

Иммунологические аспекты патогенеза развития стриктуры трахеи

Е.С. Владимирова, В.П. Никулина ✉, М.А. Годков, Е.А. Кашолкина

Лаборатория клинической иммунологии

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

✉ **Контактная информация:** Никулина Валентина Петровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: sa-to@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Рубцовый стеноз трахеи довольно частое осложнение, возникающее после интубации трахеи или наложения трахеостомы. Однако критический стеноз трахеи наблюдается редко, иногда не связан с травмой и, вероятно, обусловлен особенностями иммунного ответа пациента при развитии стеноза. В связи с этим изучение иммунных механизмов развития процессов воспаления верхних дыхательных путей является весьма актуальным и перспективным направлением. Данный обзор посвящен анализу иммунологических механизмов формирования стриктуры трахеи, в котором представлены современные данные об иммунопатогенезе заболевания. Проявление некоторых патогенетических механизмов иммунного ответа при формировании стриктуры трахеи различного генеза может помочь в выявлении лабораторных маркеров как факторов риска стриктуры трахеи и своевременно предупреждать подобные осложнения.

Ключевые слова:

стриктура трахеи, иммунный ответ, цитокины, фибробласты, трансформирующий ростовой фактор (*TGF-β*), интерлейкин 17A

Ссылка для цитирования

Владимирова Е.С., Никулина В.П., Годков М.А., Кашолкина Е.А. Иммунологические аспекты патогенеза развития стриктуры трахеи. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2023;12(3):428–434. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-3-428-434>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

РСТ — рубцовый стеноз трахеи
ФНО — фактор некроза опухоли
bFGF — фибробласты
IL — интерлейкин

iSGS — идиопатический стеноз подвязочного канала
SMAD-белки — внутриклеточные сигнальные белки
TGF-β1 — трансформирующий фактор роста $\beta 1$
VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

ВВЕДЕНИЕ

Рубцовый стеноз трахеи (РСТ) — это патологическое сужение трахеи, в большинстве случаев является постинтубационным, посттрахеостомическим осложнением. Определенная степень трахеального стеноза присутствует у всех пациентов после трахеостомии, но только в 3–12% случаев наблюдается клинически значимый стеноз [1, 2]. Длительность воздействия интубационной или трахеостомической трубки, давление, проявленное манжетой или наконечником трахеостомической трубки в дыхательных путях, может приводить к ишемии и некрозу слизистой, присоединению инфекции с развитием воспаления и исходом в тубулярный стеноз [3–5].

Наиболее распространенными причинами проявлений РСТ, помимо интубации трахеи и трахеостомии, является ингаляционная травма, осложнение легочных форм туберкулеза, идиопатический стеноз и ряд других причин. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа больных с РТС [6–10].

Таким образом, механизм развития стриктуры трахеи чаще всего включает: травматическое поврежде-

ние слизистой, ишемию и инфицирование с последующим развитием хронического воспаления. На основе данных процессов образуется грануляционная ткань, приводящая к возникновению стриктуры. Однако до конца остается не выясненным, какие дополнительные факторы влияют на прогрессирующее формирование РСТ.

Цель данного обзора осветить некоторые иммунологические механизмы, лежащие в основе формирования стриктуры трахеи.

ВИДЫ, СТРУКТУРА И ГОМЕОСТАЗ ХРЯЩА

Хрящ — прочный, но гибкий вид соединительной ткани, состоящий из клеток и межклеточных волокон, располагающихся в аморфном желеобразном веществе. Хрящевая ткань быстро растет и состоит преимущественно из белков внеклеточного матрикса и небольшого количества (~ 5% общей массы) высокоспецифичных клеток — хондроцитов [11]. Хрящ имеет гладкую и упругую поверхность и выдерживает большой вес, уступая по прочности только костной ткани.

Трахеальный хрящ играет важную роль в поддержании механической стабильности трахеи, так как выполняет каркасную функцию и предотвращает свисание стенок под отрицательным давлением при дыхательном цикле. Хрящ обеспечивает ригидность, поддерживает анатомическую форму и функции трахеи и является местом фиксации мышц. При РСТ практически всегда происходит разрушение хрящевой составляющей стенки трахеи с потерей ее каркасной функции [6–8].

Существует 3 типа хрящей: эластичный, волокнистый и гиалиновый, которые обеспечивают формирование ушей и носа, каркас трахеи и эпифизов длинных костей во время развития и роста.

Эластичный хрящ содержит некоторое количество эластина в межклеточном пространстве. Он формирует ушную раковину, для которой требуется определенная степень гибкости. Волокнистый хрящ имеет промежуточное положение между плотной соединительной тканью и гиалиновым хрящом — находится в межпозвоночных дисках, в областях, где сухожилия присоединяются к кости (лобковая кость). Гиалиновый хрящ расположен на суставных поверхностях, образует большую часть хряща дыхательных путей, реберные хрящи, присоединяя ребра к груди и позвонкам [12]. Насыщенность гиалинового хряща водой (2/3 от общей массы) позволяет ему обратимо деформироваться и выдерживать большие механические нагрузки. Гиалиновый хрящ состоит из нескольких типов молекул коллагена. Гетерополимерная структура молекул коллагена IX, ковалентно связанная с поверхностью коллагена II и коллагена XI, формирует внутренний нитевидный шаблон волоконца [10, 13]. Другие коллагены, найденные в суставном хряще, включают тип III, тип X, тип XI, тип XII и тип XIV. При повреждении хряща происходит разрушение обеих структур коллагена II и молекулы типа агрекана (протеогликан). Повреждение хряща является основной причиной стриктуры трахеи. Способность хряща к регенерации весьма ограничена, что приводит к расширению зоны повреждения и к дальнейшей деградации гиалинового слоя [11, 14, 16].

Клетки хряща — хондроциты и фибробласты — располагаются в лакунах. Лакуны окружены желеобразным межклеточным веществом из коллагеновых волокон и основного вещества. Хрящевая ткань лишена кровеносных сосудов и нервов. Около 65–80% хрящевой ткани составляет гелеобразная жидкость. Эта жидкость обеспечивает диффузию газов в ткани хряща, питание и выведение метаболических отходов. При насыщении межклеточного пространства солями кальция диффузия газов прекращается и хрящ погибает.

Фибробласты — клетки соединительной ткани, синтезирующие и секретирующие белки волокон и органические компоненты основного вещества. Клетки принимают участие в образовании межклеточного вещества грануляционной ткани и соединительнотканной капсулы. Фибробласты продуцируют коллагены I и II типов, протеогликан, фибронектин и основной фактор роста фибробластов (*bFGF*), который стимулирует продукцию компонентов внеклеточного матрикса и выработку новых коллагеновых волокон эластина и фибронектина. Фибробласты также продуцируют компоненты внеклеточного матрикса: нидоген, ламинин, тинасцин, хондроитин-4-сульфат, протеогликан. В физиологических условиях этот процесс происходит непрерывно и благодаря ему межклеточное вещество

во постоянно обновляется. Активация, пролиферация и выживание фибробластов осуществляются под воздействием факторов роста фибробластов, цитокинов, кининов и других иммунокомпетентных клеток. Фиброз развивается при несоответствии ремоделирования ткани и при отсутствии протеолитической деградации экстрацеллюлярного матрикса [17].

ВОСПАЛЕНИЕ

Процесс воспаления представляет сложную систему взаимодействия иммунокомпетентных клеток, продуцируемых ими цитокинов и факторов роста, а также активацию рецепторного аппарата каждой группы клеток, вовлеченных в воспалительный процесс. В месте первичного повреждения воспалительной реакцией вызывают фагоциты — нейтрофилы, макрофаги, являющиеся основными источниками цитокинов — медиаторов воспаления [18]. При проведении экспериментального исследования на кроликах с травматическим повреждением трахеи выявлено, что в формировании стеноза на разных стадиях заживления участвуют иммунокомпетентные клетки, продуцирующие цитокины [19].

Цитокины — это гормоноподобные белки, вырабатываемые различными клетками (лимфоцитами, нейтрофилами, моноцитами, макрофагами, эндотелиоцитами, мастоцитами, фибробластами и др.) и обладающие широким спектром биологической активности, осуществляющей межклеточные взаимодействия при гемопоэзе, иммунном ответе, межсистемных взаимодействиях [18, 20]. Цитокины участвуют в регулировании иммунных и воспалительных процессов на местном уровне, обеспечивают паракринное и (или) аутокринное воздействие между клетками иммунной системы. Они синтезируются многими органами и тканями, включая центральную нервную систему, и образуют в организме единую сигнальную сеть [21, 22].

Усиленный синтез цитокинов формируется в ответ на проникновение в организм микроорганизмов или при повреждении тканей. Эти биорегуляторные молекулы определяют тип и длительность иммунного ответа. По образному определению ряда авторов «без цитокинов иммунная система мертва» [23–25]. Главным источником цитокинов являются клетки моноцитарно-макрофагального звена.

Цитокины традиционно делят на интерлейкины (*IL-1 β* , *IL-6*, *IL-12*, *IL-18*, *IL-3* и др.), фактор некроза опухоли (ФНО α , β), фактор, ингибирующий миграцию, интерфероны, хемотаксические факторы, ростовые факторы (фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста и т.д.) [20, 29].

Активация системы цитокинов, главным образом продукция ФНО α , связана с высокой активностью симпатико-адреналовой системы. На синтез цитокинов влияет нейрогуморальная система. Процесс воспаления регулируется поддержанием баланса между про- и противовоспалительными цитокинами и апоптозом фагоцитов. Так, например, при торможении апоптоза нейтрофилов и макрофагов усиливается синтез провоспалительных цитокинов, в результате увеличивается риск развития и пролиферации воспаления [26–29].

Травматическое повреждение трахеи приводит к развитию острых и хронических воспалительных реакций, способствующих выработке множества провоспалительных цитокинов, таких как *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *TNF- α*

и профибротических цитокинов, таких как трансформирующий фактор роста $\beta 1$ ($TGF-\beta 1$) и фактор роста эндотелия сосудов ($VEGF$) [33, 39]. Эти цитокины участвуют в регенераторных процессах, активации фибробластов, пролиферации иммунокомпетентных клеток, ингибировании апоптоза, внеклеточном отложении матрицы и дисбалансе синтеза коллагена. Чрезмерное разрастание грануляционной ткани может приводить к стенозу трахеи [30–33, 40].

Трансформирующий фактор роста. Одним из ключевых цитокинов является трансформирующий ростовой фактор ($TGF-\beta$). Это многофункциональный цитокин, необходимый для сохранения гомеостаза, регулирования пролиферации и дифференцировки клеток, апоптоза клеток и миграции их в очаг инфекции [38]. $TGF-\beta$ влияет на хондрогенез, выполняющая главную роль в пролиферации хрящевой ткани. Взаимодействуя с лигандами на поверхности клеточной мембраны, он запускает каскад молекулярных механизмов с участием транскрипционного фактора *Sox* [11]. $TGF-\beta 1$, изоформа $TGF-\beta$, является мощным индуктором внеклеточного матрикса, хемотаксическим медиатором фибробластов и полиморфно-ядерных клеток и митогеном фибробластов, который играет важную роль в регенерации эпителиальных клеток, пролиферации фибробластов и заживлении ран трахеи после механического повреждения. $TGF-\beta 1$ усиливает восстановление и реконструкцию тканей, вызывая высвобождение $VEGF$ (фактор роста эндотелия). Экспрессия $TGF-\beta 1$, $VEGF$ и количество фибробластов увеличиваются в грануляционных тканях трахеи, полученных с помощью интервенционной бронхоскопии после трахеостомии. Грануляционная ткань при стенозе трахеи характеризуется повышенным ангиогенезом и отложением внеклеточного матрикса. Кроме того, продемонстрировано, что в подслизистом слое грануляционных тканей происходит дальнейшее увеличение экспрессии $TGF-\beta 1$ и $VEGF$, а количество фибробластов, по сравнению с эпителиальным слоем и мелкими кровеносными сосудами в подслизистой оболочке грануляционных тканей, заметно увеличивается, что приводит к фиброзу [19, 33–35, 55–58].

Всего известно более 30 белков, схожих по строению и входящих в т.н. «суперсемейство» $TGF-\beta$ [28, 29]. $TGF-\beta$ ограничивает активацию иммунных клеток, предупреждает развитие гиперэргической реакции и стимулирует быстрое заживление. Белки суперсемейства $TGF-\beta$ оказывают наиболее заметное влияние на клеточную дифференцировку в целом и синтез внеклеточного матрикса в частности [44, 43, 53]. $TGF-\beta$, являясь мощным ингибирующим цитокином, подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток, участвует в качестве «главного переключателя» клеток в сторону фиброза во многих органах, включая легкие [49, 60]. При этом происходит нарушение эпителиальных межклеточных контактов, нарушение полярности, активация экспрессии мезенхимальных генов, реорганизация структуры актина, миграция клеток, воздействующих на межклеточное вещество [50–52]. Клетки эпителия изменяют форму, приближаясь к фибробластоподобной, снижается пролиферативная активность, наблюдается мезенхимально-эпителиальная трансформация [48]. Активация рецептора $TGF-\beta$ приводит к увеличению продукции агрекана — другого важнейшего белка внеклеточного матрикса [36, 37, 40–42, 48].

Кроме того, $TGF-\beta$ повышается в легких с идиопатическим легочным фиброзом. На моделях животных экспрессия $TGF-\beta$ индуцирует резкий фибротический ответ. Активация $TGF-\beta$ происходит через начальную стадию, при которой неактивная форма $TGF-\beta$ катализируется до своей активной формы [33, 39, 54, 55]. Активированный $TGF-\beta$ связывается с трансмембранным рецептором, что приводит к активации внутриклеточных сигнальных белков, известных как *SMAD*-белки. Белки *SMAD* моделируют транскрипцию проколлагена 1 и 3 [56]. В доклинических моделях фиброза было показано, что ингибирование передачи сигналов $TGF-\beta$ уменьшает отложение коллагена и ослабляет фиброз [57].

Интерлейкин 17A. Основным мультитаргетным провоспалительным цитокином является интерлейкин 17A (*IL-17A*). Цитокин синтезируется в процессе иммунного ответа при хроническом воспалении и участвует в индукции фибробластного $TGF-\beta$ с последующей аутокринной активацией генов *ECM COL 1A2* [44]. *IL-17A* синтезируется иммунными клетками, расположенными вне лимфоидной ткани, где они готовы немедленно реагировать на травмы или патогенное воздействие [59]. Так, например, инфицирование микобактерией туберкулеза ведет к пролиферации и активации $\gamma\delta$ T-лимфоцитов, они в свою очередь приводят к повышению продукции *IL-17A* и привлечению в очаг воспаления нейтрофилов [7, 9, 45–47, 60]. *Morrison R.J.* показал, что *IL-17A* непосредственно «управляет» пролиферацией фибробластов, выделенных из рубцовой ткани пациентов с идиопатическим стенозом подсвязочного канала (*iSGS*) [58, 60]. Кроме того, *IL-17A*, являясь синергистом $TGF-\beta$, может стимулировать повышенную выработку коллагена в фибробластах, связанных с рубцовой тканью. Эффекты $TGF-\beta$ и *IL-17A* могут быть опосредованы повышенной экспрессией рецептора $TGF-\beta$ на фибробластах [58, 60].

В то же время рубцовые фибробласты у пациентов с *iSGS* формируют и усиливают местный воспалительный ответ за счет собственной продукции воспалительных хемокинов и цитокинов. По данным *Morrison R.J.*, резидентные фибробласты играют доминирующую роль в патогенезе *iSGS*. Это же подтверждают данные об альтернативных фиброзных заболеваниях дыхательных путей, когда резидентные фибробласты ответственны за структурное и функциональное ремоделирование эпителия дыхательных путей. Вероятно, имеется общая молекулярная программа, управляющая «перепрограммированным» фенотипом фибробластов в ответ на различные внешние воспалительные сигналы в рубцовой ткани дыхательных путей [59, 60].

Изученные данные согласуются с исследованиями на животных, демонстрирующими кооперативную и усиливающую роль $TGF-\beta 1$ и *IL-17A* в развитии фиброза дыхательных путей. Аналогичные показатели получены при анализе лабораторных данных пациентов с облитерирующим бронхолитом, что подтверждает критическую роль *IL-17A* в патогенезе этого заболевания [31, 60, 61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, регуляция защитных реакций и сохранение гомеостаза в месте повреждения и (или) инфицирования реализуется путем привлечения различных иммунокомпетентных клеток, синтезирующих как про-, так и противовоспалительные цитокины.

Процесс воспаления имеет многофакторную природу и представляет сложную систему взаимодействия клеток, участвующих в процессе продуцируемых ими цитокинов, а также активацию рецепторного ответа каждой группы клеток, вовлеченных в воспалительный процесс. Синтез цитокинов является ответом на проникновение в организм микроорганизмов или повреждение тканей. Цитокины участвуют в регулировании иммунных и воспалительных процессов не только на местном уровне, но и в межсистемных взаимодействиях. Нарушение баланса системы про- и противовоспалительных цитокинов определяет сте-

пень фиброза и переход обратимой деструкции в необратимую. Возможно, хронизация процесса происходит в результате нарушения баланса цитокинов, обусловленного генетически детерминированным ответом иммунной системы макроорганизма на повреждение.

В связи с высокой частотой развития рубцового стеноза трахеи и фиброза как исхода заболеваний травматического и инфекционного генеза изучение иммунных механизмов развития процессов воспаления верхних дыхательных путей является весьма актуальным и перспективным направлением.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Streitz JM Jr, Shapshay SM. Airway injury after tracheotomy and endotracheal intubation. *Surg Clin North Am.* 1991;71(6):1211–1230. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)45586-6](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)45586-6) PMID: 1948570
- Fernandez-Bussy S, Mahajan B, Folch E, Cavedes I, Guerrero J, Majid A. Tracheostomy Tube Placement: Early and Late Complications. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2015;22(4):357–364. <https://doi.org/10.1097/LBR.000000000000177> PMID: 26348694
- Norwood S, Vallina VL, Short K, Saigusa M, Fernandez LG, McLarty JW. Incidence of tracheal stenosis and other late complications after percutaneous tracheostomy. *Ann Surg.* 2000;232(2):233–241. <https://doi.org/10.1097/0000658-200008000-00014> PMID: 10903603
- Kim SS, Khalpey Z, Hsu C, Little AG. Changes in tracheostomy and intubation-related tracheal stenosis: implications for surgery. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(3):964–970. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.03.063> PMID: 28619544
- Паршин В.Д., Порханов В.А. *Хирургия трахеи с атласом оперативной хирургии.* Москва: Альди-Принт; 2010.
- Паршин В.Д., Королева И.М., Мищенко М.А., Паршин В.В. Диагностика и лечение приобретенной трахеомалации у пациентов с рубцовым стенозом трахеи. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2016;(8):73–82. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016873-82>
- Mark EJ, Meng F, Kradin RL, Mathisen DJ, Matsubara O. Idiopathic tracheal stenosis: a clinicopathologic study of 63 cases and comparison of the pathology with chondromalacia. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(8):1138–1143. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181648d4a> PMID: 18545144
- Maldonado F, Loisselle A, Depew ZS, Edell ES, Ekbohm DC, Malinchoc M, et al. Idiopathic subglottic stenosis: an evolving therapeutic algorithm. *Laryngoscope.* 2014;124(2):498–503. <https://doi.org/10.1002/lary.24287> PMID: 23818139
- Nakagishi Y, Morimoto Y, Fujita M, Ozeki Y, Maehara T, Kikuchi M. Rabbit model of airway stenosis induced by scraping of the tracheal mucosa. *Laryngoscope.* 2005;115(6):1087–1092. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000163105.86513.6D> PMID: 15933527
- Eyre D. Collagen of articular cartilage. *Arthritis Res.* 2002;4(1):30–35. <https://doi.org/10.1186/ar380> PMID: 11879535
- Божокин М.С., Божкова С.А., Нетьлько Г.И. Возможности современных клеточных технологий для восстановления поврежденного суставного хряща (аналитический обзор литературы). *Травматология и ортопедия России.* 2016;22(3):122–134. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-22-3-122-134>
- Божокин М.С., Божкова С.А., Нетьлько Г.И., Румакин В.П., Наконечный Д.Г., Чепурненко М.Н. Морфофункциональная характеристика хондрогенераторного процесса в экспериментальном локальном дефекте поверхности суставного хряща. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2017;(8-2):302–306.
- Eyre DR, Weis MA, Wu J-. Articular cartilage collagen: an irreplaceable framework? *Eur Cells Mater.* 2006;12:57–63. PMID: 17083085 <https://doi.org/10.22203/ecm.v012a07>
- Krishnan Y, Grodzinsky AJ. Cartilage diseases. *Matrix Biol.* 2018;71–72:51–69. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.05.005> PMID: 29803938
- Курганский И.С., Махутов В.Н., Лепехова С.А. Способы лечения и профилактики рубцовых стенозов трахеи. *Вестник оториноларингологии.* 2016;(1):66–71. <https://doi.org/10.17116/otorino201681166-71>
- Недзьведь М.К., Татур А.А., Леонович С.И., Неровня А.М. Морфологические изменения в трахее при постинтубационном рубцовом стенозе. *Медицинский журнал.* 2008;(1):43–46.
- Sime PJ, O'Reilly KM. Fibrosis of the lung and other tissues: new concepts in pathogenesis and treatment. *Clin Immunol.* 2001;99(3):308–319. <https://doi.org/10.1006/clim.2001.5008> PMID: 11358425
- Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255–2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMr2026131> PMID: 33264547
- Wei P, Huang Z, Gan L, Li Y, Qin C, Liu G. Nintedanib ameliorates tracheal stenosis by activating HDAC2 and suppressing IL-8 and VEGF in rabbit. *Am J Transl Res.* 2020;12(8):4739–4748. eCollection 2020. PMID: 32913546
- Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):517–528. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8> PMID: 28555385
- Lin JX, Leonard WJ. Fine-Tuning Cytokine Signals. *Annu Rev Immunol.* 2019;37:295–324. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041447> PMID: 30649989
- Oppenheim JJ. The Future of the Cytokine Discipline. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(9):a028498. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028498> PMID: 28847901
- Weledji EP. Cytocines and metabolic response to surgery. *J Clin Cell Immunol.* 2014;5(2). <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000197> Available at: https://www.researchgate.net/publication/341265387_Cytokines_and_the_Metabolic_Response_to_Surgery [Accessed 04.10.2021]
- Ильина А.Е., Станислав М.Л., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. Интерлейкин-1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень. *Научно-практическая ревматология.* 2011;(3):62–71.
- Thielen NGM, van der Kraan PM, van Saam APM. TGFβ/BMP Signaling Pathway in Cartilage Homeostasis. *Cells.* 2019;8(9):969. <https://doi.org/10.3390/cells8090969> PMID: 31450621
- Blaney Davidson EN, Remst DF, Vitters EL, van Beuningen HM, Blom AB, Goumans MJ, et al. Increase in ALK1/ALK5 ratio as a cause for elevated MMP-13 expression in osteoarthritis in humans and mice. *J Immunol.* 2009;182(12):7937–7945. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803991> PMID: 19494318
- Витковский Ю.А. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гемостаза in vitro. *Иммунология.* 2004;(1):43–46.
- Li M, Jia J, Li S, Cui B, Huang J, Guo Z, et al. Exosomes derived from tendon stem cells promote cell proliferation and migration through the TGF β signal pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;536:88–94. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.12.057> PMID: 33370718
- Vander Ark A, Cao J, Li X. TGF-β receptors: In and beyond TGF-β signaling. *Cell Signal.* 2018;52:112–120. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.09.002> PMID: 30184463
- Ge Y, Huang M, Yao YM. Autophagy and proinflammatory cytokines: Interactions and clinical implications. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;43:38–46. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.07.001> PMID: 30031632
- García-Rendueles AR, Rodrigues JS, García-Rendueles ME, Suarez-Fariña M, Perez-Romero S, Barreiro F, et al. Rewiring of the apoptotic TGF-β-SMAD/NFκB pathway through an oncogenic function of p27 in human papillary thyroid cancer. *Oncogene.* 2017;36(5):652–666. <https://doi.org/10.1038/ncr.2016.235> PMID: 27452523
- Симбирцев А.С., Тоголян А.А. Цитокины в лабораторной диагностике. *Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение.* 2015;2(11):82–98.
- Crecente-Campo J, Borrajo E, Vidal A, Garcia-Fuentes M. New scaffolds encapsulating TGF-β3/BMP-7 combinations driving strong chondrogenic differentiation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017;114:69–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.12.021> PMID: 28087378
- Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature.* 2003;423(6937):332–336. <https://doi.org/10.1038/nature01657> PMID: 12748651
- Huang Z, Wei P, Gan L, Li W, Zeng T, Qin C, et al. Protective effects of different anti-inflammatory drugs on tracheal stenosis following injury and potential mechanisms. *Mol Med Rep.* 2021;23(5):314. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11953> PMID: 34240225
- Greaves NS, Asheroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci.* 2013;72(3):206–217. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.07.008> PMID: 23958517
- Maher TM. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs Today (Barc).* 2010;46(7):473–482. <https://doi.org/10.1358/dot.2010.46.7.1488336> PMID: 20683502
- Есаков Ю.С., Дубова Е.А., Жестков К.Г., Шеголев А.И. Морфологические изменения при постинтубационном стенозе трахеи. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2010;(2):60–63.

39. Yanagawa Y, Hiraide S, Iizuka K. Isoform-specific regulation of transforming growth factor- β mRNA expression in macrophages in response to adrenoceptor stimulation. *Microbiol Immunol.* 2016;60(1):56–63. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12344> PMID: 26612065
40. Li LH, Xu MP, Gan LM, Li Y, Liang YL, Li WT, et al. Effect of low dose erythromycin on the proliferation of granulation tissue after tracheal injury. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2017;97(10):777–781. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.10.012> PMID: 28316160
41. Zhang J, Li Q, Bai C, Han Y, Huang Y. Inhalation of TGF- β antibody: A new method to inhibit the airway stenosis induced by the endobronchial tuberculosis. *Med Hypotheses.* 2009;75(6):1065–1066. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.04.037> PMID: 19819641
42. Lee YC, Hung MH, Liu LY, Chang KT, Chou TY, Wang YC, et al. The roles of transforming growth factor-beta (1) and vascular endothelial growth factor in the tracheal granulation formation. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011;24(1):23–31. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.10.016> PMID: 21056681
43. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(5):a021875. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021875> PMID: 27141051
44. Derynck R, Budi E. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling. *Sci Signal.* 2019;12(570):eaav5183. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aav5183> PMID: 30808818
45. Shao T, Song P, Hua H, Zhang H, Sun X, Kong Q, et al. Gamma synuclein is a novel Twist1 target that promotes TGF- β -induced cancer cell migration and invasion. *Cell Death Dis.* 2018;9(6):625. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0657-z> PMID: 29795373
46. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis—a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med.* 2015;372(12):1138–1149. PMID: 25785971 <https://doi.org/10.1056/NEJMra1300575>
47. Shiromizu CM, Jancic CC. Review. gammadelta T Lymphocytes: An Effector Cell in Autoimmunity and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:2389. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02389> eCollection 2018. PMID: 30386339
48. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(3):178–196. <https://doi.org/10.1038/nrm3758> PMID: 24556840
49. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008;214(2):199–210. <https://doi.org/10.1002/path.2277> PMID: 18161745
50. Yang J, Weinberg RA. Epithelial-Mesenchymal Transition: at the Crossroads of Development and Tumor Metastasis. *Dev Cell.* 2002;14(6):818–829. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.05.009> PMID: 18539112
51. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF- β -induced epithelial to mesenchymal Transition. *Cell Res.* 2009;19(2):156–172. <https://doi.org/10.1038/cr.2009.5> PMID: 19153598
52. Datta A, Scotton CJ, Chambers RC. Novel therapeutic approaches for pulmonary fibrosis. *Br J Pharmacol.* 2011;163(1):141–172. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01247> PMID: 21265830
53. Motz KM, Gelbard A. The role of inflammatory cytokines in the development of idiopathic subglottic stenosis. *Transl Cancer Res.* 2020;9(3):2102–2107. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.12.37> PMID: 35117565
54. Griffiths M, Ojeh N, Livingstone R, Price R, Navsaria H. Survival of Apligraf in acute human wounds. *Tissue Eng.* 2004;10(7–8):1180–1195. <https://doi.org/10.1089/ten.2004.10.1180> PMID: 15363174
55. Zhao J, Shi W, Wang YL, Chen H, Bringas P Jr, Datto MB, et al. Smad3 deficiency attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282(3):L585–593. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00151.2001> PMID: 11839555
56. Roberts AB, Russo A, Felici A, Flanders KC. Smad3: a key player in pathogenetic mechanisms dependent on TGF- β . *Ann N Y Acad Sci.* 2005;995:1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2005.tb03205.x> PMID: 12814934
57. Elmallah RK, Cherian JJ, Jauregui JJ, Pierce TP, Beaver WB, Mont MA. Genetically modified chondrocytes expressing TGF- β 1: a revolutionary treatment for articular cartilage damage? *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(3):455–464. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1009886> PMID: 25645308
58. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(9):585–600. <https://doi.org/10.1038/nri3707> PMID: 25145755
59. Zhang Y, Alexander PB, Wang XF. TGF- β Family Signaling in the Control of Cell Proliferation and Survival. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(4):a022145. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022145> PMID: 27920038
60. Morrison RJ, Katsantonis NG, Motz KM, Hillel AT, Garrett CG, Nettekville JL, et al. Pathologic fibroblasts in idiopathic subglottic stenosis amplify local inflammatory signals. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(1):107–115. <https://doi.org/10.1177/0194599818803584> PMID: 30322354
61. Hillel AT, Namba D, Ding D, Pandian V, Elisseeff JH, Horton MR. An in situ, in vivo murine model for the study of laryngotracheal stenosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(10):961–966. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1663> PMID: 25144860

REFERENCES

1. Streitz JM Jr, Shapshay SM. Airway injury after tracheotomy and endotracheal intubation. *Surg Clin North Am.* 1991;71(6):1211–1230. [https://doi.org/10.1016/s0039-6109\(16\)45586-6](https://doi.org/10.1016/s0039-6109(16)45586-6) PMID: 1948570
2. Fernandez-Bussy S, Mahajan B, Folch E, Caviedes I, Guerrero J, Majid A. Tracheostomy Tube Placement: Early and Late Complications. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2015;22(4):357–364. <https://doi.org/10.1097/LBR.000000000000177> PMID: 26348694
3. Norwood S, Vallina VL, Short K, Saigusa M, Fernandez LG, McLarty JW. Incidence of tracheal stenosis and other late complications after percutaneous tracheostomy. *Ann Surg.* 2000;232(2):233–241. <https://doi.org/10.1097/0000658-200008000-00014> PMID: 10903603
4. Kim SS, Khalpey Z, Hsu C, Little AG. Changes in tracheostomy and intubation-related tracheal stenosis: implications for surgery. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(3):964–970. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.03.063> PMID: 28619544
5. Parshin VD, Porkhanov VA. Khirurgiya trakhei s atlasom operativnoy khirurgii. Moscow: Al'di-Print Publ.; 2010. (In Russ.).
6. Parshin VD, Koroleva IM, Mishchenko MA, Parshin VV. Diagnosis and treatment of acquired tracheomalacia in patients with cicatricial tracheal stenosis. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2016;8(7):73–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2016873-82>
7. Mark EJ, Meng F, Kradin RL, Mathisen DJ, Matsubara O. Idiopathic tracheal stenosis: a clinicopathologic study of 63 cases and comparison of the pathology with chondromalacia. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(8):1138–1143. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e3181648d4a> PMID: 18545144
8. Maldonado F, Loiselle A, Depew ZS, Edell ES, Ekbohm DC, Malinchoc M, et al. Idiopathic subglottic stenosis: an evolving therapeutic algorithm. *Laryngoscope.* 2014;124(2):498–503. <https://doi.org/10.1002/lary.24287> PMID: 23818139
9. Nakagishi Y, Morimoto Y, Fujita M, Ozeki Y, Maehara T, Kikuchi M. Rabbit model of airway stenosis induced by scraping of the tracheal mucosa. *Laryngoscope.* 2005;115(6):1087–1092. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000163105.86513.6D> PMID: 15933527
10. Eyre D. Collagen of articular cartilage. *Arthritis Res.* 2002;4(1):30–35. <https://doi.org/10.1186/ar380> PMID: 11879535
11. Bozhokin MS, Bozhkova SA, Netylko GI. Possibilities of Current Cellular Technologies for Articular Cartilage Repair (Analytical Review). *Traumatology and Orthopedics of Russia.* 2016;22(3):122–134. <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-22-3-122-134>
12. Bozhokin MS, Bozhkova SA, Netylko GI, Rumakin VP, Nakonechnyi DG, Chepurnenko MN. Morfo-funktsional characteristic of hondroregeneratory process for articular cartilage injuries. *Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy.* 2017;(8–2):302–306. (In Russ.)
13. Eyre DR, Weis MA, Wu J-J. Articular cartilage collagen: an irreplaceable framework? *Eur Cells Mater.* 2006;12:57–63. PMID: 17083085 <https://doi.org/10.22203/ecm.v012a07>
14. Krishnan Y, Grodzinsky AJ. Cartilage diseases. *Matrix Biol.* 2018;71–72:51–69. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.05.005> PMID: 29803938
15. Kurgansky IS, Makhutov VN, Lepekhova SA. The methods for the treatment and prevention of cicatricial stenoses of tracheal. *Vestnik Otorino-Laringologii.* 2016;81(1):66–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/otorino201681166-71>
16. Nedz'ved' MK, Tatur AA, Leonovich SI, Nerovnya AM. Morfologicheskie izmeneniya v trakhee pri postintubatsionnom rubtsovom stenozе. *Medical Journal (BSMU).* 2008;(1):43–46. (In Russ.).
17. Sime PJ, O'Reilly KM. Fibrosis of the lung and other tissues: new concepts in pathogenesis and treatment. *Clin Immunol.* 2001;99(3):308–319. <https://doi.org/10.1006/clim.2001.5008> PMID: 11358425
18. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2255–2273. <https://doi.org/10.1056/NEJMra2026131> PMID: 33264547
19. Wei P, Huang Z, Gan L, Li Y, Qin C, Liu G. Nintedanib ameliorates tracheal stenosis by activating HDAC2 and suppressing IL-8 and VEGF in rabbit. *Am J Transl Res.* 2020;12(8):4739–4748. eCollection 2020. PMID: 32913546
20. Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis. *Semin Immunopathol.* 2017;39(5):517–528. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0639-8> PMID: 28555385

21. Lin JX, Leonard WJ. Fine-Tuning Cytokine Signals. *Annu Rev Immunol.* 2019;37:295–324. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041447> PMID: 30649989
22. Oppenheim JJ. The Future of the Cytokine Discipline. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2018;10(9):a028498. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028498> PMID: 28847901
23. Weledji EP. Cytocynes and metabolic response to surgery. *J Clin Cell Immunol.* 2014;5(2). <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000197> Available at: https://www.researchgate.net/publication/341265387_Cytokines_and_the_Metabolic_Response_to_Surgery [Accessed 04.10.2021]
24. Il'ina AE, Stanislav ML, Denisov LN, Nasonov EL. Interleikin 1 kak mediator vospaleniya i terapevticheskaya mishen'. *Rheumatology Science and Practice.* 2011;49(5):62–71. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-1463>.
25. Thielen NGM, van der Kraan PM, van Caam APM. TGF β /BMP Signaling Pathway in Cartilage Homeostasis. *Cells.* 2019;8(9):969. <https://doi.org/10.3390/cells8090969> PMID: 31450621
26. Blaney Davidson EN, Remst DF, Vitters EL, van Beuningen HM, Blom AB, Goumans MJ, et al. Increase in ALK1/ALK5 ratio as a cause for elevated MMP-13 expression in osteoarthritis in humans and mice. *J Immunol.* 2009;182(12):7937–7945. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803991> PMID: 19494318
27. Vitkovskiy YuA. Vliyaniye interleikinov 4 i 10 na sistemu gemostaza in vitro. *Immunologiya.* 2004;(1):43–46. (In Russ.).
28. Li M, Jia J, Li S, Cui B, Huang J, Guo Z, et al. Exosomes derived from tendon stem cells promote cell proliferation and migration through the TGF β signal pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;536:88–94. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.12.057> PMID: 33370718
29. Vander Ark A, Cao J, Li X. TGF- β receptors: In and beyond TGF- β signaling. *Cell Signal.* 2018;52:112–120. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2018.09.002> PMID: 30184463
30. Ge Y, Huang M, Yao YM. Autophagy and proinflammatory cytokines: Interactions and clinical implications. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2018;43:38–46. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.07.001> PMID: 30031632
31. Garcia-Rendueles AR, Rodrigues JS, Garcia-Rendueles ME, Suarez-Fariña M, Perez-Romero S, Barreiro F, et al. Rewiring of the apoptotic TGF- β -SMAD/NF κ B pathway through an oncogenic function of p27 in human papillary thyroid cancer. *Oncogene.* 2017;36(5):652–666. <https://doi.org/10.1038/onc.2016.233> PMID: 27452523
32. Simbirtsev AS, Totolyan AA. Tsitokiny v laboratornoy diagnostike. *Infectious Diseases: News, Views, Education.* 2015;2(11):82–98. (In Russ.).
33. Crecente-Campo J, Borrajo E, Vidal A, Garcia-Fuentes M. New scaffolds encapsulating TGF- β /BMP-7 combinations driving strong chondrogenic differentiation. *Eur J Pharm Biopharm.* 2017;114:69–78. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.12.021> PMID: 28087378
34. Kronenberg HM. Developmental regulation of the growth plate. *Nature.* 2003;423(6937):332–336. <https://doi.org/10.1038/nature01657> PMID: 12748651
35. Huang Z, Wei P, Gan L, Li W, Zeng T, Qin C, et al. Protective effects of different anti-inflammatory drugs on tracheal stenosis following injury and potential mechanisms. *Mol Med Rep.* 2021;23(5):314. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11953> PMID: 34240225
36. Greaves NS, Ashcroft KJ, Baguneid M, Bayat A. Current understanding of molecular and cellular mechanisms in fibroplasia and angiogenesis during acute wound healing. *J Dermatol Sci.* 2013;72(3):206–217. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2013.07.008> PMID: 23958517
37. Maher TM. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs Today (Barc).* 2010;46(7):473–482. <https://doi.org/10.1558/dot.2010.46.7.1488336> PMID: 20683502
38. Esakov IuS, Dubova EA, Zhestkov KG, Shchegolev AI. Morphologic changes by postintubation stenosis of trachea. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2010;(2):60–63. (In Russ.).
39. Yanagawa Y, Hiraide S, Iizuka K. Isoform-specific regulation of transforming growth factor- β mRNA expression in macrophages in response to adrenoceptor stimulation. *Microbiol Immunol.* 2016;60(1):56–63. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12344> PMID: 26612065
40. Li LH, Xu MP, Gan LM, Li Y, Liang YL, Li WT, et al. Effect of low dose erythromycin on the proliferation of granulation tissue after tracheal injury. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2017;97(10):777–781. (In Chinese) <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.10.012> PMID: 28316160
41. Zhang J, Li Q, Bai C, Han Y, Huang Y. Inhalation of TGF-beta1 antibody: A new method to inhibit the airway stenosis induced by the endobronchial tuberculosis. *Med Hypotheses.* 2009;73(6):1065–1066. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.04.057> PMID: 19819641
42. Lee YC, Hung MH, Liu LY, Chang KT, Chou TY, Wang YC, et al. The roles of transforming growth factor-beta (1) and vascular endothelial growth factor in the tracheal granulation formation. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011;24(1):23–31. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2010.10.016> PMID: 21056681
43. Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. TGF- β and the TGF- β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(5):a021873. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021873> PMID: 27141051
44. Derynck R, Budi E. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling. *Sci Signal.* 2019;12(570):eaav5183. <https://doi.org/10.1126/scisignal.aav5183> PMID: 30808818
45. Shao T, Song P, Hua H, Zhang H, Sun X, Kong Q, et al. Gamma synuclein is a novel Twist1 target that promotes TGF- β -induced cancer cell migration and invasion. *Cell Death Dis.* 2018;9(6):625. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-0657-z> PMID: 29795373
46. Rockey DC, Bell PD, Hill JA. Fibrosis—a common pathway to organ injury and failure. *N Engl J Med.* 2015;372(12):1138–1149. PMID: 25785971 <https://doi.org/10.1056/NEJMr1300575>
47. Shiromizu CM, Jancic CC. Review. gammadelta T Lymphocytes: An Effector Cell in Autoimmunity and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:2389. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02389> eCollection 2018. PMID: 30386339
48. Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition of epithelial-mesenchymal transition. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2014;15(3):178–196. <https://doi.org/10.1038/nrm3758> PMID: 24556840
49. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *J Pathol.* 2008;214(2):199–210. <https://doi.org/10.1002/path.2277> PMID: 18161745
50. Yang J, Weinberg RA. Epithelial-Mesenchymal Transition: at the Crossroads of Development and Tumor Metastasis. *Dev Cell.* 2002;14(6):818–829. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2008.05.009> PMID: 18539112
51. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF- β -induced epithelial to mesenchymal Transition. *Cell Res.* 2009;19(2):156–172. <https://doi.org/10.1038/cr.2009.5> PMID: 19153598
52. Datta A, Scotton CJ, Chambers RC. Novel therapeutic approaches for pulmonary fibrosis. *Br J Pharmacol.* 2011;163(1):141–172. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01247> PMID: 21265830
53. Motz KM, Gelbard A. The role of inflammatory cytokines in the development of idiopathic subglottic stenosis. *Transl Cancer Res.* 2020;9(3):2102–2107. <https://doi.org/10.21037/tcr.2019.12.37> PMID: 35117565
54. Griffiths M, Ojeh N, Livingstone R, Price R, Navsaria H. Survival of Apligraf in acute human wounds. *Tissue Eng.* 2004;10(7–8):1180–1195. <https://doi.org/10.1089/ten.2004.10.1180> PMID: 15363174
55. Zhao J, Shi W, Wang YL, Chen H, Bringas P Jr, Datto MB, et al. Smad3 deficiency attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2002;282(3):L585–593. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00151.2001> PMID: 11839555
56. Roberts AB, Russo A, Felici A, Flanders KC. Smad3: a key player in pathogenetic mechanisms dependent on TGF- β . *Ann N Y Acad Sci.* 2003;995:1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb03205.x> PMID: 12814934
57. Elmallah RK, Cherian JJ, Jauregui JJ, Pierce TP, Beaver WB, Mont MA. Genetically modified chondrocytes expressing TGF- β 1: a revolutionary treatment for articular cartilage damage? *Expert Opin Biol Ther.* 2015;15(3):455–464. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1009886> PMID: 25645308
58. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(9):585–600. <https://doi.org/10.1038/nri3707> PMID: 25145755
59. Zhang Y, Alexander PB, Wang XF. TGF- β Family Signaling in the Control of Cell Proliferation and Survival. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017;9(4):a022145. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022145> PMID: 27920038
60. Morrison RJ, Katsantonis NG, Motz KM, Hillel AT, Garrett CG, Netterville JL, et al. Pathologic fibroblasts in idiopathic subglottic stenosis amplify local inflammatory signals. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(1):107–115. <https://doi.org/10.1177/0194599818803584> PMID: 30322354
61. Hillel AT, Namba D, Ding D, Pandian V, Elisseff JH, Horton MR. An in situ, in vivo murine model for the study of laryngotracheal stenosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(10):961–966. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1663> PMID: 25144860

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Владими́рова Елизавета Семеновна** доктор медицинских наук, научный консультант торакального хирургического отделения ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-7088-8645>, prisma06@yandex.ru;
 35%: идея и концепция исследования, написание части рукописи
- Никулина Валентина Петровна** кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0001-6811-6809>, sa-to@yandex.ru;
 30%: анализ литературных источников
- Годков Михаил Андреевич** доктор медицинских наук, заведующий научным отделом лабораторной диагностики ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0001-9612-6705>, mgodkov@yandex.ru;
 20%: редактирование текста статьи
- Кашолкина Елена Александровна** врач клинической лабораторной диагностики, лаборатория клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-9395-7578>, e.kasholkina@yandex.ru;
 15%: редактирование текста статьи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Immunological Aspects of the Pathogenesis of Cicatricial Tracheal Stenosis

E.S. Vladimirova ✉, **V.P. Nikulina**, **M.A. Godkov**, **E.A. Kasholkina**

Laboratory of Clinical Immunology
 N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
 3, B. Sukharevskaya Sq., 129090, Moscow, Russian Federation

✉ **Contacts:** Valentina P. Nikulina, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunology N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
 Email: sa-to@yandex.ru

ABSTRACT Cicatricial tracheal stenosis is a fairly common complication that occurs after tracheal intubation or tracheostomy. However, critical tracheal stenosis is a rare case, sometimes not associated with trauma, and is probably due to the peculiarities of the patient's immune response during the development of stenosis. In this regard, the study of the immune mechanisms of the development of inflammation in the upper respiratory tract is a very relevant and promising direction. This review is devoted to the analysis of the immunological mechanisms of tracheal stricture formation, and presents modern data on the immunopathogenesis of the disease.

Clarification of some pathogenetic mechanisms of the immune response during the formation of tracheal strictures of various origins can help in identifying laboratory markers as risk factors for tracheal stricture and timely prevention of such complications.

Keywords: tracheal stricture, immune response, cytokines, fibroblasts, transforming growth factor (TGF- β), interleukin 17A

For citation Vladimirova ES, Nikulina VP, Godkov MA, Kasholkina EA. Immunological Aspects of the Pathogenesis of Cicatricial Tracheal Stenosis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2023;12(3):428–434. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2023-12-3-428-434> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

- | | |
|--------------------------|--|
| Elizaveta S. Vladimirova | Doctor of Medical Sciences, Scientific Consultant, Thoracic Surgical Department N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
https://orcid.org/0000-0002-7088-8645 , prisma06@yandex.ru ;
35%, idea and concept of the study, writing part of the manuscript |
| Valentina P. Nikulina | Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunology N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
https://orcid.org/0000-0001-6811-6809 , sa-to@yandex.ru ;
30%, analysis of literary sources covering the problem |
| Mikhail A. Godkov | Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Laboratory Diagnostics N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
https://orcid.org/0000-0001-9612-6705 , mgodkov@yandex.ru ;
20%, article editing |
| Elena A. Kasholkina | Specialist in Clinical Laboratory Diagnostics N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
https://orcid.org/0000-0002-9395-7578 , e.kasholkina@yandex.ru ;
15%, article editing |

Received on 15.06.2022

Review completed on 19.10.2022

Accepted on 27.06.2023

Поступила в редакцию 15.06.2022

Рецензирование завершено 19.10.2022

Принята к печати 27.06.2023