

УДК 615.017:616.24-006



## Подходы к лечению лимфангиолейомиоматоза лёгких: от радикальной хирургии до молекулярной биологии

И.В. Половников, Г.Ю. Юкина, Е.Г. Сухорукова

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

E-mail: policrats@mail.ru

Получена 20.10.2023

После рецензирования 25.09.2024

Принята к печати 29.11.2024

**Цель.** Сбор и систематизация данных о подходах к лечению лимфангиолейомиоматоза (ЛАМ) лёгких, основанных на представлениях о патогенезе заболевания.

**Материалы и методы.** Проанализировано 1157 статей и монографий (включая дубли), из которых отобраны 70 оригинальных источников. Поиск источников осуществляли в базах PubMed, elibrary.ru, CyberLeninka. Глубина поиска составила 50 лет — с 1973 г. по август 2023 г. Авторы акцентировали внимание на актуальных публикациях в высокорейтинговых научных журналах.

**Результаты.** В обзоре представлены подходы к лечению ЛАМ, основанные как на клинических наблюдениях за течением заболевания, так и на экспериментальных данных о вероятном его патогенезе. Собранные данные представлены в хронологическом порядке, начиная с радикальных методов, основанных на представлениях о безусловной связи развития ЛАМ с воздействием женских половых гормонов. Отдельное внимание уделено препаратам из группы ингибиторов mTOR, в том числе их профилю безопасности. Помимо этого, приведены результаты исследований, демонстрирующих новые перспективные методы лекарственной терапии ЛАМ, сочетающие в себе как применение ингибиторов mTOR с другими препаратами, так и основанных на изолированном использовании альтернативных групп медикаментов.

**Заключение.** Используемые на настоящий момент методы лекарственной терапии и предлагаемые новые методы направлены лишь на лечение уже сформировавшегося заболевания, а проведение эффективной медикаментозной профилактики ЛАМ сейчас представляется практически невозможным ввиду отсутствия полного понимания патогенеза заболевания и, что более важно, — его этиологии. Данный вопрос является наиболее актуальным в определении дальнейших перспектив развития фармакотерапевтических подходов к ЛАМ.

**Ключевые слова:** лимфангиолейомиоматоз; лечение; биохимия; патогенез; этиология

**Список сокращений:** ЛАМ — лимфангиолейомиоматоз; TSC — комплекс туберозного склероза; VEGF-D — фактор роста эндотелия сосудов D; MIAA — метилимидазолускусная кислота; ЖБАЛ — жидкость, полученная при проведении бронхоальвеолярного лаважа; iNOS — индуцибельная NO-синтаза; СГКС — системные глюкокортикостероиды; ТС — туберозный склероз; ЦОГ2 — циклооксигеназа 2 типа; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АПФ — ангиотензин превращающий фермент; АТГ — ангиотензиноген; Анг1 — ангиотензин 1; Анг2 — ангиотензин 2; Анг-R — рецепторы к ангиотензину; иАПФ — ингибитор ангиотензин превращающего фермента; АРБ — ангиотензина рецепторов блокатор; ИЛ — интерлейкин; ММП — матриксные металлопротеиназы; МХБ1 — моноцитов хемоаттрактантный белок 1 типа; ПК-В — протеинкиназа типа В; ERK — киназы, регулируемые внеклеточными сигналами; TGFβ — трансформирующий фактор роста бета; SASP — секреторный фенотип, связанный со старением; CatK — катепсин К; SREBP — белок связывающий регуляторный элемент стерола; СА — карбангидраза; NBC — контранспортёр бикарбонат-анионов и катионов натрия; SPHK1 — сфингозин киназа 1.

**Для цитирования:** И.В. Половников, Г.Ю. Юкина, Е.Г. Сухорукова. Подходы к лечению лимфангиолейомиоматоза лёгких: от радикальной хирургии до молекулярной биологии. *Фармация и фармакология*. 2024;12(5):338-349. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-338-349

© И.В. Половников, Г.Ю. Юкина, Е.Г. Сухорукова, 2024

**For citation:** I.V. Polovnikov, G.Yu. Yukina, E.G. Sukhorukova. Treatment approaches to pulmonary lymphangiomyomatosis: From surgical extirpation to molecular biology. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(5):338-349. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-5-338-349

# Treatment approaches to pulmonary lymphangiomyomatosis: From surgical extirpation to molecular biology

I.V. Polovnikov, G.Yu. Yukina, E.G. Sukhorukova

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,  
Bld. 6, 8, Lev Tolstoy Str., Saint Petersburg, Russia, 197022

E-mail: policrats@mail.ru

Received 20 Oct 2023

After peer review 25 Sep 2024

Accepted 29 Nov 2024

**The aim** of the work was to collect and systematize the data on the treatment approaches to pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) based on insights into the pathogenesis of the disease.

**Materials and methods.** 70 original sources have been selected from analyzed 1 157 articles and monographs (including duplicates). The search for the sources was carried out in the databases of PubMed, eLibrary.ru, Cyberleninka for a fifty-year period of publications (from 1973 to August 2023), with an emphasis on more current publications and the ones in highly rated scientific journals.

**Results.** The review presents the treatment approaches to LAM, based both on clinical observations of the disease course and on the experimental data on its probable pathogenesis. The collected data are presented in the chronological order, starting from radical methods based on the idea of an unconditional connection between the development of LAM and the female sex hormones. Special attention has been paid to the drugs from the group of mTOR inhibitors, including their safety profile. In addition, the results of the studies demonstrating new promising methods of the LAM drug therapy, both combining the use of mTOR inhibitors with other drugs, and the ones based on the isolated use of alternative groups of drugs, are presented in the work.

**Conclusion.** The currently used methods of the drug therapy and the proposed new methods are aimed at only treating an already established disease, and the effective drug prevention of LAM now seems almost impossible due to the lack of a complete understanding about its pathogenesis and, more importantly, its etiology. This issue is the most relevant in determining further prospects for the development of pharmacotherapeutic approaches to LAM.

**Keywords:** lymphangiomyomatosis; treatment; biochemistry; pathogenesis; etiology

**Abbreviations:** LAM — lymphangiomyomatosis; TSC — tuberous sclerosis complex; VEGF-D — vascular endothelial growth factor D; MIAA — methylimidazoleacetic acid; iNOS — inducible NO synthase; SGCs — systemic glucocorticosteroids; TB — tuberous sclerosis; Cox2 — cyclooxygenase-2; RAAS — renin-angiotensin-aldosterone system; ACE — angiotensin-converting enzyme; AGT — angiotensinogen; Ang1 — angiotensin 1; Ang2 — angiotensin 2; AT-R — angiotensin receptor; ACEI — angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB — angiotensin receptor blocker; IL — interleukin; MMPs — matrix metalloproteinases; MCP1 — monocyte chemoattractant protein 1; PKB — protein kinase B; ERK — extracellular signal-regulated kinases; TGFβ — transforming growth factor beta; SASP — senescence-associated secretory phenotype; CatK — Cathepsin K; SREBP — sterol regulatory element-binding protein; CAs — carbonic anhydrases; NBC — bicarbonate Sodium (Natrium) cotransporter; SPHK1 — sphingosine kinase 1.

## ВВЕДЕНИЕ

Лимфангиолейомиоматоз (ЛАМ)<sup>1</sup> – редко встречающееся (орфанное) заболевание, поражающее лёгкие, почки и органы малого таза. Заболевание отнесено ВОЗ к группе мезенхимальных опухолей и считается метастазирующим новообразованием низкой степени злокачественности, происходящим из клеток (клеток ЛАМ), имеющих двуаллельную мутацию в гене комплекса туберозного склероза (TSC) [1, 2]. Прежде существовало устоявшееся мнение, что данному заболеванию подвержены исключительно женщины [3]. Однако в последние годы описано несколько случаев возникновения ЛАМ у мужчин [4]. Но даже среди лиц женского пола, доля которых в числе больных ЛАМ значительно превалирует,

частота встречаемости варьирует от 3,35 до 7,76 случаев на 1 миллион женщин [5].

Актуальным представляется и вопрос лечения ЛАМ. До того, как углубляться в подходы к терапии, стоит кратко осветить основные биохимические маркёры, определённые как достоверные при лабораторной диагностике ЛАМ, а значит хотя бы частично отражающие его патогенез.

Основным биохимическим маркёром в плазме крови, характерным для ЛАМ с поражением лёгких, является фактор роста эндотелия сосудов D (VEGF-D), общепризнанным пороговым значением концентрации которого считают 800 пг/мл [6, 7]. Однако метаанализ исследований диагностической эффективности концентрации VEGF-D в плазме крови при ЛАМ с дизайном PROSPERO (протокол № CRD42020164137) по методу QUADAS-2 (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies, version 2) показывает, что определение VEGF-D имеет высокую

<sup>1</sup> Илькович М.М. Диффузные и паренхиматозные заболевания легких. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. DOI: 10.33029/9704-5908-9-DPL-2021-1-440

специфичность и умеренную чувствительность для диагностики ЛАМ. Таким образом, высокая концентрация VEGF-D подтверждает диагноз ЛАМ, а низкая не исключает его наличия. При этом отмечается, что приемлемой является вариабельность пороговых значений концентрации VEGF-D от 440 до 1239 пг/мл, что обусловлено возможным влиянием на данный показатель ряда факторов (в том числе пробоподготовки и других аспектов проведения анализа) [8]. Наравне с VEGF-D в качестве независимого дополнительного маркера ЛАМ предлагается использовать метилимидазолуксусную кислоту (MIAA), которая является метаболитом гистамина [9].

Также в настоящее время в рутинной практике диагностики ЛАМ проводят определение концентрации металлопротеиназ 2 (преимущественно в сыворотке крови) и 9 типа (как в сыворотке крови, так и в моче), что в большей степени применимо для оценки эффективности проводимой терапии, но не для первичной диагностики [10–12]. При этом ведётся активная разработка и апробация молекулярных «наносенсоров», позволяющих оценивать активность этих ферментов в режиме реального времени посредством определения уровня специфических «сенсорных маркеров» в моче. Суть действия «наносенсоров» заключается в специфическом их взаимодействии с металлопротеиназами, в результате чего отщепляется соединение, выводимое из организма с мочой [13], что может быть интересно не только для применения в клинической практике, но и для научных исследований.

Помимо этого, показано, что у пациентов с ЛАМ значимо выше, в сравнении со здоровыми людьми, концентрация остепонтина в плазме крови, что объясняется участием этого белка в процессе передачи сигнала от рецепторов CD44v6 [14].

В качестве потенциальных диагностических маркеров можно выделить три белка сыворотки крови: фибронектин, фактор фон Виллебранда и калликреин III [15]. Также интересно недавнее исследование плазмы крови пациенток с установленным диагнозом ЛАМ по широкому спектру биологических маркеров методом спектроскопии ядерного магнитного резонанса. По результатам этого исследования авторы выделяют два потенциальных маркера ЛАМ в плазме крови — метионин и уксусную кислоту [16].

Показано также, что у пациентов с ЛАМ в жидкости, полученной при проведении бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), определяется более высокая концентрация цитокинов CCL2 (MCP-1), CXCL1 (GRO1) и CXCL5 (ENA-78). Основная трудность введения выявленных маркеров в рутинную практику заключается в стандартизации методов забора ЖБАЛ из-за невозможности точного определения степени разбавления материала [17].

Анализ сурфактанта в эксперименте на мышах демонстрировал значимое повышение активности индуцибельной NO-синтазы (iNOS) в лёгких

животных с мутацией в TSC2, в результате чего происходило нитрозилирование D-белка сурфактанта [18] — установленного регулятора активности альвеолярных макрофагов [19].

При непосредственном рассмотрении различных подходов к лечению ЛАМ также целесообразно останавливаться на их основных биохимических особенностях.

**ЦЕЛЬ.** Сбор и систематизация данных о подходах к лечению лимфангиолойомиоматоза лёгких, основанных на представлениях о патогенезе заболевания.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор исследований проводили согласно схеме, представленной на рисунке 1. Было проанализировано 1 157 статей и монографий (включая дубли), из которых были отобраны 70 оригинальных источников.

Поиск источников осуществляли в базах PubMed, eLibrary.ru, CyberLeninka за пятидесятилетний период публикаций — с 1973 г. по август 2023 г. Внимание акцентировали на наиболее актуальных публикациях, размещённых в высокорейтинговых научных журналах. Поиск проводили по следующим ключевым словам: «lymphangioliomyomatosis» / «лимфангиолойомиоматоз» изолированно и в сочетании с «лёгкие / pulmonary», «(bio)marker» / «(био)маркер», «immunology» / «иммунология», «gene» / «ген», «diagnosis» / «диагностика», «therapy» / «лечение», «experiment» / «эксперимент», «animal model» / «животная модель».

Первоначальный анализ источников ( $n=1157$ ) проводили путем ознакомления с аннотациями к ним. В результате были отобраны источники ( $n=541$ ), в которых описаны оригинальные исследования, клинические наблюдения, ретроспективный анализ данных клинических наблюдений, метаанализ экспериментальных исследований и клинических наблюдений, монографии и их отдельные главы, полностью или частично посвящённые непосредственно ЛАМ. Проведено удаление дублей ( $n=29$ ) и далее посредством анализа полных текстов ( $n=512$ ) для включения в обзор отобраны работы, которые соответствовали следующим критериям включения: биохимическая и/или генетическая характеристика изменений, подходы к их лечению (коррекции). Критериями невключения источником были: изолированные внелёгочные проявления ЛАМ, клиническая картина ЛАМ (симптоматика и семиотика), функциональные исследования, методы лучевого и ультразвукового исследований, подходы к забору биологического материала для обследования.

Для анализа отобранных источников применён описательный аналитический метод.

Дополнительно в обзор включено 3 источника, содержащих информацию, необходимую для уточнения отдельных понятий, определений, методов исследования и диагностики, сопряжённых с темой обзора.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Подходы к лекарственной терапии строятся как на клинических наблюдениях, так и на данных о биохимических изменениях, происходящих при ЛАМ. Приведённые ниже данные структурированы в хронологическом порядке, а там, где это возможно, сгруппированы по сходству механизма действия.

### Радикальная и гормональная терапия

В связи с преимущественным проявлением ЛАМ у женщин, одной из первых идей «таргетной» терапии ЛАМ рассматривалась радикальная хирургия на ранних сроках выявления симптомов заболевания, ввиду наличия положительного клинического опыта [20]. Но вскоре, вероятно, в связи с широким внедрением в клиническую практику гормонозаместительной терапии, а также по гуманистическим соображениям, от данного метода решено было отказаться в пользу медикаментозной терапии.

Мировой опыт лечения ЛАМ половыми гормонами демонстрирует противоречивые данные. *In vitro* продемонстрирована эффективность блокаторов рецепторов эстрогена и прогестерона на развитие клеток ЛАМ [21, 22]. В эксперименте *in vivo* на клетках лейомиомы матки крыс Eker (линия ELT3) показан индуцирующий эффект эстрадиола на метастазирование клеток с дефицитом TSC2 через матричную металлопротеиназу 2. Применение фулвестранта ингибировало метастазы в лёгких, вызванные эстрадиолом, и повышало выживаемость мышей с ксенотрансплантанными опухолями, получавших эстрадиол [22], что соответствовало ретроспективным клиническим наблюдениям [23]. Однако результаты проспективных клинических исследований говорят лишь о вариабельной эффективности подобной терапии и только у женщин, у которых выявилась зависимость клинической картины ЛАМ от фазы менструального цикла [24]. При проведении клинических исследований фактически была доказана неэффективность гормональной терапии, в частности аналога гонадотропинрилизинг-гормона [25]. При этом разумным видится отказ от применения оральных контрацептивов на основе эстрогена ввиду того, что его влияние на рост клеток ЛАМ доказано в эксперименте [22] и при клинических наблюдениях [26].

В отношении применения системных глюкокортикостероидов (СГКС) ситуация ещё более неоднозначная. Хотя ЛАМ и называют «раком, чувствительным к стероидам» («steroid-sensitive cancer») [27], речь обычно идёт об эстрогенах и прогестероне, а данных о клинических наблюдениях за влиянием СГКС на течение ЛАМ или об изучении этого влияния в эксперименте найдено не было. Симптоматическая же терапия ЛАМ обычно включает применение ингаляционных глюкокортикостероидов, длительно действующих бета-2-адреномиметиков и холинолитиков. Однако тактика их применения требует дальнейшего

изучения [28], а данных об их влиянии на патогенез, так же, не найдено.

В контексте эффективности терапии ЛАМ, как заболевания напрямую связанного с половыми гормонами, остаётся актуальным вопрос о действительности метастатической природы клеток ЛАМ. Генетический анализ клеток ЛАМ демонстрирует их сходство с клетками миоэпителии, в связи с чем авторами был сделан вывод о вероятной их метастатической природе, однако указано, что это требует дальнейшего исследования. Тем не менее, В. Yang и соавт. указывают, что если будет доказано развитие клеток ЛАМ *in situ* в качестве мишеней для таргетной терапии, то можно рассматривать характерные для клеток миоэпителии маркёры RBX1/HOXD11 посредством препаратов, выступающих альтернативой ингибиторам mTOR [29]. mTOR хорошо известна с 1991 года как серин-треониновая протеинкиназа, выступающая в качестве субъединицы внутриклеточных мультимолекулярных сигнальных комплексов, регулирующих клеточный рост. Подробнее об этой группе препаратов будет сказано далее.

### Ингибиторы mTOR

Ключевым звеном патогенеза ЛАМ принято считать mTOR, конституционная активация которой происходит при аномалии генов TSC 1/2 (характерных для клеток ЛАМ) и приводит к стимуляции пролиферации мутантных клеток, а ведущей патогенетической медикаментозной терапией являются ее ингибиторы – сиролимус и эверолимус [1]. При этом также имеются данные и о нелекарственном ингибировании mTOR, основанном на искусственном дефиците аминокислот, продемонстрированном *in vitro* на клеточных культурах [30].

Ретроспективный анализ клинических данных пациентов с верифицированным ЛАМ в период с 10 мая 2017 года по 31 августа 2020 года, включённых в китайский регистр ЛАМ ( $n=399$ ) продемонстрировал, что применение сиролимуса значительно снижает риск рецидива пневмоторакса у пациентов с ЛАМ. Однако авторы оставляют открытым вопрос о том, должны ли явления пневмоторакса становиться причиной старта терапии сиролимусом, и указывают, что это требует дальнейшего изучения [31]. С другой стороны, показано, что даже относительно низкие дозы сиролимуса (с концентрацией в плазме крови ниже 5 нг/мл) демонстрируют клиническую эффективность сопоставимую с применением высоких доз препарата (с концентрацией в плазме крови на уровне 5–15 нг/мл) [32]. В целом применение сиролимуса демонстрирует удовлетворительный профиль безопасности по данным ретроспективного анализа нежелательных явлений от применения препарата пациентами, включёнными в регистр ЛАМ Peking Union Medical College Hospital (PUMCH), Пекин, Китай ( $n=142$ ) [33].

На базе того же регистра проведено ретроспективное исследование течения

беременности на фоне приёма сиролимуса при установленном диагнозе ЛАМ ( $n=30$ ). По его результатам авторы делают довольно осторожный вывод, что хотя, вероятно, применение сиролимуса и связано с высоким риском спонтанного аборта, в их исследовании эта связь достоверно не прослеживается [34]. При этом имеются клинические наблюдения за женщиной с установленным диагнозом ЛАМ, которая успешно перенесла две беременности, во вторую на фоне терапии сиролимусом, родила двух практически здоровых детей и сохранила клиническую стабильность течения заболевания [35].

Наличие риска нежелательных явлений от приёма ингибиторов mTOR, в том числе в сочетании с другим методом лечения ЛАМ (пересадкой лёгких) и в контексте повышения риска развития инфекционных заболеваний вследствие ослабления иммунного ответа [36] заставляет продолжать исследования их эффективности и поиск альтернативных методов лечения.

В отношении влияния на прогноз при трансплантации лёгких ранее были опубликованы данные об относительной безопасности применения сиролимуса и эверолимуса как в период вплоть до пересадки лёгких, так и после неё [37]. По результатам недавнего (2022 г.) опроса нескольких центров, где проводится трансплантация лёгких, был сделан вывод о том, что на настоящий момент нельзя однозначно заключить как о необходимости продолжения терапии ингибиторами mTOR у пациентов, включённых в лист ожидания на пересадку лёгкого, так и о влиянии приёма указанных препаратов на несостоятельность «анастомозов» после пересадки лёгких [38].

В вопросе повышения риска развития инфекционных заболеваний на настоящий момент наибольший интерес представляет состояние пациентов на терапии ингибиторами mTOR в условиях продолжающейся пандемии COVID-19. Показано, что пациенты с туберозным склерозом (ТС) и ЛАМ на терапии ингибиторами mTOR не имели риска заражения COVID-19 [39]. В исходах COVID-19 у пациенток с установленным ранее диагнозом ЛАМ также не наблюдалось значимых отличий между теми, кто находился на терапии ингибиторами mTOR и теми, кто получал иную терапию [40]. Также подробно описан случай пациентки 29 лет с установленным ранее диагнозом ЛАМ, заболевшей COVID-19 и перенёвшей его относительно удовлетворительно, находясь при этом на терапии сиролимусом [41].

Помимо этого описано развитие бронхиальной гиперреактивности, индуцированной приёмом сиролимуса, с описанием предполагаемого патогенеза развития этого нежелательного явления [42].

В целом остаётся открытым вопрос о потребности проведения такой терапии или хотя бы определения чётких критериев для необходимости её проведения. Так описан клинический случай пациентки 36 лет с верифицированным диагнозом ЛАМ после

серии спонтанных пневмотораксов, однако после этого течение заболевания самостоятельно стабилизировалось вне приёма специфической терапии [43]. Это может указывать на несостоятельность тезиса о том, что mTOR — единственное ключевое звено патогенеза.

Поиск новых подходов к терапии ЛАМ можно условно поделить на два направления — изолированное использование альтернативных препаратов и/или их сочетание с ингибиторами mTOR.

### Ингибиторы mTOR в сочетании

#### Статины

Ещё в 2007 году в эксперименте показана эффективность сочетания ингибиторов mTOR и препаратов группы статинов (в частности аторвастатина) за счёт ингибирования пренилирования ГТФ-связывающего белка RHEB, участвующего в регуляции клеточного цикла [44]. Позднее экспериментально *in vitro* [45] и *in vivo* [46] была показана эффективность сочетания ингибиторов mTOR с симвастином. При этом отмечается его большая эффективность в сравнении с аторвастатином [47]. В клинических исследованиях предложенных сочетаний симвастин + сиролимус и симвастин + эверолимус отмечается разнонаправленная динамика: с одной стороны удаётся достичь стабилизации показателей диффузионной способности лёгких и лёгочных объёмов, с другой — отмечается снижение скоростных показателей функции внешнего дыхания [48].

#### Гидроксихлорохин

Активно изучается сочетанное воздействие ингибиторов mTOR и гидроксихлорохина. Показано их чрезвычайное сходство в воздействии на метаболизм полиаминов в эксперименте *in vitro* на клетках, полученных от пациентов с ЛАМ. В связи с чем авторы также предлагают рассмотреть оценку метаболизма полиаминов как биохимический критерий эффективности терапии при ЛАМ, и указывают, что безопасность сочетанного применения препаратов уже доказана, однако оценка терапевтического эффекта требует дальнейшего изучения [49].

#### Бисфосфонаты

Другим вариантом «дополнения» терапии mTOR является использование бисфосфонатов, в частности золедроновой кислоты. Такое сочетание демонстрирует свою эффективность в эксперименте *in vivo* на модели ЛАМ на самках мышей с подкожным введением клеток с дефицитом [50].

#### Фитоалексин

Ещё один вариант для комбинации — ресвератрол, демонстрирующий широкий спектр фармакологических эффектов [51]. В клинических испытаниях продемонстрирована его безопасность в сочетании с сиролимусом, однако оценка

эффективности в сравнении с монотерапией требует дальнейших исследований [52].

### Альтернатива ингибиторам mTOR

В контексте «изолированной» терапии в первую очередь стоит сказать о воздействии на VEGF. В эксперименте *in vivo* на самках мышей после интраназального введения суспензии клеток, полученных из хилёзного выпота пациента с установленным диагнозом ЛАМ, продемонстрирована эффективность применения внутримышечного введения антител к рецепторам VEGF [53]. Аналогичные данные представлены на другой экспериментальной модели *in vivo* на самках мышей после введения в хвостовую вену суспензии клеток, полученных из цистаденомы почечных канальцев TCS2-мутантных мышей [54].

Поскольку ткани, поражённые клетками ЛАМ, демонстрируют дефицит коллагена IVa5 типа, был проведён эксперимент по оценке его влияния на активность клеток ЛАМ *in vitro* на разнородных клетках ЛАМ и *in vivo*, когда клетки линии LNM35 AAV-EGFP-expressing tumour cells приживляли в уши самкам мышей. Результаты исследования продемонстрировали снижение пролиферативной активности клеток в ответ на применение этого белка, названного авторами — Lamstatin. Его активный центр — CP17 — представлен следующим составом аминокислот — VCNFASRNDYSYWLSTP между 66 и 82 аминокислотой в цепочке коллагена [55].

На основании установленного эффекта ингибирования матриксных металлопротеиназ (ММП) доксициклином было исследовано его применение в терапии ЛАМ. Несмотря на его высокую эффективность по данным лабораторных исследований [8], в дальнейшем, при системном клиническом анализе, была доказана его неэффективность в терапии ЛАМ [56].

В прошлом десятилетии было установлено, что клетки ЛАМ экспрессируют циклооксигеназу 2 типа (ЦОГ-2), а в эксперименте *in vivo* на мышах продемонстрирована эффективность применения целикоксиба при ЛАМ [57]. Основываясь на этом, в 2020 году с положительным результатом было проведено исследование безопасности применения этого препарата у пациентов с ЛАМ, ранее не получавших лечение. Оценка клинической эффективности препарата при этом не проводилась [58].

Выявлено, что скопления клеток ЛАМ имеют локальную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) (рис. 2), а ретроспективный анализ клинических случаев показал, что пациенты, принимающие препараты группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), менее склонны к снижению функции лёгких [59]. При этом отдельно стоит сказать, что определение уровня АПФ, известного с конца прошлого века маркера диагностики саркоидоза [60], — признано неинформативным для диагностики ЛАМ [11].

Исследование *in vitro* на клетках линии ELT3V показало, что воздействие ингибитора

рецепторов ангиотензина-II (лозартана) регулирует синтетическую активность клеток, в которых наблюдается дефицит TSC2, вызывая их гибель посредством изменения уровня экспрессии белка Клото, вероятно, участвующего в процессах старения [61]. При этом в эксперименте *in vitro* на клетках, полученных из хилёзного выпота пациента с ЛАМ, продемонстрировано, что клетки ЛАМ в целом имеют секреторный фенотип, связанный со старением (SASP), проявляющийся в активации β-галактозидазы, повышении секреции CatK (Катепсин К), Ил-6 и Ил-8. SASP может играть ключевую роль в метастазировании клеток ЛАМ и преобразовании гранулём в кисты. В этом свете выявленные молекулы могут стать мишенью для таргетной терапии ЛАМ, нацеленной на снижение риска кистозной трансформации лёгких и прогрессировании его течения [62]. Также показано, что основными продуцентами одного из компонентов SASP — CatK — являются фибробласты, ассоциированные с ЛАМ, при этом его активация возможна только при относительно низком уровне pH (<7,0). Необходимое «закисление» среды обеспечивают сами клетки ЛАМ посредством повышенной экспрессии мембранных белков-переносчиков, обеспечивающих экспорт катионов водорода, и проявления эффекта Варбурга, что обусловлено нарушением регуляции mTOR (рис. 3) [63]. Помимо этого, «старение» клеток ЛАМ также проявляется в изменении метаболизма липидов через SREBP (sterol regulatory element-binding protein), являющийся эффектором mTOR [64].

Также в эксперименте *in vitro* на культурах разнородных клеток и на мышах при подкожном введении клеток линии ELT3-V3 показано, что дефицит TSC2 вызывает аномальный метаболизм сфинголипидов, который может быть использован в качестве мишени для терапии ЛАМ. В частности фермент сфингозин киназа 1 (SPHK1), рецепторный комплекс S1PR3 и «связывающий» их фосфорилированный сфингозин S1P. Продемонстрирована эффективность PF-543 в отношении ингибирования SPHK1 и эффективность антагониста S1PR3 — TY52156, проявленную в подавлении опухолевой активности клеток с дефицитом TSC2, в частности клеток ЛАМ (рис. 4) [65].

Было показано, что в тканях, поражённых ЛАМ отмечается повышенная экспрессия PD-L1 (CD274), лиганда, супрессирующего T-клеточный иммунный ответ. Как полагают авторы, это может объяснить причину того, почему иммунная система не проявляет агрессию по отношению к клеткам ЛАМ. При эксперименте *in vivo* была продемонстрирована статистически значимо лучшая выживаемость мышей, получавших ингибиторы PD-L1, что также может лечь в основу альтернативного пути терапии ЛАМ [66] в том числе в форме ингаляционных препаратов<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Amosu M.M., McCright J.C., Yang B.E., de Oro Fernandez J.G., Moore K.A., Gadde H.S. Inhaled CpG increases survival and synergizes with checkpoint inhibition in lymphangiomyomatosis // bioRxiv. – 2023. – P. 2023.02.06.527331. Preprint. DOI: 10.1101/2023.02.06.527331

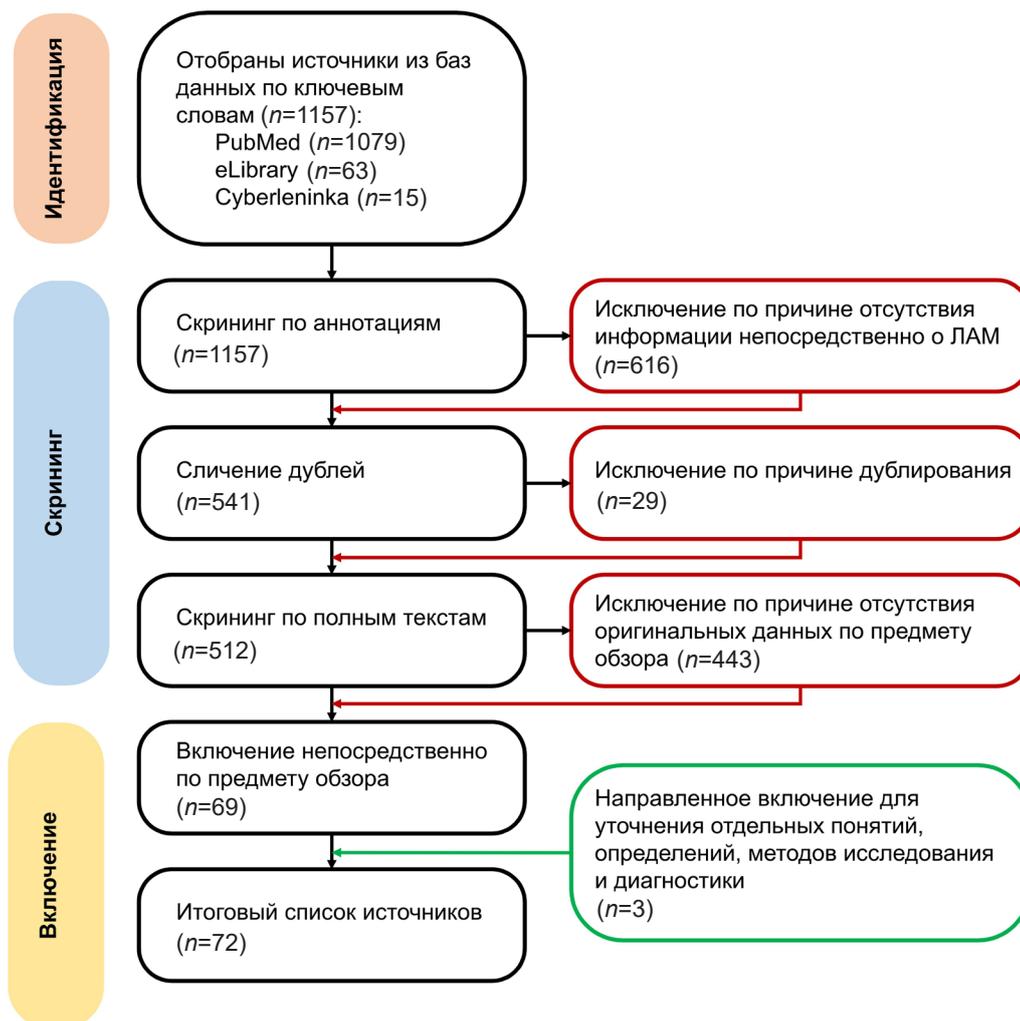


Рисунок 1 – Схема отбора источников для включения в обзор.

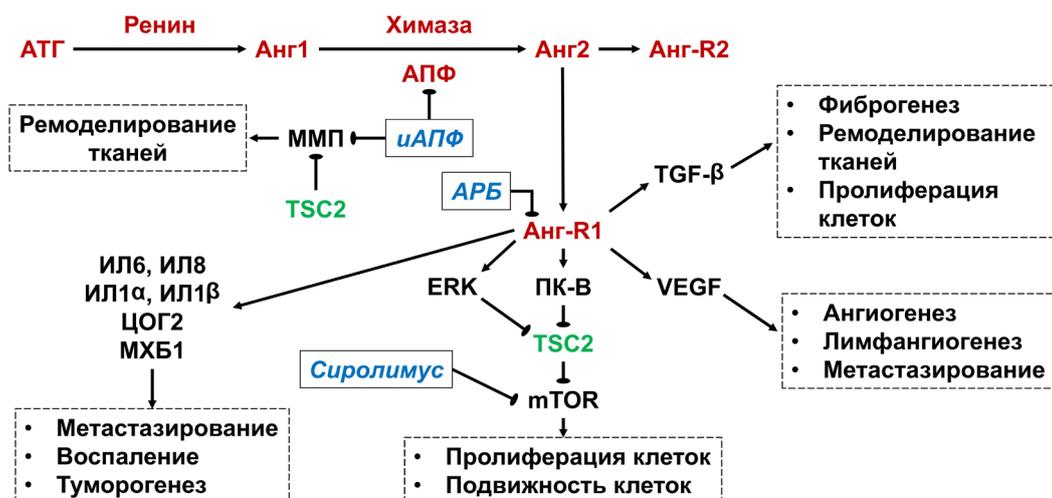
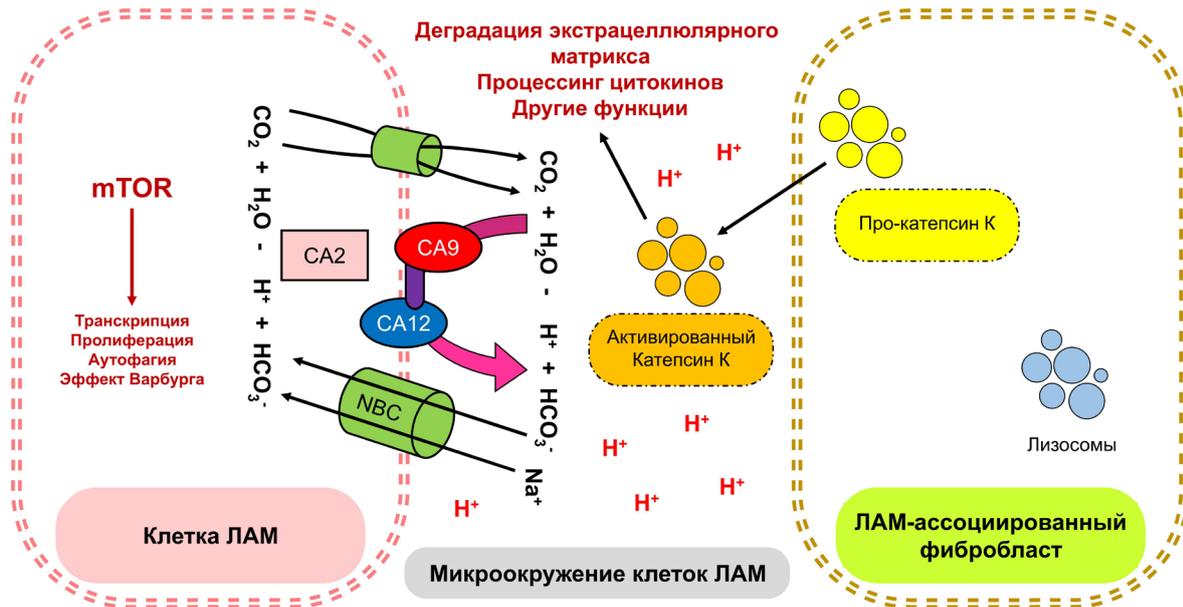


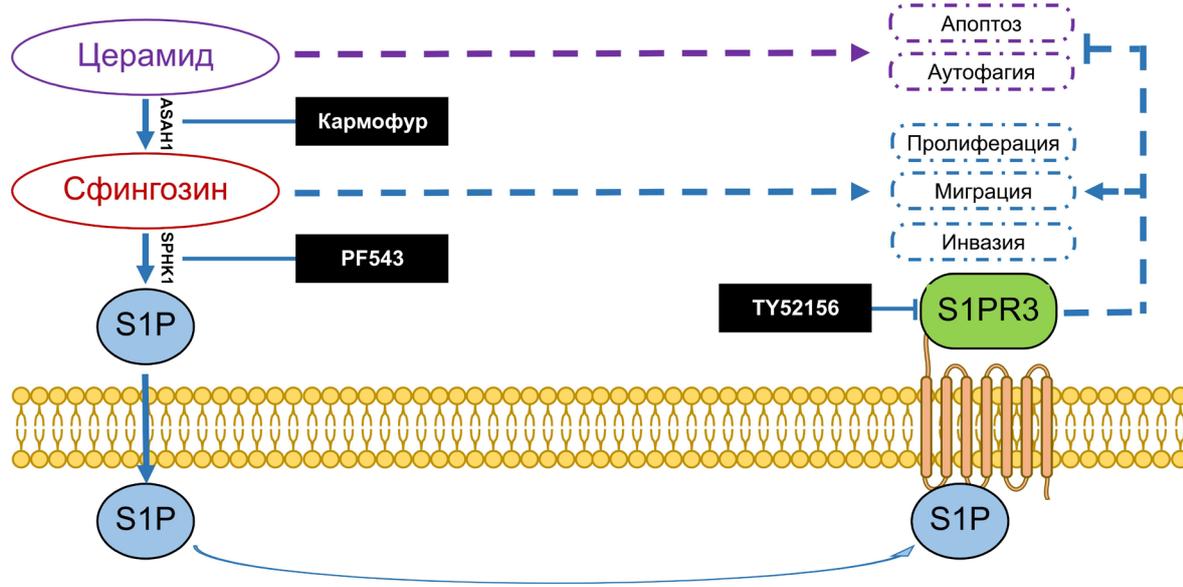
Рисунок 2 – Локальная ренин-ангиотензин-альдостероновая система клеток лимфангиолейомиоматоза и предполагаемые в ней точки приложения некоторых лекарственных препаратов.

Примечания: Рисунок адаптирован из [59]. АТГ – ангиотензиноген; Анг1 – ангиотензин 1; Анг2 – ангиотензин 2, Анг-R\* – рецепторы к ангиотензину (1 и 2 типа); АПФ – ангиотензин превращающий фермент; иАПФ – ингибитор ангиотензин превращающего фермента; АРБ –рецепторов блокатор ангиотензина; ИЛ\* – интерлейкин (1, 6, 8 типов); ММП – матриксные металлопротеиназы; МХБ1 – моноцитов хемотрактантный белок 1 типа; ПК-В – протеинкиназа типа В; ЦОГ2 – циклооксигеназа 2 типа; ERK – киназы, регулируемые внеклеточными сигналами; TSC2 – ген комплекса tuberозного склероза; mTOR – мишень рапамицина у млекопитающих; TGFβ – трансформирующий фактор роста бета; VEGF – факторы роста эндотелия сосудов.



**Рисунок 3 – Механизм активации катепсина К в микроокружении клеток лимфангиолейомиоматоза.**

Примечания: Адаптировано по данным из [63]. CA\* — карбангидразы (2, 9, 12 типов); NBC — контранспортёр бикарбонат-анионов и катионов натрия.



**Рисунок 4 – Аномальный метаболизм сфингозина в клетках лимфангиолейомиоматоза с потенциальными мишенями для лекарственной терапии.**

Примечание: Адаптировано по данным из [65]. Пояснения в тексте.

Ещё одной потенциальной мишенью в терапии ЛАМ является галектин-3, фактор опухолевого роста, обнаруживаемый в клетках ЛАМ в повышенном количестве [67].

В июне 2023 года опубликовано масштабное исследование цитостатического препарата Сорафениб, проведённое на клеточной культуре, полученной из лёгких человека, поражённых ЛАМ, и экстирпированных при проведении трансплантации. Клетки культивировали, а затем приживляли к клеточной культуре, полученной из здоровых лёгких, имитирующих собственную ткань лёгкого и

стромальный компонент. В итоге оценивали инвазию клеток ЛАМ и влияние на этот процесс указанного цитостатического препарата. Отмечено выраженное ингибирующее действие сорафениба на процесс инвазии, что авторы связывают с передачей сигналов VEGF, TGFβ (трансформирующий фактор роста бета) и сигнальный путь Wnt<sup>3</sup>.

По данным недавнего исследования ключевыми в патогенезе воспалительной реакции и интенсивной

<sup>3</sup> Koc-Gunel S., Gautam L.K., Calvert B.A. Sorafenib inhibits invasion of multicellular organoids that mimic Lymphangiomyomatosis nodules // Preprint. DOI: 10.1101/2023.06.12.544372

пролиферации при ЛАМ признаны гены *IGF1*, *IGFBP3*, *SERPINE1* и *CXCL12*. Полученные результаты могут лечь в основу патогенетической терапии ЛАМ [68].

Также на клеточных культурах линии ELT3-V3, полученных из лейомиомы матки крысы Eker, и клетках линии ELT3-T3 показано, что в клетках ЛАМ отмечается нарушение экспрессии глутаредоксина-1. В результате в клетках ингибируется апоптоз, что провоцирует опухолевый рост. Описан механизм выявленных изменений и доказано, что он не связан с mTOR. Предполагается, что применение препаратов, направленных на восстановление нормальной продукции глутаредоксина-1, может стать перспективным направлением в лечении ЛАМ [69].

Завершая обсуждение терапии ЛАМ, следует сказать о тенденциях выживаемости пациентов. В целом, по данным анализа исходов ЛАМ у пациентов, наблюдаемых в Asan Medical Center (Сеул, Республика Корея) с июля 2001 года по февраль 2020 года и в сравнении с данными других исследований, отмечается тенденция к увеличению процента десятилетней выживаемости пациентов —

примерно 80% в 2000–2001 гг., 86% — 2007 г., 90,9% — 2020 г. [70].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В поиске подходов к лечению ЛАМ исследователями был пройден по-настоящему тернистый путь от радикальных и даже варварских методов, калечащих организм и без того болеющего человека, до методов, основанных на глубоком понимании молекулярной биологии, и имеющих относительно более приемлемый профиль безопасности. Однако все используемые на настоящий момент методы лекарственной терапии и большинство предлагаемых новых методов направлены лишь на лечение уже сформировавшегося заболевания, а проведение эффективной медикаментозной профилактики ЛАМ сейчас представляется практически невозможным ввиду отсутствия полного понимания патогенеза заболевания и, что более важно — его этиологии. Этот вопрос является наиболее актуальным в определении дальнейших перспектив развития фармакотерапевтических подходов к ЛАМ.

### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ВКЛАД АВТОРОВ

Половников И.В. — формирование идеи, формулировка и развитие ключевых целей и задач, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных, составление черновика рукописи, его критический пересмотр, сбор и подготовка визуализации данных; Юкина Г.Ю. — формулировка и развитие ключевых целей и задач, анализ и интерпретация полученных данных, критический пересмотр черновика, предоставление доступа к базам данных для проведения анализа; Сухорукова Е.Г. — формулировка и развитие ключевых целей и задач, анализ и интерпретация полученных данных, критический пересмотр черновика рукописи, критический пересмотр визуализации данных. Все авторы сделали эквивалентный и равнозначный вклад в подготовку публикации. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Половников И.В., Юкина Г.Ю., Сухорукова Е.Г. Патоморфологическая характеристика лимфангиолейомиоматоза легких. Журнал анатомии и гистопатологии. — 2023. — № 12(4). — С. 89–97. DOI: 10.18499/2225-7357-2023-12-4-89-97
2. Kwiatkowski D.J. Animal models of lymphangioleiomyomatosis (LAM) and tuberous sclerosis complex (TSC) // *Lymphat Res Biol.* — 2010. — Vol. 8, No. 1. — P. 51–57. DOI: 10.1089/lrb.2009.0013
3. Sullivan E.J. Lymphangioleiomyomatosis: a review // *Chest.* — 1998. — Vol. 114, No. 6. — P. 1689–1703. DOI: 10.1378/chest.114.6.1689
4. Zhang H., Hu Z., Wang S., Wu K., Yang Q., Song X. Clinical features and outcomes of male patients with lymphangioleiomyomatosis: A review // *Medicine (Baltimore).* — 2022. — Vol. 101, No. 52. — P. e32492. DOI: 10.1097/MD.00000000000032492
5. Harknett E.C., Chang W.Y., Byrnes S., Johnson J., Lazor R., Cohen M.M., Gray B., Geiling S., Telford H., Tattersfield A.E., Hubbard R.B., Johnson S.R. Use of variability in national and regional data to estimate the prevalence of lymphangioleiomyomatosis // *QJM.* — 2011. — Vol. 104, No. 11. — P. 971–979. DOI: 10.1093/qjmed/hcr116
6. Young L.R., Vandyke R., Gulleman P.M., Inoue Y., Brown K.K., Schmidt L.S., Linehan W.M., Hajjar F., Kinder B.W., Trapnell B.C., Bissler J., Franz D.N., McCormack F.X. Serum vascular endothelial growth factor-D prospectively distinguishes lymphangioleiomyomatosis from other diseases // *Chest.* — 2010. — Vol. 138, No. 3. — P. 674–681. DOI: 10.1378/chest.10-0573
7. Chang W.Y.C., Cane J.L., Blakey J.D., Kumaran M., Pointon K.S., Johnson S.R. Clinical utility of

- diagnostic guidelines and putative biomarkers in lymphangioleiomyomatosis // *Respir Res.* – 2012. – Vol. 13, No. 1. – P. 34. DOI: 10.1186/1465-9921-13-34
8. Li M., Zhu W.Y., Wang J., Yang X.D., Li W.M., Wang G. Diagnostic performance of VEGF-D for lymphangioleiomyomatosis: a meta-analysis // *J Bras Pneumol.* – 2022. – Vol. 48, No. 1. – P. e20210337. DOI: 10.36416/1806-3756/e20210337
  9. Herranz C., Mateo F., Baiges A., Ruiz de Garibay G., Junza A., Johnson S.R., Miller S., García N., Capellades J., Gómez A., Vidal A., Palomero L., Espín R., Extremera A.I., Blommaert E., Revilla-López E., Saez B., Gómez-Ollés S., Ancochea J., Valenzuela C., Alonso T., Ussetti P., Laporta R., Xaubet A., Rodríguez-Portal J.A., Montes-Worboys A., Machahua C., Bordas J., Menendez J.A., Cruzado J.M., Guiteras R., Bontoux C., La Motta C., Noguera-Castells A., Mancino M., Lastra E., Rigo-Bonnin R., Perales J.C., Viñals F., Lahiguera A., Zhang X., Cuadras D., van Moorsel C.H.M., van der Vis J.J., Qunajel M.J.R., Philippakis H., Hakem R., Gorrini C., Ferrer M., Ugun-Klusek A., Billett E., Radzikowska E., Casanova Á., Molina-Molina M., Roman A., Yanes O., Pujana M.A. Histamine signaling and metabolism identify potential biomarkers and therapies for lymphangioleiomyomatosis // *EMBO Mol Med.* – 2021. – Vol. 13, No. 9. – P. e13929. DOI: 10.15252/emmm.202113929
  10. Revilla-López E., Ruiz de Miguel V., López-Meseguer M., Berastegui C., Boada-Pérez M., Mendoza-Valderrey A., Arjona-Peris M., Zapata-Ortega M., Monforte V., Bravo C., Roman A., Gómez-Ollés S., Sáez-Giménez B. Lymphangioleiomyomatosis: Searching for potential biomarkers // *Front Med (Lausanne).* – 2023. – Vol. 10. – P. 1079317. DOI: 10.3389/fmed.2023.1079317
  11. Torre O., Elia D., Caminati A., Harari S. New insights in lymphangioleiomyomatosis and pulmonary Langerhans cell histiocytosis // *Eur Respir Rev.* – 2017. – Vol. 26, No. 145. – P. 170042. DOI: 10.1183/16000617.0042-2017
  12. Moses M.A., Harper J., Folkman J. Doxycycline treatment for lymphangioleiomyomatosis with urinary monitoring for MMPs // *N Engl J Med.* – 2006. – Vol. 354, No. 24. – P. 2621–2622. DOI: 10.1056/NEJMc053410
  13. Kirkpatrick J.D., Soleimany A.P., Dudani J.S., Liu H.J., Lam H.C., Priolo C., Henske E.P., Bhatia S.N. Protease activity sensors enable real-time treatment response monitoring in lymphangioleiomyomatosis // *Eur Respir J.* – 2022. – Vol. 59, No. 4. – P. 2100664. DOI: 10.1183/13993003.00664-2021
  14. Pacheco-Rodriguez G., Steagall W.K., Crooks D.M., Stevens L.A., Hashimoto H., Li S., Wang J.A., Darling T.N., Moss J. TSC2 loss in lymphangioleiomyomatosis cells correlated with expression of CD44v6, a molecular determinant of metastasis // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67, No. 21. – P. 10573–10581. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1356
  15. Banville N., Burgess J.K., Jaffar J., Tjin G., Richeldi L., Cerri S., Persiani E., Black J.L., Oliver B.G. A quantitative proteomic approach to identify significantly altered protein networks in the serum of patients with lymphangioleiomyomatosis (LAM) // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, No. 8. – P. e105365. DOI: 10.1371/journal.pone.0105365
  16. Gu W., Pan Y., Zhao W., Liu J., Meng Y. Metabolic signatures of lymphangioleiomyomatosis in biofluids: nuclear magnetic resonance (NMR)-based metabolomics of blood plasma: a case-control study // *Ann Transl Med.* – 2023. – Vol. 11, No. 2. – P. 76. DOI: 10.21037/atm-22-6420
  17. Nijmeh J., El-Chemaly S., Henske E.P. Emerging biomarkers of lymphangioleiomyomatosis // *Expert Rev Respir Med.* – 2018. – Vol. 12, No. 2. – P. 95–102. DOI: 10.1080/17476348.2018.1409622
  18. Atochina-Vasserman E.N., Guo C.J., Abramova E., Golden T.N., Sims M., James M.L., Beers M.F., Gow A.J., Krymskaya V.P. Surfactant dysfunction and lung inflammation in the female mouse model of lymphangioleiomyomatosis // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2015. – Vol. 53, No. 1. – P. 96–104. DOI: 10.1165/rcmb.2014-0224OC
  19. Ибадова О.А., Аралов Н.Р., Курбанова З.П. Роль сурфактантного белка D (SP-D) в иммунном ответе при неспецифической интерстициальной пневмонии // *Достижения науки и образования.* – 2020. – Т. 4, № 58. – С. 45–49. EDN: PNTVUP
  20. Kitzsteiner K.A., Mallen R.G. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis: treatment with castration // *Cancer.* – 1980. – Vol. 46, No. 10. – P. 2248–2289. DOI: 10.1002/1097-0142(19801115)46:10<2248::aid-cnrcr2820461022>3.0.co;2-5
  21. Matsui K., Takeda K., Yu Z.X., Valencia J., Travis W.D., Moss J., Ferrans V.J. Downregulation of estrogen and progesterone receptors in the abnormal smooth muscle cells in pulmonary lymphangioleiomyomatosis following therapy. An immunohistochemical study // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2000. – Vol. 161, No. 3. – P. 1002–1009. DOI: 10.1164/ajrccm.161.3.9904009
  22. Li C., Zhou X., Sun Y., Zhang E., Mancini J.D., Parkhitko A., Morrison T.A., Silverman E.K., Henske E.P., Yu J.J. Faslodex inhibits estradiol-induced extracellular matrix dynamics and lung metastasis in a model of lymphangioleiomyomatosis // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2013. – Vol. 49, No. 1. – P. 135–142. DOI: 10.1165/rcmb.2012-0476OC
  23. Terasaki Y., Yahiro K., Pacheco-Rodriguez G., Steagall W.K., Stylianou M.P., Evans J.F., Walker A.M., Moss J. Effects of prolactin on TSC2-null Eker rat cells and in pulmonary lymphangioleiomyomatosis // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 182, No. 4. – P. 531–539. DOI: 10.1164/rccm.200911-1737OC
  24. Shaw B.M., Koprass E., Gupta N. Menstrual cycle-related respiratory symptom variability in patients with lymphangioleiomyomatosis // *Ann Am Thorac Soc.* – 2022. – Vol. 19, No. 9. – P. 1619–1621. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202202-144RL
  25. Harari S., Cassandro R., Chiodini I., Taveira-DaSilva A.M., Moss J. Effect of a gonadotrophin-releasing hormone analogue on lung function in lymphangioleiomyomatosis // *Chest.* – 2008. – Vol. 133, No. 2. – P. 448–454. DOI: 10.1378/chest.07-2277
  26. Lu Y., Lu Y., Liu X., Zhang E., Koprass E.J., Smith E.P., Astreindis A., Li C., Leung Y.K., Ho S.M., Yu J.J. Estrogen activates pyruvate kinase M2 and increases the growth of TSC2-deficient cells // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15, No. 2. – P. e0228894. DOI: 10.1371/journal.pone.0228894
  27. Prizant H., Hammes S.R. Minireview: Lymphangioleiomyomatosis (LAM): The “Other” Steroid-Sensitive Cancer // *Endocrinology.* – 2016. – Vol. 157, No. 9. – P. 3374–3383. DOI: 10.1210/en.2016-1395
  28. Johnson J., Johnson S.R. Cross-sectional study of reversible airway obstruction in LAM: better evidence is needed for bronchodilator and inhaled steroid use // *Thorax.* – 2019. – Vol. 74, No. 10. – P. 999–1002. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2019-213338
  29. Yang B., Moss J. Cell survival pathways targeted in rare lung disease affecting women // *Sci Adv.* – 2023. – Vol. 9, No. 19. – P. eadi1215. DOI: 10.1126/sciadv.adi1215
  30. Mutvei A.P., Nagiec M.J., Hamann J.C., Kim S.G., Vincent C.T., Blenis J. Rap1-GTPases control mTORC1

- activity by coordinating lysosome organization with amino acid availability // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11, No. 1. – P. 1–13. DOI: 10.1038/s41467-020-15156-5
31. Cheng C., Xu W., Wang Y., Zhang T., Yang L., Zhou W., Hu D., Yang Y., Tian X., Xu K.F. Sirolimus reduces the risk of pneumothorax recurrence in patients with lymphangioleiomyomatosis: a historical prospective self-controlled study // *Orphanet J Rare Dis*. – 2022. – Vol. 17, No. 1. – P. 257. DOI: 10.1186/s13023-022-02418-2
  32. Ando K., Kurihara M., Kataoka H., Ueyama M., Togo S., Sato T., Doi T., Iwakami S., Takahashi K., Seyama K., Mikami M. Efficacy and safety of low-dose sirolimus for treatment of lymphangioleiomyomatosis // *Respir Investig*. – 2013. – Vol. 51, No. 3. – P. 175–183. DOI: 10.1016/j.resinv.2013.03.002
  33. Hu S., Wu X., Xu W., Tian X., Yang Y., Wang S.T., Liu S., Xu X., Xu K.F. Long-term efficacy and safety of sirolimus therapy in patients with lymphangioleiomyomatosis // *Orphanet J Rare Dis*. – 2019. – Vol. 14, No. 1. – P. 206. DOI: 10.1186/s13023-019-1178-2
  34. Shen L., Xu W., Gao J., Wang J., Huang J., Wang Y., He Y., Yang Y., Tian X., Xu K.F. Pregnancy after the diagnosis of lymphangioleiomyomatosis (LAM) // *Orphanet J Rare Dis*. – 2021. – Vol. 16, No. 1. – P. 133. DOI: 10.1186/s13023-021-01776-7
  35. Faehling M., Wienhausen-Wilke V., Fallscheer S., Trinajstic-Schulz B., Weber J., Leschke M. Long-term stable lung function and second uncomplicated pregnancy on sirolimus in lymphangioleiomyomatosis (LAM) // *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. – 2015. – Vol. 32, No. 3. – P. 259–264.
  36. Pharmacology of Immunosuppression. Eisen H.J., editor. Switzerland: Springer Nature, 2022. – Vol. 272. – 351 p. DOI: 10.1007/978-3-031-05118-0
  37. El-Chemaly S., Goldberg H.J., Glanville A.R. Should mammalian target of rapamycin inhibitors be stopped in women with lymphangioleiomyomatosis awaiting lung transplantation? // *Expert Rev Respir Med*. – 2014. – Vol. 8, No. 6. – P. 657–660. DOI: 10.1586/17476348.2014.956728
  38. Warrior K., Leard L.E., Nair A.R., Gries C.J., Fisher A.J., Johnson S.R., McCormack F.X., Dilling D.F. A survey of use of mTOR inhibitors in patients with lymphangioleiomyomatosis listed for lung transplant // *Respir Med*. – 2022. – Vol. 195. – P. 106779. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.106779
  39. Peron A., La Briola F., Bruschi F., Terraneo S., Vannicola C., Previtali R., Perazzoli S., Morengi E., Bulfamante G., Vignoli A., Canevini M.P. Tuberos sclerosis complex (TSC), lymphangioleiomyomatosis, and COVID-19: The experience of a TSC clinic in Italy // *Am J Med Genet A*. – 2020. – Vol. 182, No. 11. – P. 2479–2485. DOI: 10.1002/ajmg.a.61810
  40. Baldi B.G., Radzikowska E., Cottin V., Dilling D.F., Ataya A., Carvalho C.R.R., Harari S., Koslow M., Grutters J.C., Inoue Y., Gupta N., Johnson S.R. COVID-19 in lymphangioleiomyomatosis: an international study of outcomes and impact of mechanistic target of rapamycin inhibition // *Chest*. – 2022. – Vol. 161, No. 6. – P. 1589–1593. DOI: 10.1016/j.chest.2021.12.640
  41. Glowacki J., Holland G., Graham C., Bakhsh K. Acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19 in a patient with underlying lymphangioleiomyomatosis // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, No. 6. – P. e25871. DOI: 10.7759/cureus.25871
  42. Steagall W.K., Stylianou M., Pacheco-Rodriguez G., Yu Z.X., Moss J. Unexpected sirolimus-stimulated airway hyperreactivity in lymphangioleiomyomatosis // *ERJ Open Res*. – 2023. – Vol. 9, No. 4. – P. 00305–2023. DOI: 10.1183/23120541.00305-2023
  43. Cong C.V., Anh T.T., Ly T.T., Duc N.M. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM): A literature overview and case report // *Radiol Case Rep*. – 2022. – Vol. 17, No. 5. – P. 1646–1655. DOI: 10.1016/j.radcr.2022.02.075
  44. Finlay G.A., Malhowski A.J., Liu Y., Fanburg B.L., Kwiatkowski D.J., Toksoz D. Selective inhibition of growth of tuberous sclerosis complex 2 null cells by atorvastatin is associated with impaired Rheb and Rho GTPase function and reduced mTOR/S6 kinase activity // *Cancer Res*. – 2007. – Vol. 67, No. 20. – P. 9878–9886. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-1394
  45. Goncharova E.A., Goncharov D.A., Li H., Pimtong W., Lu S., Khavin I., Krymskaya V.P. mTORC2 is required for proliferation and survival of TSC2-null cells // *Mol Cell Biol*. – 2011. – Vol. 31, No. 12. – P. 2484–2498. DOI: 10.1128/MCB.01061-10
  46. Goncharova E.A., Goncharov D.A., Fehrenbach M., Khavin I., Ducka B., Hino O., Colby T.V., Merrilees M.J., Haczku A., Albelda S.M., Krymskaya V.P. Prevention of alveolar destruction and airspace enlargement in a mouse model of pulmonary lymphangioleiomyomatosis (LAM) // *Sci Transl Med*. – 2012. – Vol. 4, No. 154. – P. 154ra134. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003840
  47. Krymskaya V.P., Courtwright A.M., Fleck V., Dorgan D., Kotloff R., McCormack F.X., Kreider M. Statins in lymphangioleiomyomatosis. Simvastatin and atorvastatin induce differential effects on tuberous sclerosis complex 2-null cell growth and signaling // *Am J Respir Cell Mol Biol*. – 2013. – Vol. 49, No. 5. – P. 704–709. DOI: 10.1165/rcmb.2013-0203RC
  48. Krymskaya V.P., Courtwright A.M., Fleck V., Dorgan D., Kotloff R., McCormack F.X., Kreider M. A phase II clinical trial of the Safety of Simvastatin (SOS) in patients with pulmonary lymphangioleiomyomatosis and with tuberous sclerosis complex // *Respir Med*. – 2020. – Vol. 163. – P. 105898. DOI: 10.1016/j.rmed.2020.105898
  49. Tang Y., El-Chemaly S., Taveira-Dasilva A., Goldberg H.J., Bagwe S., Rosas I.O., Moss J., Priolo C., Henske E.P. Alterations in polyamine metabolism in patients with lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex 2-deficient cells // *Chest*. – 2019. – Vol. 156, No. 6. – P. 1137–1148. DOI: 10.1016/j.chest.2019.05.038
  50. Zhao D., Wu J., Zhao Y., Shao W., Cheng Q., Shao X., Yuan X., Ye J., Gao J., Jin M., Li C., Chen X., Zhao Y., Xue B. Zoledronic acid inhibits TSC2-null cell tumor growth via RhoA/YAP signaling pathway in mouse models of lymphangioleiomyomatosis // *Cancer Cell*. – 2020. – Vol. 20, No. 46. – P. 1–11. DOI: 10.1186/s12935-020-1131-4
  51. Galiniak S., Aebisher D., Bartusik-Aebisher D. Health benefits of resveratrol administration // *Acta Biochim Pol*. – 2019. – Vol. 66, No. 1. – P. 13-21. DOI: 10.18388/abp.2018\_2749
  52. Gupta N., Zhang B., Zhou Y., McCormack F.X., Ingledue R., Robbins N., Kopras E.J., McMahan S., Singla A., Swigris J., Cole A.G., Holz M.K. Safety and efficacy of combined resveratrol and sirolimus in lymphangioleiomyomatosis // *Chest*. – 2023. – Vol. S0012-3692, No. 23. – P. 00041-7. DOI: 10.1016/j.chest.2023.01.007
  53. Lesma E., Chiaramonte E., Ancona S., Orpianesi E., Di Giulio A.M., Gorio A. Anti-EGFR antibody reduces lung nodules by inhibition of EGFR-pathway in a model of lymphangioleiomyomatosis // *Biomed Res Int*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 315240. DOI: 10.1155/2015/315240
  54. Atochina-Vasserman E.N., Abramova E., James M.L., Rue R., Liu A.Y., Ersumo N.T., Guo C.J., Gow A.J., Krymskaya V.P. Pharmacological targeting of VEGFR

- signaling with axitinib inhibits Tsc2-null lesion growth in the mouse model of lymphangioliomyomatosis // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* – 2015. – Vol. 309, No. 12. – P. L1447–54. DOI: 10.1152/ajplung.00262.2015
55. Weckmann M., Moir L.M., Heckman C.A., Black J.L., Oliver B.G., Burgess J.K. Lamstatin - a novel inhibitor of lymphangiogenesis derived from collagen IV // *J Cell Mol Med.* – 2012. – Vol. 16, No. 12. – P. 3062–3073. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2012.01648.x
  56. Chang W.Y.C., Cane J.L., Kumaran M., Lewis S., Tattersfield A.E., Johnson S.R. A 2-year randomised placebo-controlled trial of doxycycline for lymphangioliomyomatosis // *Eur Respir J.* – 2014. – Vol. 43, No. 4. – P. 1114–1123. DOI: 10.1183/09031936.00167413
  57. Li C., Li C., Lee P.S., Sun Y., Gu X., Zhang E., Guo Y., Wu C.L., Auricchio N., Priolo C., Li J., Csibi A., Parkhitko A., Morrison T., Planaguma A., Kazani S., Israel E., Xu K.F., Henske E.P., Blenis J., Levy B.D., Kwiatkowski D., Yu J.J. Estradiol and mTORC2 cooperate to enhance prostaglandin biosynthesis and tumorigenesis in TSC2-deficient LAM cells // *J Exp Med.* – 2014. – Vol. 211, No. 1. – P. 15–28. DOI: 10.1084/jem.20131080
  58. El-Chemaly S., Taveira-DaSilva A., Bagwe S., Klonowska K., Machado T., Lamattina A.M., Goldberg H.J., Jones A.M., Julien-Williams P., Maurer R., Rosas I.O., Henske E.P., Moss J., Kwiatkowski D.J. Celecoxib in lymphangioliomyomatosis: results of a phase I clinical // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 55, No. 5. – P. 1902370. DOI: 10.1183/13993003.02370-2019
  59. Steagall W.K., Stylianou M., Pacheco-Rodriguez G., Moss J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors may affect pulmonary function in lymphangioliomyomatosis // *JCI Insight.* – 2019. – Vol. 4, No. 5. – P. e126703. DOI: 10.1172/jci.insight.126703
  60. Lieberman J. Elevation of serum angiotensin-converting-enzyme (ACE) level in sarcoidosis // *Am J Med.* – 1975. – Vol. 59, No. 3. – P. 365–372. DOI: 10.1016/0002-9343(75)90395-2
  61. Shrestha S., Shrestha S., Adib E., Imani J., Aguiar D.J., Lamattina A.M., Tassew D.D., Henske E.P., Perrella M.A., Priolo C., El-Chemaly S. Angiotensin II receptor type 1 blockade regulates Klotho expression to induce TSC2-deficient cell death // *J Biol Chem.* – 2022. – Vol. 298, No. 11. – P. 102580. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.102580
  62. Bernardelli C., Ancona S., Lazzari M., Lettieri A., Selvaggio P., Massa V., Gervasini C., Di Marco F., Chiaramonte R., Lesma E. LAM cells as potential drivers of senescence in lymphangioliomyomatosis microenvironment // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23, No. 13. – P. 7040. DOI: 10.3390/ijms23137040
  63. Dongre A., Clements D., Fisher A.J., Johnson S.R. Cathepsin K in lymphangioliomyomatosis: LAM cell-fibroblast interactions enhance protease activity by extracellular acidification // *Am J Pathol.* – 2017. – Vol. 187, No. 8. – P. 1750-1762. DOI: 10.1016/j.ajpath.2017.04.014
  64. Bernardelli C., Caretti A., Lesma E. Dysregulated lipid metabolism in lymphangioliomyomatosis pathogenesis as a paradigm of chronic lung diseases // *Front Med (Lausanne).* – 2023. – Vol. 10. – P. 1124008. DOI: 10.3389/fmed.2023.1124008
  65. Li F., Zhang Y., Lin Z., Yan L., Liu Q., Li Y., Pei X., Feng Y., Han X., Yang J., Zheng F., Li T., Zhang Y., Fu Z., Shao D., Yu J., Li C. Targeting SPHK1/S1PR3-regulated S-1-P metabolic disorder triggers autophagic cell death in pulmonary lymphangiomyomatosis (LAM) // *Cell Death Dis.* – 2022. – Vol., No. 13. – P. 1065. DOI: 10.1038/s41419-022-05511-3
  66. Maisel K., Merrilees M.J., Atochina-Vasserman E.N., Lian L., Obratsova K., Rue R., Vasserman A.N., Zuo N., Angel L.F., Gow A.J., Kang I., Wight T.N., Eruslanov E., Swartz M.A., Krymskaya V.P. Immune checkpoint ligand PD-L1 is upregulated in pulmonary lymphangioliomyomatosis // *Am J Respir Cell Mol Biol.* – 2018. – Vol. 59, No. 6. – P. 723–732. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0123OC
  67. Klover P.J., Thangapazham R.L., Kato J., Wang J.A., Anderson S.A., Hoffmann V., Steagall W.K., Li S., McCart E., Nathan N., Bernstock J.D., Wilkerson M.D., Dalgard C.L., Moss J., Darling T.N. Tsc2 disruption in mesenchymal progenitors results in tumors with vascular anomalies overexpressing Lgals3 // *Elife.* – 2017. – Vol. 6. – P. e23202. DOI: 10.7554/eLife.23202
  68. Su W., Zhao Z., Liu X., Xin J., Xia S., Shen W. Bioinformatics analysis of inflammation and oncology in pulmonary lymphangioliomyomatosis // *Medicine (Baltimore).* – 2022. – Vol. 101, No. 38. – P. e30593. DOI: 10.1097/MD.00000000000030593
  69. Feng Y., Li T., Li Y., Lin Z., Han X., Pei X., Zhang Y., Li F., Yang J., Shao D., Li C. Glutaredoxin-1 promotes lymphangioliomyomatosis progression through inhibiting Bim-mediated apoptosis via COX2/PGE2/ERK pathway // *Clin Transl Med.* – 2023. – Vol. 13, No. 7. – P. e1333. DOI: 10.1002/ctm2.1333
  70. Yoon H.Y., Kim H.J., Song J.W. Long-term clinical course and outcomes in patients with lymphangioliomyomatosis // *Respir Res.* – 2022. – Vol. 23, No. 1. – P. 158. DOI: 10.1186/s12931-022-02079-6

## АВТОРЫ

**Половников Илья Вячеславович** — врач-пульмонолог, старший лаборант кафедры патологической анатомии с патологоанатомическим отделением, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-8633-8496. E-mail: policrats@mail.ru

**Галина Юрьевна Юкина** — кандидат биологических наук, доцент, заведующий научной лабораторией патоморфологии научно-клинического

центра патоморфологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8888-4135. E-mail: pipson@inbox.ru

**Сухорукова Елена Геннадьевна** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научной лаборатории патоморфологии научно-клинического центра патоморфологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5521-7248. E-mail: len48@inbox.ru