

УДК 612.017.3

DOI 10.36691/RAJ.2020.16.4.001

Прямое действие аллергена на гладкомышечные клетки

И.С. Гушин

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России; РФ, 115522, г. Москва, Каширское ш., д. 24

E-mail: igushchin@yandex.ru

Резюме. Собственными и литературными данными обоснована возможность прямого действия аллергена на гладкомышечные клетки за счет взаимодействия его с фиксированными IgE антителами на Fc ϵ RI-рецепторах I типа (Fc ϵ RI), экспрессированных на этих клетках. Рассмотрены последствия Fc ϵ RI-опосредованной стимуляции гладкомышечных клеток в виде активации сократительного механизма, а также продукции и секреции провоспалительных цитокинов. Установление значения Fc ϵ RI-опосредованной активации гладкомышечных клеток в аллергическом ответе остается задачей последующих исследований.

Ключевые слова: гладкомышечные клетки; миокардиальные клетки, сократительный механизм, IgE-опосредованная аллергия, анафилаксия, рецепторы Fc ϵ RI, Th2-цитокины, эотаксин, IL-4, IL-5, IL-13, TSLP

Direct action of allergen on smooth muscle cells

I.S. Gushchin

NRC Institute of Immunology FMBA of Russia; 24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

E-mail: igushchin@yandex.ru

Abstract. Own and published data substantiate the direct effect of the allergen on smooth muscle cells due to its interaction with fixed IgE antibodies on type I Fc ϵ receptors (Fc ϵ RI) expressed on these cells. The effects of Fc ϵ RI-mediated stimulation of smooth muscle cells in the form of activation of the contractile mechanism, as well as the production and secretion of pro-inflammatory cytokines, are considered. Establishing the value of Fc ϵ RI-mediated activation of smooth muscle cells in the allergic response remains the task of subsequent studies.

Key words: smooth muscle cells, myocardial cells, contractile mechanism, IgE-mediated allergy, anaphylaxis, Fc ϵ RI receptors, Th2 cytokines, eotaxin, IL-4, IL-5, IL-13, TSLP

Гладкая мускулатура является важной эффекторной системой IgE-опосредованных аллергических реакций разных органов, включая органы желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистую систему, органы дыхания. Изучение механизма вовлечения в аллергическую реакцию гладкой мускулатуры воздухоносных путей имеет особое фундаментальное и прикладное значение в связи с тем, что она участвует в процессе как главное составляющее звено патогенеза бронхиальной астмы, имеющей огромное медико-социальное значение. Известно, что это заболевание является тяжелым бременем для современного общества. Распространенность

бронхиальной астмы среди населения составляет в разных странах от 1 до 20%. С астмой связаны порядка 250 000 случаев преждевременной смерти ежегодно и потеря не менее 20 миллионов рабочих дней в году в современном мире [1]. Удручающим является неоднократно подтвержденный факт значительного возрастания за последние десятилетия заболеваемости аллергическими болезнями вообще и бронхиальной астмой в частности [2].

Традиционно принято считать, что гладкая мускулатура, являющаяся сократительной тканью, опосредованно участвует в аллергических реакциях за счет действия на нее провоспалительных медиа-

Для корреспонденции

Гушин Игорь Сергеевич
ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.
РФ, 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 24.
E-mail: igushchin@yandex.ru

For correspondence

Igor S. Gushchin
NRC Institute of Immunology FMBA of Russia.
24, Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russian
Federation. E-mail: igushchin@yandex.ru

Статья поступила 28.10.2019 г.

Принята к печати 09.12.2019 г.

Рекомендована к публикации
О.М. Курбачёвой

торов, цитокинов, хемокинов и ростовых факторов, высвобождаемых из других клеток — участников аллергического ответа. Однако в ходе изучения патогенеза аллергического процесса были накоплены сведения, иллюстрировавшие принципиально иной способ вовлечения гладкой мускулатуры в аллергический ответ. Во-первых, получены данные, свидетельствующие о возможности прямого действия аллергена на сенсibilизированные к этому аллергену гладкомышечные клетки. Во-вторых, показано, что на гладкомышечных клетках представлены рецепторы для IgE и, в частности, высокоаффинные рецепторы для IgE ($Fc_\epsilon RI$), чем была подтверждена способность аллергена прямо воздействовать (без посредников) на сенсibilизированные гладкомышечные клетки. В-третьих, гладкомышечные клетки экспрессируют разные цитокины, в том числе Th2-типа, которые, высвобождаясь из сенсibilизированных клеток, оказывают на них аутокринное действие, выражающееся в повышении чувствительности гладкой мышцы к возбуждающим агонистам, вызывающим сокращение мышцы, и нарушают опосредованное β -адренорецепторами расслабление гладкой мускулатуры (на примере гладкой мускулатуры воздухоносных путей) [3].

В связи со сказанным рассмотрение $Fc_\epsilon RI$ -опосредованного прямого (без посредников) вовлечения гладкомышечных клеток в аллергическую реакцию и его последствий представляет очевидный интерес.

Физиологические свидетельства прямого действия аллергена на гладкомышечные клетки

В 60-е годы прошлого столетия нами впервые были получены сведения, доказывающие возможность прямого (непосредственного) действия антигена (аллергена) на гладкомышечные клетки сенсibilизированных животных. Такое действие рассматривалось как дополнение к антигенной стимуляции других эффекторных клеток (тучных клеток), секретирующих биологически активные вещества (посредники аллергической реакции), которые вызывают сокращение гладкой мускулатуры и тем самым вторично вовлекают ее в реакцию. Было показано, что в изолированном пучке гладкомышечных волокон *taenia coli* морской свинки отсутствуют тучные клетки — основной источник биологически активных веществ, высвобождаемых во время анафилактической реакции гладкомышечных органов и оказывающих возбуждающее действие на гладкомышечные волокна. На таком препарате в условиях одновременной регистрации сократительной (в изометрическом режиме) и электрической (измерением мембранного потенциала методом сахарозного мостика) активности была воспроизведена анафилактическая реакция гладкомышечных волокон. Это свидетельствовало о том, что присутствие тучных клеток не является

обязательным для осуществления этой реакции, и наиболее вероятной оказывается возможность прямого действия аллергена на гладкомышечные клетки, которые, таким образом, должны иметь на своей поверхности гомоцитотропные («реагиновые») антитела и их клеточные рецепторы [4]. Специальные серии исследований были проведены в условиях деполяризации клеточной мембраны гладкомышечных клеток ионами калия (150 мМ). Как было хорошо известно, в деполяризованной гладкой мышце становится невозможным возникновение потенциалов действия и проведение возбуждения от одной гладкомышечной клетки к другой. Активация сократительного механизма гладкой мышцы в этих условиях при действии на нее различных возбуждающих агентов осуществляется либо вследствие непосредственного действия этих агентов на сократительный механизм, либо путем повышения проницаемости мембраны гладкомышечных клеток к некоторым ионам и последующей активации ими сократительного механизма. Поскольку при деполяризации гладкомышечного препарата становится невозможным возникновение потенциалов действия во всех возбудимых элементах этой ткани, то тем самым исключается возбуждение гладкомышечных волокон через нервные элементы, заложенные в толще гладкой мышцы. В связи с этим деполяризованная гладкая мышца использовалась в физиологии и фармакологии в качестве объекта для изучения непосредственного действия различных веществ на гладкомышечные клетки. Возможность воспроизведения анафилактического сокращения деполяризованной гладкой мышцы (*taenia coli*) показала, что активация нервных элементов также не является обязательной для осуществления этой реакции, и свидетельствовала о непосредственном действии аллергена на гладкомышечные клетки [5]. В соответствии с этими данными были результаты исследований, выполненных на миокардиальных клетках предсердия активно сенсibilизированных морских свинок. Испытания проводили в условиях одновременной регистрации сократительной активности и электрофизиологических показателей, полученных с использованием внутриклеточной микроэлектродной техники. Известно, что в отсутствие ионов кальция блокируется секреция медиаторов анафилаксии из клеток-мишеней аллергии и устраняется сократительная активность мышечных клеток. Оказалось, что в таких контролируемых условиях удаления ионов кальция (по устранению сократительной способности), когда становится невозможным секреция биологически активных веществ из тучных клеток, анафилактическая реакция миокардиальных клеток, оцениваемая по электрической активности, сохранялась [6]. Таким образом, эти данные явились дополнительным свидетельством возможности прямого действия

аллергена на мышечные клетки (гладкомышечные и миокардиальные). Естественно, что полученные данные ставили вопрос о необходимости установления природы молекулярных клеточных структур, ответственных за рецепцию на клетках «реагиновых» антител [7]. Однако это могло быть осуществимо только при высоком технологическом уровне и техническом обеспечении исследовательской работы, отсутствовавших в тот период.

Многим позже были проведены работы, выполненные другими исследователями, подтвердившими представление о прямом действии аллергена на гладкомышечные клетки. На изолированных гладкомышечных препаратах трахеи повторно сенсibilизированных («ресенсibilизированных») овальбумином морских свинок показано, что ресенсibilизация сопровождается увеличением мембранного потенциала покоя гладкомышечных клеток (гиперполяризацией с $-61,8 \pm 0,6$ до $-78,2 \pm 0,1$ мВ), измеряемого внутриклеточными стеклянными микроэлектродами, заполненными 3М раствором KCl, с омическим сопротивлением порядка 80–90 Мом (то есть с тонким кончиком микроэлектрода, достаточным для проникновения в гладкомышечную клетку) [8]. Гиперполяризация обусловлена, по-видимому, потенциацией электрогенного натриевого насоса [9]. Аллерген (овальбумин) вызывал деполяризацию мембраны гладкомышечных клеток и сокращение препарата, измеряемое в изометрическом режиме. Двунатриевая соль хромогликата (ДСКГ) – потенциальный стабилизатор тучных клеток – в концентрации 20 мкг/мл укорачивала период деполяризации и соответственно несколько уменьшала силу изометрического сокращения, вызванного овальбумином. Удаление слизистой оболочки (как источника содержания тучных клеток) не оказывало заметного влияния на ответные реакции изолированного гладкомышечного препарата ни на овальбумин, ни на действие ДСКГ. Вещество 48/80 (избирательный активатор тучных клеток, вызывающий секрецию из них преформированных и вновь синтезируемых медиаторов) вызывало сокращение гладкомышечных препаратов несенсibilизированных животных и более выраженное сокращение гладкомышечных препаратов ресенсibilизированных морских свинок, что, возможно, свидетельствовало о гиперреактивности сенсibilизированных тканевых препаратов или было связано с описанным в ряде работ увеличением содержания тканевых тучных клеток в ходе сенсibilизации. После действия овальбумина на гладкомышечные препараты сенсibilизированных животных (то есть после анафилактической реакции) реакция на вещество 48/80 снижалась на 24% ($p < 0,001$) по сократительному ответу и на 13% ($p < 0,001$) по изменению величины мембранного потенциала. Сделано заключение о том, что

фармакологическое воздействие на тучные клетки гладкомышечного препарата сенсibilизированных морских свинок существенно не сказывается на величине мембранного потенциала гладкомышечных клеток и лишь частично влияет на физиологический ответ данной ткани на действие специфического аллергена. Тем самым обосновывалась возможность прямого действия аллергена на сенсibilизированные гладкомышечные клетки [8]. В последующем эти исследования были продолжены и дополнены. В условиях пассивной сенсibilизации сывороткой крови, полученной от иммунизированных овальбумином морских свинок, показано, что у морских свинок за сенсibilизацию гладкой мышцы ответственны гомоцитотропные антитела – как термолабильные (антитела изотипа IgE), так и термостабильные (антитела изотипа IgG₁), так как инактивация сыворотки крови при 60 °С в течение 2 ч лишь частично угнетала вызванную антигеном (овальбумином) анафилактическую реакцию гладкомышечного препарата, в то время как на гладкомышечном препарате кроликов предварительное прогревание иммунной кроличьей сыворотки крови полностью устраняло возможность вызываемой антигеном сократительной реакции гладкой мышцы. Это совпадало с хорошо известными уже в ту пору данными о том, что гомоцитотропная активность антител у морских свинок обусловлена антителами изотипов IgE и IgG₁, а у кроликов только IgE. Кроме того, было показано, что медиаторы тучных клеток принимают лишь частичное участие в анафилактическом сокращении гладкой мышцы, поскольку предварительная обработка гладкомышечных препаратов дифенгидраминам (антагонистом H₁-рецепторов), метисергидом (антагонистом серотонина), 5, 8, 11, 14-эйкозотетраеновой кислотой (ингибитором синтеза простагландинов и лейкотриенов), соединением FPL 55712 (известным антагонистом медленно действующего вещества анафилаксии, то есть лейкотриенов C₄, D₄, E₄) и ДСКГ уменьшали анафилактическую сократительную реакцию, но полностью не блокировали ее [9].

Все приведенные выше сведения ставили, таким образом, вопрос о подтверждении присутствия на гладкомышечных клетках рецепторов для антител изотипа IgE, в первую очередь рецепторов, обладающих высокой аффинностью по отношению к этому иммуноглобулину, то есть Fc_ε-рецепторов I типа (Fc_εRI).

Выявление Fc_εRI на гладкомышечных клетках

Вскоре после открытия чрезвычайно специфичных и высокоаффинных рецепторов для IgE (Fc_εRI) на тучных клетках [10] началось интенсивное изучение этих рецепторов, показавшее, что они относятся к обширному семейству многоцепевых рецепторов иммунного распознавания. Изначально эти рецеп-

торы были описаны как тетрамерный комплекс цепей пептидов, обозначаемый $\alpha\beta\gamma_2$, то есть имеющий по одной α - и β -цепи и две γ -цепи [11]. Альфа-субъединица является членом иммуноглобулинового суперсемейства, имеет два внеклеточных домена и содержит участок связывания для IgE. Бета-субъединица состоит из четырех трансмембранных доменов и соответственно имеет цитоплазматические N- и C-концевой хвосты. Функция этой субъединицы состоит в усилении сигнального ответа. Две γ -субъединицы, соединенные дисульфидными мостиками, относятся к членам семейства $\gamma/\zeta/\eta$ -рецепторных субъединиц, включают в себя трансмембранную область и цитоплазматический хвост. Гамма-субъединицы абсолютно необходимы для функционирования $Fc_\epsilon RI$ -сигнального пути. Как β -, так и γ -цепи ответственны за проведение сигнала, осуществляемого фосфорилированием ITAM (immunoreceptor tyrosine based activation motif) [11–13].

Следует заметить, что экспрессия $Fc_\epsilon RI$ на клетках наиболее полно изучена у человека и мышей. Что касается других видов животных, то имеющиеся результаты наблюдений крайне скудные. Наиболее распространенной является точка зрения о том, что у грызунов (мышей) β -цепь $Fc_\epsilon RI$ абсолютно необходима для представления рецептора на клеточной поверхности и у мышей $Fc_\epsilon RI$ имеет только тетрамерную структуру (субъединицы $\alpha\beta\gamma_2$). $Fc_\epsilon RI$ человека может экспрессироваться как в виде тетрамерной ($\alpha\beta\gamma_2$), так и тримерной ($\alpha\gamma_2$) формы. Клеточное распределение $Fc_\epsilon RI$ у человека и мышей также различается. $Fc_\epsilon RI$ у мышей экспрессируется на тучных клетках и базофилах, в то время как у человека $Fc_\epsilon RI$ в тримерной форме присутствует и на моноцитах/макрофагах, эозинофилах, тромбоцитах, клетках Лангерганса, дендритных клетках [14–16]. Вполне вероятно, что перечень этот в действительности больше. Нужно иметь в виду, что плотность распределения $Fc_\epsilon RI$ на этих клетках намного уступает плотности его распределения на тучных клетках и базофилах. Другие важные результаты исследований в этой области, остающиеся актуальными и сегодня, обобщены в цитируемой работе [11]. Это — установление участия $Fc_\epsilon RI$ в представлении антигена; генетические свидетельства того, что $Fc_\epsilon RI$ может влиять на развитие некоторых паразитарных заболеваний; доказательства того, что β -субъединица $Fc_\epsilon RI$ осуществляет усиливающее действие на биологические функции рецептора; выявление возможной связи atopического фенотипа с полиморфизмом β -цепи человеческого $Fc_\epsilon RI$; участие аутоантител к α -цепи $Fc_\epsilon RI$ в развитии клинических проявлений хронической крапивницы и пр. Все это показывает, что функции $Fc_\epsilon RI$ гораздо разнообразнее тех, которые считаются традиционными, и нуждаются в специальных целенаправленных исследованиях.

Что же касается мнения об избирательной экспрессии $Fc_\epsilon RI$ у грызунов только на тучных клетках и базофилах, то это требует отдельного комментария. Дело в том, что нельзя игнорировать известные сведения, полученные на крысах (род грызунов семейства мышинных, то есть ближайших родственников мышей) [17]. С использованием проточной цитометрии, флуоресцентной микроскопии и Вестерн блот анализа показано, что у крыс, так же как и у человека, функционально активная тримерная форма ($\alpha\gamma_2$) рецептора $Fc_\epsilon RI$ экспрессируется на эозинофилах и макрофагах. Также показано, что эти два типа клеток вызывают IgE-опосредованное, $Fc_\epsilon RI$ -зависимое клеточное цитотоксическое действие на паразитов (шистосом). Эти данные свидетельствуют о видовых различиях между крысами и мышами либо могут быть связаны с упомянутой низкой плотностью экспрессии рецептора на эозинофилах и макрофагах и недостаточной чувствительностью использованных способов его выявления.

Перекрестное связывание мультивалентным аллергеном молекул $Fc_\epsilon RI$ через фиксированные на них антитела изотипа IgE запускает каскады фосфорилирования, что вызывает выраженные морфологические и транскрипционные модификации как проявления клеточной активации. В наиболее всесторонне изученных в этом плане тучных клетках/базофилах наступает изменение формы и компактности (так называемое «гофрирование») клеточной мембраны, слияние перигранулярных мембран с общей цитоплазматической мембраной, экзоцитоз гранул и высвобождение содержащихся в них преформированных посредников, активация транскрипции генов и новый синтез белковых и липидных медиаторов. Каскадный поток биохимических реакций, лежащих в основе клеточной активации, осуществляемой через $Fc_\epsilon RI$, подробно изучен в настоящее время и представлен в ряде обобщающих работ [12, 18–21]. В рамках настоящей работы следует подчеркнуть, что упомянутые биохимические процессы лежат в основе универсальных механизмов клеточной активации вообще, и поэтому $Fc_\epsilon RI$ -зависимая стимуляция активационных сигнальных путей переводит клетки в активированное (возбужденное) состояние, соответствующее данному типу клетки. Таким образом, если $Fc_\epsilon RI$ -зависимая стимуляция возбудимых клеток осуществима, то применительно к гладкомышечным клеткам это должно привести к сокращению гладкой мышцы, а также к иным эффекторным результатам, свойственным этим клеткам и не связанным только с опосредованным их вовлечением в аллергический процесс за счет высвобождения медиаторов из иных клеток-мишеней аллергенного действия (в первую очередь тучных клеток и базофилов).

Итак, установление присутствия $Fc_\epsilon RI$ на гладкомышечных клетках становилось актуальной задачей

и открывало интересные перспективы уточнения механизма аллергической реакции.

Весьма объемные исследования были выполнены на гладкомышечных клетках воздухоносных путей человека с использованием широкого перечня методических приемов, включая полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени, саузерн-блот анализ, иммуногистохимические и иммунофлуоресцентные методы, метод проточной цитометрии, вестерн-блот анализ и др. [22]. Испытания были проведены на культурах гладкомышечных клеток при отсутствии практически значимого количества тучных клеток, содержание которых контролировали по мРНК триптазы. В результате было показано, что гладкомышечные клетки экспрессируют $Fc\epsilon RI$. Экспрессия рецептора продемонстрирована и *in vivo* на гладкомышечных волокнах биоптатов бронхов, полученных от больных бронхиальной астмой. IgE-опосредованная активация гладкомышечных клеток через высокоаффинные рецепторы ($Fc\epsilon RI$) приводила к высвобождению цитокинов Th2-профиля и хемокинов (эотаксина, IL-4, IL-13, IL-5), но не цитокинов Th1-профиля (IFN- γ). Более того, обработка гладкомышечных клеток антителами, направленными против α -цепи $Fc\epsilon RI$, обрывала указанный эффект. Показано также *in vitro*, что перекрестное связывание $Fc\epsilon RI$ козьими антителами против IgE человека приводило к выраженному преходящему увеличению внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , которое количественно и качественно было подобно ответу, вызванному сократительным агонистом — ацетилхолином. Приведенные материалы, подробнее описанные ниже, лишней раз подтверждали возможность IgE-опосредованной активации гладкомышечных волокон. Данными ПЦР в реальном времени и саузерн-блоттинга продемонстрировано, что культивируемые человеческие гладкомышечные клетки бронхов и трахеи конститутивно экспрессируют α -, β - и γ -субъединицы $Fc\epsilon RI$. Экспрессия α -цепи подтверждена и на белковом уровне данными вестерн-блот анализа и проточной цитометрии. Поскольку в работе на клеточном уровне не была иллюстрирована колокализация трех типов субъединиц рецептора, нельзя исключить поверхностной экспрессии $Fc\epsilon RI$ без β -цепи, как это показано для других типов клеток [11].

Присутствие $Fc\epsilon RI$ на гладкомышечных клетках (воздухоносных путей) показано не только в цитированной выше работе [22], но и подтверждено другими исследовательскими группами [23].

В более ранних работах, выполненных на линии тучных клеток и базофилах, показано, что мономерный IgE повышает экспрессию $Fc\epsilon RI$ [11]. Тучные клетки IgE-дефицитных мышей экспрессируют $Fc\epsilon RI$ на низком уровне, но инкубация клеток *in vitro* в присутствии IgE или введение IgE *in vivo* повышало

экспрессию $Fc\epsilon RI$ [24, 25]. Можно было допустить, что местное увеличение концентрации IgE в ткани повысит экспрессию $Fc\epsilon RI$ и на гладкомышечных клетках. Это отчасти было подтверждено в опытах, в которых инкубация гладкомышечных клеток воздухоносных путей человека в растворе с IgE несколько повышала уровень мРНК α -цепи $Fc\epsilon RI$ [26], но не самого белка [21].

Регуляция экспрессии $Fc\epsilon RI\alpha$ достигается не только лигандным связыванием рецептора, но и другими факторами [21, 26]. Эти факторы включают β - и γ -субъединицы $Fc\epsilon RI$ [26], цитокины и ростовые факторы, присутствующие в клеточном микроокружении [27, 28]. Можно допустить, что экспрессия $Fc\epsilon RI$ на гладкомышечных клетках повышается провоспалительными (TNF) и Th2-цитокинами (IL-4) [29]. Получены также данные о том, что IL-13 индуцирует экспрессию мРНК α -субъединицы $Fc\epsilon RI$ в гладкомышечных клетках [30]. Есть основание полагать, что регуляторные механизмы экспрессии $Fc\epsilon RI$ на гладкомышечных клетках сходны с таковыми, происходящими в клетках воспаления (тучных клетках), однако этот раздел остается малоизученным и нуждается в пополнении новыми сведениями.

Нельзя обойти вниманием работу группы исследователей, в которой не были подтверждены данные о присутствии $Fc\epsilon RI\alpha$ на гладкомышечных клетках воздухоносных путей человека [31]. Для выявления поверхностной экспрессии $Fc\epsilon RI$ на гладкомышечных клетках использовали проточную цитометрию. Исследования проведены как в безсывороточной среде, так и в присутствии сыворотки на гладкомышечных клетках бронхов, полученных во время хирургического вмешательства на легких пациентов, не страдавших бронхиальной астмой или другой аллергической патологией (больные карциномой, легочной гипертензией, бронхоэктазией или эмфиземой легких). С целью имитации условий, напоминающих таковые в воздухоносных путях больных бронхиальной астмой, в некоторых опытах клетки инкубировали в присутствии потенциальных агентов, усиливающих экспрессию $Fc\epsilon RI$: IgE человека (2 мкг/мл) одновременно с IL-4 (10 нг/мл). Как ожидалось, гладкомышечные клетки отчетливо экспрессировали $\alpha_2\beta_1$ -интегрин (CD49b), а тучные клетки линии НМС-1 α — $Fc\epsilon RI$, однако экспрессия этого рецептора не обнаруживалась на гладкомышечных клетках, причем идентичные результаты получены при культивировании их как в безсывороточной среде, так и в присутствии сыворотки или при обработке клеток человеческим IgE и интерлейкином-4 в течение 2 сут. Экспрессию $Fc\epsilon RI$ на клетках пытались выявить использованием антирецепторных антител или человеческого IgE. Более того, присутствия субъединицы $Fc\epsilon RI\alpha$ не удалось обнаружить вестерн-блоттингом. Экспрессия $Fc\epsilon RI$ была оценена и по уровню мРНК, определяемому

количественной ПЦР. В качестве положительного контроля использовали определение мРНК в лейкоцитах периферической крови. В этих клетках определялась мРНК для α -, β - и γ -субъединиц $Fc\epsilon RI$, но в гладкомышечных клетках мРНК для α - и β -субъединиц не обнаруживалась. Правда, удавалось определить низкий уровень экспрессии мРНК для общей γ -субъединицы Fc -рецепторов. Из всех предложенных возможных объяснений приведенных противоречий [21, 32, 33] наиболее приемлемым кажется то, что для определения того низкого уровня экспрессии $Fc\epsilon RI$, который характерен для гладкомышечных клеток, необходимо использовать антитела с большим аффинитетом, чем в цитированном исследовании [31]. Такое заключение можно сделать на основании материалов, приведенных в совместной работе [33].

Последствия $Fc\epsilon RI$ -опосредованной активации гладкомышечных клеток

Непосредственным результатом прямой $Fc\epsilon RI$ -опосредованной стимуляции гладкомышечных клеток является активация сократительного механизма и возникновение сокращения гладких мышц, как это было иллюстрировано выше. Эта активация соответствует таковой, наблюдаемой при действии на гладкомышечные клетки естественных возбуждающих медиаторов, и обеспечивается одними и теми же сигнальными внутриклеточными путями.

Учитывая приведенный далее материал, следует кратко напомнить последовательность процессов, приводящих в конечном счете к развитию сокращения гладкой мышцы [34]. Как и в поперечнополосатых мышцах, сократительный аппарат гладкой мускулатуры состоит из двух главных белков: актина и миозина. В отличие от поперечнополосатой мускулатуры гладкие мышцы не осуществляют тот же тип электромеханического сопряжения («каплинга»). Вместо этого они используют сигнальный путь, обеспечиваемый вторичными посредниками, что приводит к открытию внутриклеточных каналов и высвобождению ионов Ca^{2+} , контролирующего сократительный аппарат.

Гладкая мускулатура, так же как и поперечнополосатая, имеет потенциалзависимые кальциевые каналы и рианодиновые рецепторы (RyRs), ответственные за повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} . RyR представляет собой большой (олигомер с молекулярной массой субъединицы 567 кДа) тетрамерный 6-кратно пересекающий мембрану кальций-высвобождающий канал. Деполаризация клеточной мембраны вызывает открытие кальциевых каналов L-типа, через которые ионы Ca^{2+} устремляются по градиенту концентрации внутрь клетки. Открытие RyRs обычно связано с вызванным кальцием высвобождением кальция (CICR – calcium-induced calcium release). Так как

внутриклеточная концентрация ионов Ca^{2+} повышается, кальций связывается с RyRs, открытие которых усиливает последующее повышение концентрации кальция в цитоплазме.

Другой механизм, контролирующей сокращение гладкомышечных клеток, вовлекает другие тетрамерные 6-кратно пересекающие мембрану кальциевые каналы: инозитол 1, 4, 5-трифосфатные (IP_3) рецепторы (IP_3Rs). Циркулирующие гормоны (например, вазопрессин, брадикинин) и нейромедиаторы (эндотелин, норадреналин) действуют на рецепторы, сопряженные с G-белками (GPCRs), генерируя вторичный посредник IP_3 через активацию фосфолипазы C. IP_3 связывается и открывает IP_3Rs на эндоплазматическом и саркоплазматическом ретикулуме, вызывая высвобождение кальция и запуская сокращение. Как RyRs, так и IP_3Rs стимулируются низкой концентрацией кальция в цитоплазме, но закрываются при высоких концентрациях (кривая «доза-ответ» имеет куполообразную форму).

При повышении концентрации ионов Ca^{2+} внутри клетки они связываются в гладких мышцах с кальмодулином (CaM), который выступает в роли регулятора миозиновых филаментов. Кальмодулин, связанный с кальцием, взаимодействует с киназой легких цепей миозина (MLCK – myosin light-chain kinase), индуцируя фосфорилирование легких цепей миозина в участках S19 (серин) или Y18 (тирозин). Фосфорилированные MLCs образуют поперечные мостики с актином, продуцируя фосфорилированный актомиозин, что приводит к сокращению гладкой мышцы.

Таким образом, последовательность событий, приводящих к сокращению гладкой мышцы, состоит в следующем: вход ионов Ca^{2+} в саркоплазму → активация кальмодулина → активация MLCK → фосфорилирование миозина → связывание актина с миозином (образование актомиозина) → сокращение.

При аллергической реакции гладких мышц изменение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} проанализировано в специальных исследованиях. $Fc\epsilon RI$ -опосредованное увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} показано на культуре гладкомышечных клеток бронхов/трахеи человека (линия B/TSM) и культуре гладкомышечных клеток, полученных из воздухоносных путей (диаметром 0,5–1 см) центральных сегментов легких больных бронхиальной астмой с сенсibilизацией по крайней мере к одному из аэроаллергенов. Следует напомнить, что следы присутствующих в образцах тучных клеток не могли быть ответственны за получаемые эффекты, так как их содержание было столь незначительным, что не улавливалось определением мРНК триптазы. Перекрестное связывание $Fc\epsilon RI$ на гладкомышечных клетках моноклональными анти- $Fc\epsilon RI\alpha$ антителами вызывало мобилизацию

внутриклеточного свободного кальция через 5–10 с после воздействия с пиковой концентрацией ионов Ca^{2+} порядка 170 нМ на 10-й и 30-й секундах с последующим возвращением к исходному уровню [22]. Увеличение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} не происходило после контрольного воздействия неспецифических по отношению к $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ антител, но возникало при действии ацетилхолина (пиковая концентрация ионов Ca^{2+} составила порядка 370 нМ). Эти данные отчетливо продемонстрировали $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ -зависимый способ активации сократительного механизма гладкомышечных клеток человека.

В специальных работах показано, что в гладкомышечных клетках воздухоносных путей больных бронхиальной астмой выявляется повышенный уровень экспрессии MLCK [35]. В последующем оказалось, что в условиях *in vitro* IgE (5 мкг/мл) значительно повышает уровень мРНК MLC-киназы в этих клетках через 6, 24 и 48 ч после стимуляции [36]. Показано, что стимуляция иммуноглобулином E экспрессии MLCK в гладкомышечных клетках опосредована $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$, так как моноклональные антитела против α -субъединицы $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ (участка связывания IgE) значительно подавляют вызванное IgE повышение экспрессии MLCK в гладкомышечных клетках. Полученные данные с очевидностью указывали на важную роль IgE в модуляции сократительного механизма гладкомышечных клеток воздухоносных путей человека. Причем, как оказалось, низкоаффинный рецептор $\text{Fc}\epsilon\text{RII}$ (CD23) в этом не принимает участия. Повышение экспрессии MLCK, вызванное IgE, происходит с вовлечением сигнальных путей, обеспечиваемых Syk, митоген-активируемыми протеинкиназами (MAPK – mitogen-activated protein kinase) ERK1/2, p38 и JNK и PI3K.

Правда, приведенные сведения требуют уточнения. Дело в том, что в специальной работе [37] не удалось определить в культивируемых гладкомышечных клетках человека ни базального уровня мРНК и белка Syk, ни возникновения экспрессии этих показателей при попытке использования в качестве стимулятора экспрессии TNF- α . Удовлетворительного объяснения противоречия результатов работ не получено. Единственное, что допускают авторы исследования, состоит в использовании разных источников получения гладкомышечных клеток воздухоносных путей человека [37].

Сравнительно давно установлено, что гладкомышечные клетки могут быть источником образования разных цитокинов, способны их высвобождать и экспрессируют рецепторы к ряду цитокинов. Тем самым был поставлен вопрос об участии гладкомышечных клеток, опосредованном цитокинами, в реакциях воспаления [38]. Правда, следует заметить, что в настоящее время этому уделяется мало внимания. Так, в обобщающих работах, по-

священных, в частности, патогенезу бронхиальной астмы, гладкомышечные клетки как источники цитокинов и мишени их воздействия практически не рассматриваются. Имеются лишь указания на то, что IL-17A, IL-17F, IL-22 способствуют повышению пролиферации и миграции гладкомышечных клеток воздухоносных путей человека [39], что является важным составляющим звеном процесса ремоделирования дыхательных путей при бронхиальной астме. Кратко напомним, что главными чертами этого процесса являются субэпителиальный фиброз, гипертрофия/гиперплазия гладкомышечных клеток, ангиогенез, утолщение субэпителиальной базальной мембраны, гиперсекреция слизи и метаплазия бокаловидных клеток.

Вместе с тем еще в первое десятилетие двухтысячных годов появилось сообщение о том, что перекрестное связывание $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ на гладкомышечных клетках приводит к высвобождению из этих клеток медиаторов воспаления, включая Th2-цитокины и хемокины, что позволило предположить существование ранее неизвестного механизма воспаления и развития гиперреактивности воздухоносных путей при бронхиальной астме [22]. Для выявления того, что экспрессируемый $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ на гладкомышечных клетках вовлекается в процесс высвобождения цитокинов, были проведены исследования на клеточных культурах, описанных выше, с оценкой высвобождения эотаксина и Th2-цитокинов. Поскольку известно, что повышенный уровень IgE вызывает увеличение экспрессии $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ на клетках воспаления, были выполнены испытания, в которых гладкомышечные клетки выдерживали в течение 4 дней в присутствии IgE, что приводило к увеличению экспрессии иРНК α -цепи $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ (ответственной за связывание с IgE). Затем клетки тщательно отмывали, и для насыщения $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ иммуноглобулином E их кратковременно (в течение 30 мин) обрабатывали высокой концентрацией IgE (5 мкг/мл). В таких условиях происходило усиление секреции хемокина эотаксина (CCL11) и цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13 при разрешающем воздействии (в течение 12 ч) анти-IgE антител. Синтеза и высвобождения IFN- γ при этом не отмечено. Предварительная обработка клеток анти- $\text{Fc}\epsilon\text{RI}\alpha$ блокирующими антителами существенно угнетала IgE-опосредованное высвобождение эотаксина и Th2-цитокинов.

Особое внимание привлекают к себе исследования, в которых обнаружено образование в гладкомышечных клетках и секреция из них тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP), а также экспрессия его рецепторов (TSLPRs) на этих клетках. Дело в том, что TSLP, как хорошо известно в настоящее время, является ключевой молекулой, способствующей склонению иммунного ответа на поступающий в организм через барьерные системы аллерген в сторону

Th2-ответа и участвующий в регуляции выраженности аллергического процесса (см. [40, 41]).

Принимая во внимание то обстоятельство, что гладкомышечные клетки могут выполнять некую провоспалительную функцию [21, 42–44], в ряде работ [21, 33] высказано предположение и приведены доказательства того, что гладкомышечные клетки (на примере гладкомышечных клеток воздухоносных путей человека) вносят определенный вклад в воспаление дыхательных путей за счет образования TSLP и ответной реакции на него [45, 46]. Такое представление обосновывалось прежде всего тем, что на гладкой мускулатуре воздухоносных путей больных хронической обструктивной болезнью легких была показана экспрессия TSLP, как конститутивная, так и вызванная TNF или IL-1 β [47]. Экспрессия TSLP на гладкой мускулатуре воздухоносных путей обнаружена в условиях *in vivo* и у больных бронхиальной астмой [48].

Как уже отмечено выше, насыщение Fc ϵ RI иммуноглобулином E сказывается на функциях клеток, оказывая своеобразное провоспалительное действие. В частности, было показано, что в то время как моноклональный IgE (5 мкг/мл) не вызывал дегрануляции и синтеза лейкотриенов в культивируемых тучных клетках мышцы, он повышал продукцию в них цитокинов (по мРНК для IL-6, TNF- α , IL-4 и IL-13), причем более значительно, чем перекрестное связывание Fc ϵ RI, достигаемое действием антигена (динитрофенол-альбумин сыворотки крови человека) на клетки, предварительно сенсибилизированные антителами изотипа IgE [49]. В специальном исследовании [45] выявлено, что вызванная IgE (10 мкг/мл) стимуляция культивируемых гладкомышечных клеток воздухоносных путей человека приводила к значительному возрастанию содержания в клетках мРНК (через 12 ч) и высвобождению самого белка (через 24 ч) TSLP из этих клеток. Эти данные были использованы для построения модели опосредуемого TSLP участия гладкомышечных клеток в аллергическом воспалении [46]. Следует заметить, что в последнее время все большее внимание уделяется рассмотрению несократительной функции гладкой мускулатуры в норме и при патологии [50].

Итак, приведенные выше сведения вполне достаточны для обоснования возможности прямого действия антигена/аллергена на сенсибилизированные гладкомышечные клетки, минуя промежуточное звено, опосредованное тучными, базофильными и другими клетками, вовлекаемыми в аллергический ответ. Крайне интригующими являются данные о способности гладкомышечных клеток образовывать и высвобождать разные цитокины, в том числе с провоспалительной активностью, а также экспрессировать рецепторы для многих из этих цитокинов. Эти свойства делают вполне вероятным участие глад-

комышечных клеток не только в качестве мишеней посредников с сократительным действием, но и как соучастников всех звеньев аллергического ответа, включая период сенсибилизации и завершающий эффекторный этап аллергического процесса. Кроме того, оказывается более чем очевидным непосредственное участие гладкой мускулатуры в формировании тканевого ремоделирования [21, 51, 52]. Вместе с тем уточнение доли участия гладкой мускулатуры в формировании и проявлении аллергического ответа остается задачей последующих исследований. Решение этой задачи позволит определить объем и способы лечебных вмешательств, направленных на предупреждение вовлечения гладкомышечных клеток в аллергический процесс.

ЛИТЕРАТУРА

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald JM et al. *Eur Respir J*. 2018;51(2). pii: 0751387. DOI: 10.1183/13993003.51387-2007.
- Hahtela T. A biodiversity hypothesis. *Allergy*. 2019;74:1445-1456. DOI: 10.1111/all.13763.
- Grunstein MM, Hakonarson H, Leiter J, Chen M, Whelan R, Grunstein JS, Chuang S. IL-13-dependent autocrine signaling mediates altered responsiveness of IgE-sensitized airway smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;282(3):L520-L528. DOI: 10.1152/ajplung.00343.2001.
- Гушин ИС. Изменение мембранного потенциала и напряжения гладкой мышцы при аллергических реакциях в отсутствие тучных клеток. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1966;(12):25-28 [Gushchin IS. Changes of membrane potential and tension of the smooth muscle in allergic reactions in the absence of mast cells. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 1966;(12):25-28 (In Russ.)].
- Гушин ИС. Анафилактическая реакция деполяризованной гладкой мышцы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1967;(2):45-49 [Gushchin IS. Anaphylactic reaction of a depolarized smooth muscle. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 1967;(2):45-49 (In Russ.)].
- Гушин ИС. Электрофизиологическое исследование анафилактической реакции изолированного предсердия в отсутствие ионов кальция. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 1969;(1):27-31 [Gushchin IS. Electrophysiological study of anaphylactic reaction of isolated atrium in the absence of calcium. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*. 1969;(1):27-31 (In Russ.)].
- Гушин ИС. Анафилаксия гладкой и сердечной мускулатуры. М.: Медицина; 1973 [Gushchin IS. Anaphylaxis of Smooth and Heart Muscles. М.: Meditsina; 1973 (In Russ.)].
- Souhrada M, Souhrada JF. Mast Cells and Antigen Response of Airway Smooth Muscle. *Respiration*. 1983;44:215-224.
- Souhrada M, Souhrada JF. Immunologically induced alterations of airway smooth muscle cell membrane. *Science*. 1984;225:723-725.
- Metzger H. The high affinity receptor for IgE on mast cells. *Clin Exp Allergy*. 1991;21:269-279.
- Kinet JP. The high-affinity IgE receptor (Fc epsilon RI): from physiology to pathology. *Annu Rev Immunol*. 1999;17:931-972.
- Sibillano R, Frossi B, Pucillo CE. Mast cell activation: a complex interplay of positive and negative signaling pathways. *Eur J Immunol*. 2014;44:2558-2566. DOI: 10.1002/eji.201444546.

13. Fc Receptors. M. Daëron, F. Nimmerjahn (eds.). Series: Current Topics in Microbiology and Immunology 382. Springer International Publishing; 2014. DOI: 10.1007/978-3-319-07911-0.
14. Sutton BJ, Davies AM. Structure and dynamics of IgE-receptor interactions: Fc_εRI and CD23/Fc_εRII. *Immunol Rev*. 2015;268:222-235. DOI: 10.1111/imir.12340.
15. Bruhns P, Jonsson F. Mouse and human FcR effector functions. *Immunol Rev*. 2015;268:25-51. DOI: 10.1111/imir.12350.
16. Kraft S, Kinet JP. New developments in Fc_εRI regulation, function and inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:365-378. DOI: 10.1038/nri2072.
17. Dombrowicz D, Quatannens B, Papin JP, Capron A, Capron M. Expression of a functional Fc_εRI on rat eosinophils and macrophages. *J Immunol*. 2000;165:1266-1271. PMID: 10903725.
18. Siraganian RP. Mast cell signal transduction from the high-affinity IgE receptor. *Curr Opin Immunol*. 2003;15:639-646.
19. Siraganian RP, de Castro RO, Barbu EA, Zhang J. Mast cell signaling: the role of protein tyrosine kinase Syk, its activation and screening methods for new pathway participants. *FEBS Lett*. 2010;584:4933-4940. DOI: 10.1016/j.febslet.2010.08.006.
20. Siraganian RP, Zhang J, Suzuki K, Sada K. Protein tyrosine kinase Syk in mast cell signaling. *Mol Immunol*. 2002;38:1229-1233. DOI: 10.1016/S0161-5890(02)00068-8.
21. Redhu NS, Gounni AS. The high affinity IgE receptor (Fc_εRI) expression and function in airway smooth muscle. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26:86-94. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.04.004.
22. Gounni AS, Wellemans V, Yang J, Bellesort F, Kassiri K, Gangloff S, Guenounou M, Halayko AJ, Hamid Q, Lamkhioued B. Human airway smooth muscle cells express the high affinity receptor for IgE (Fc_εRI): a critical role of Fc_εRI in human airway smooth muscle cell function. *J Immunol*. 2005;175:2613-2621. DOI: 10.4049/jimmunol.175.4.2613.
23. Roth M, Tamm M. The effects of omalizumab on IgE-induced cytokine synthesis by asthmatic airway smooth muscle cells. *Ann Allergy, Asthma Immunol*. 2010;104:152-160. DOI: 10.1016/j.anai.2009.11.022.
24. Yamaguchi M, Lantz CS, Oettgen HC, Katona IM, Fleming T, Miyajima I, Kinet JP, Galli SJ. IgE enhances mouse mast cell Fc(epsilon)RI expression in vitro and in vivo: evidence for a novel amplification mechanism in IgE-dependent reactions. *J Exp Med*. 1997;185:663-672.
25. MacGlashan DJ Jr, McKenzie-White J, Chichester K, Bochner BS, Davis FM, Schroeder JT, Lichtenstein LM. In vitro regulation of FcepsilonRIalpha expression on human basophils by IgE antibody. *Blood*. 1998;91:1633-1643.
26. Gounni AS. The high-affinity IgE receptor (FcepsilonRI): a critical regulator of airway smooth muscle cells? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291:L312-L321.
27. Kraft S, Kinet JP. New developments in FcepsilonRI regulation, function and inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2007;7:365-378. DOI: 10.1038/nri2072.
28. Alphonse MP, Saffar AS, Shan L, HayGlass KT, Simons FE, Gounni AS. Regulation of the high affinity IgE receptor (Fc_εRI) in human neutrophils: role of seasonal allergen exposure and Th-2 cytokines. *PLoS One*. 2008;3:e1921. DOI: 10.1371/journal.pone.0001921.
29. Redhu NS, Saleh A, Shan L, Gerthoffer WT, Kung SK, Halayko AJ, Lamkhioued B, Gounni AS. Proinflammatory and Th2 cytokines regulate the high affinity IgE receptor (FcepsilonRI) and IgE-dependant activation of human airway smooth muscle cells. *PLoS One*. 2009;4:e6153. DOI: 10.1371/journal.pone.0006153.
30. Lee JH, Kaminski N, Dolganov G, Grunig G, Koth L, Solomon C, Erle DJ, Sheppard D. Interleukin-13 induces dramatically different transcriptional programs in three human airway cell types. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2001;25:474-485. DOI: 10.1165/ajrcmb.25.4.4522.
31. Xia YC, Schuliga M, Shepherd M, Powell M, Harris T, Langenbach SY, Tan PS, Gerthoffer WT, Hogarth PM, Stewart AG, Mackay GA. Functional expression of IgG-Fc receptors in human airway smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;44:665-672. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0371OC.
32. Redhu NS, Shan LS, Gounni AS. Fc_ε receptor expression in human smooth muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46:559-560. DOI: 10.1165/ajrcmb.46.4.559.
33. Xia YC, Redhu NS, Moir LM, Koziol-White C, Ammit AJ, Al-Alwan L, Camoretti-Mercado B, Clifford RL. Pro-inflammatory and immunomodulatory functions of airway smooth muscle: emerging concepts. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013;26:64-74. DOI: 10.1016/j.pupt.2012.05.006.
34. Kuo IY, Ehrlich BE. Signaling in muscle contraction. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7(2):a006023. DOI: 10.1101/cshperspect.a006023.
35. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1360-1368. PMID: 12531777.
36. Balhara J, Redhu NS, Shan L, Gounni AS. IgE regulates the expression of smMLCK in human airway smooth muscle cells. *PLoS One*. 2014;9(4):e93946. DOI: 10.1371/journal.pone.0093946.
37. Koziol-White CJ, Jia Y, Baltus GA, Cooper PR, Zaller DM, Crackower MA, Sirkowski EE, Smock S, Northrup AB, Himes BE, Alves SE, Panettieri RA. Inhibition of spleen tyrosine kinase attenuates IgE-mediated airway contraction and mediator release in human precision cut lung slices. *Br J Pharmacol*. 2016;173:3080-3087. DOI: 10.1111/bph.13550.
38. Schrader JW, Moyer C, Ziltener HJ, Reinisch CL. Release of the cytokines colony-stimulating factor-1, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, and IL-6 by cloned murine vascular smooth muscle cells. *J Immunol*. 1991;146:3799-808. PMID: 2033251.
39. Peebles RS Jr, Aronica MA. Proinflammatory Pathways in the Pathogenesis of Asthma. *Clin Chest Med*. 2019;40:29-50. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.10.014.
40. Ярилин АА. TSLP (лимфопоэтин из стромы тимуса) – новый патогенетический фактор аллергии. *Российский Аллергологический Журнал*. 2008;(5):9-13 [Yarilin AA. TSLP (thymic stromal lymphopoietin) is a new pathogenetic allergy factor. *Russian Journal of Allergy*. 2008;(5):9-13 (In Russ.)].
41. Гушин ИС, Курбачева ОМ. Аллергия и аллергенспецифическая иммунотерапия. М.: «Фармарус Принт Медиа»; 2010 [Gushchin IS, Kurbacheva OM. *Allergy and allergen-specific immunotherapy*. М.: «Pharmarus Print Media»; 2010 (In Russ.)].
42. Halayko AJ, Amrani Y. Mechanisms of inflammation-mediated airway smooth muscle plasticity and airways remodeling in asthma. *Respir Physiol Neurobiol*. 2003;137:209-222. PMID: 14516727.
43. Panettieri RA Jr. Airway smooth muscle: immunomodulatory cells that modulate airway remodeling? *Respir Physiol Neurobiol*. 2003;137:277-293. PMID: 14516732.
44. Tliba O, Panettieri RA Jr. Noncontractile functions of airway smooth muscle cells in asthma. *Annu Rev Physiol*. 2009;71:509-535. DOI: 10.1146/annurev.physiol.010908.163227.
45. Redhu NS, Saleh A, Lee HC, Halayko AJ, Ziegler SF, Gounni AS. IgE induces transcriptional regulation of thymic stromal lymphopoietin in human airway smooth muscle cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:892-896.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.06.045.
46. Redhu NS, Gounni AS. Function and mechanisms of TSLP/TSLPR complex in asthma and COPD. *Clin Exp Allergy*. 2012;42:994-1005. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03919.x.
47. Zhang K, Shan L, Rahman MS, Unruh H, Halayko AJ, Gounni AS. Constitutive and inducible thymic stromal lymphopoietin expression in human airway smooth muscle

- cells: role in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;293:L375-L382. DOI:10.1152/ajplung.00045.2007.
48. Kaur D, Doe C, Woodman L, Heidi Wan WY, Sutcliffe A, Hollins F, Brightling C. Mast cell-airway smooth muscle crosstalk: the role of thymic stromal lymphopoietin. *Chest.* 2012;142:76-85. DOI: 10.1378/chest.11-1782.
49. Kalesnikoff J, Huber M, Lam V, Damen JE, Zhang J, Siraganian RP, Krystal G. Monomeric IgE stimulates signaling pathways in mast cells that lead to cytokine production and cell survival. *Immunity.* 2001;14:801-811. DOI: 10.1016/s1074-7613(01)00159-5.
50. Lam M, Lamanna E, Bourke JE. Regulation of airway smooth muscle contraction in health and disease. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1124:381-422. DOI: 10.1007/978-981-13-5895-1_16.
51. Roth M, Zhong J, Zumkeller C, S'ng CT, Goulet S, Tamm M. The role of IgE-receptors in IgE-dependent airway smooth muscle cell remodelling. *PLoS ONE.* 2013;8(2):e56015. DOI: 10.1371/journal.pone.0056015.
52. Елисеева ТИ, Туш ЕВ, Красильникова СВ, Кузнецова СВ, Ларин РА, Кубышева НИ и соавт. Метаболизм экстрацеллюлярного матрикса при бронхиальной астме (Обзор). *Современные технологии в медицине.* 2018;10(4):220-234. DOI: 10.17691/stm2018.10.4.25 [Eliseeva TI, Tush EV, Krasilnikova SV, Kuznetsova SV, Larin RA, Kubysheva NI et al. Metabolism of the extracellular matrix in bronchial asthma (Review). *Sovremennye tehnologii v medicine.* 2018;10(4):220–234. DOI: 10.17691/stm2018.10.4.25 (In Russ.)].

Информация об авторе

Гушин Игорь Сергеевич,
доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН,
зав. отделом. ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
г. Москва, Tel. 8-499-612-99-54. <https://orcid.org/0000-0002-4465-6509>

Участие автора

- Концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование — И.С. Гушин

Дополнительные утверждения

Автор согласен на публикацию представленной работы.

Автор подтверждает, что данная рукопись в настоящее время не представлена для публикации в другие издания и не была принята для публикации в других изданиях.

Информация об источниках финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.