18. Ahasic A.M., Zhai R., Li Su, Yang Zhao, Aronis K.N., Thompson B.T. IGF1 and IGFBP3 in Acute Respiratory Distress Syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 2012, no. 166, pp. 121–129.

19. Marrocchella S., Sestili V., Indraccio U., de Rosario F., Castellana L., Masticci AL., Calo' A., Magaldi R., Del Bianco A., Greco P., Matteo M. Late Preterm Births: a Retrospective Analysis of the Morbidity Risk Stratified for Gestational Age. *Springerplus J.*, 2014, no. 3, 114 p.

20. Krein P.M., Sabatini P.J., Tinmouth W., Green F.H., Winston B.W. Localization of Insulin-like Growth Factor-I in Lung Tissues of Patients with Fibroproliferative Acute Respiratory Distress Syndrome. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine*, 2003, no. 167, pp. 83–90.

21. Lofqvist C., Hellgren G. Low Postnatal Serum IGF-I Levels are Associated with Bronchopulmonary Dysplasia (BPD). *Acta Paediatrica*, 2012, no. 101, pp. 1211–1216.

22. Manuyakorn W. Airway Remodelling in Asthma: Role for Mechanical Forces. *Asia Pacific Allergy*, 2014, no. 4 (1), pp. 19–24.

23. Nenartovich I.A., Zhernosek V.F. Bronchial Remodeling in Asthma and the Possibility of Correction. *Recept*, 2010, no. 3 (71), pp. 77–89.

24. Hasan J., Beharry K.D., Valencia A.M., Strauss A., Modanlou H.D. Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 in Tracheal Aspirate Fluid of Preterm Neonates at Birth may be Predictive of Bronchopulmonary Dysplasia / Chronic Lung Disease. *Pediatrics*, 2009, no. 123 (6), pp. 1541–1547.

25. Pain M., Bermudez O., Lacoste P., Royer P.-J., Karine Botturi, Tissot A., Brouard S., Eickelberg O., Magnan A. Tissue Remodelling in Chronic Bronchial Diseases: From the Epithelial to Mesenchymal Phenotype. *The European Respiratory Review*, 2014, no. 23 (131), pp. 118–130.

26. Tsao P.N., Wei S.C., Chou H.C., Su Y.N., Chen C.Y., Hsieh F.J., Hsieh W.S. Vascular Endothelial Growth Factor in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Pediatric Pulmonology*, 2005, no. 39, pp. 461–465.

**Белянцева Елена Сергеевна**, аспирант кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической, лабораторной диагностики, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), [elenabelyantseva@mail.ru](mailto:elenabelyantseva@mail.ru).

**Федоров Игорь Анатольевич**, доктор медицинских наук, Заслуженный врач Российской Федерации, заведующий кафедрой факультетской педиатрии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), [ifedorov@mail.ru](mailto:ifedorov@mail.ru).

Телешева Лариса Федоровна, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической, лабораторной диагностики, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), teleshevalarisa@mail.ru.

Степанов Олег Геннадьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии, Южно-Уральский государственный медицинский университет (Челябинск), Lisax@mail.ru.

Поступила в редакцию 15 января 2015 г.

---

## IMPORTANCE OF GROWTH-STIMULATING FACTORS AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN THE BRONCHIAL MUCOSA REMODELING AT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME OF THE NEWBORN

*E.S. Belyantseva, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation, elenabelyantseva@mail.ru,*

*I.A. Fyodorov, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation, ifedorov@mail.ru,*

*L.F. Telesheva, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation, teleshevalarisa@mail.ru,*

*O.G. Stepanov, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation, Lisax@mail.ru*

Aim of the research is to reveal early informative biomarkers, predictors of bronchial mucosa remodeling and development of bronchopulmonary dysplasia in premature infants according to the literature review. We analyzed 26 Russian and foreign works dedicated to studies of the respiratory system remodeling in premature infants having suffered the respiratory distress syndrome of the newborn. We focused on the growth-stimulating and anti-inflammatory factors that are detected in blood and bronchial lavage and involved directly in activation of epithelial-mesenchymal relationships of the bronchial tree mucosa. The majority of works show that it is possible to use certain growth-stimulating factors as predictors of the early development of the connective tissue (pulmonary fibrosis) in children with extremely low and very low birth weight.

*Keywords: bronchopulmonary dysplasia, bronchial mucosa remodeling, growth-stimulating and anti-inflammatory factors, epithelial-mesenchymal relationships, respiratory distress syndrome of the newborn.*

*Received 15 January 2015*

---

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ СТАТЬИ

Роль факторов роста и провоспалительных цитокинов в процессе ремоделинга слизистой оболочки бронхов при респираторном дистресс-синдроме новорожденных / Е.С. Белянцева, И.А. Федоров, Л.Ф. Телешева, О.Г. Степанов // Вестник ЮУрГУ. Серия «Образование, здравоохранение, физическая культура». – 2015. – Т. 15, № 1. – С. 75–79.

### REFERENCE TO ARTICLE

Belyantseva E.S., Fyodorov I.A., Telesheva L.F., Stepanov O.G. Importance of Growth-Stimulating Factors and Anti-Inflammatory Cytokines in the Bronchial Mucosa Remodeling at Respiratory Distress Syndrome of the Newborn. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Education, Healthcare Service, Physical Education*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 75–79. (in Russ.)