

ДИСФУНКЦИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО БАРЬЕРА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ (ОБЗОР)

Набиева У.П., Файзуллаева Н.Я., Хамидуллаева Н.А., Таирова С.Ф.
Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

XULOSA

So'nggi o'nyilliklarda nafas yo'llarini qoplovchi epiteliy haqidagi tasavvur keskin o'zgardi: mukotsiliar transportni ta'minlovchi jismoniy to'siqdan ko'pfunksiyali to'qimaga qadar, u yallig'lanish va to'qimalarning qayta shakllanishini boshlash va tartibga solishda faol ishtirok etadi. Nafas yo'llari epiteliyasi bu ta'sirlarni vositachilik qiluvchi bir qator mediatorlarni, shu jumladan, xemokinlar, sitokinlar, o'sish omillari va lipid mediatorlarini ishlab chiqaradi. Epitelial to'siqning buzilishi nafaqat subepitelial qatlamlarni nafas havosidagi xavfli omillarga duchor etadi, balki epitelial hujayralarning normal funksiyasini ham o'zgartiradi, bu esa oxir-oqibatda surunkali obstruktivo 'pkasalligining (O'SOK) rivojlanishiga hissa qo'shishi mumkin. Epitelial to'siqning disfunktsiyasi ayniqsa O'SOKda dolzarb bo'lishi mumkin, bu yerda sigaret tutuni, patogenlar, yallig'lanish mediatorlari va epiteliyaning qayta tiklanishining buzilishi natijasida yuzaga kelgan takroriy shikastlanishlar to'siq funksiyasini xavf ostiga qo'yishi mumkin. Ushbu sharhda biz O'SOKda to'siq disfunktsiyasi mexanizmlarini tushunishdagi so'nggi yutuqlarni va O'SOKda shikastlangan epiteliyani qayta tiklash reaksiyasining buzilishining molekulyar mexanizmlarini va uning funksional jihatdan to'liq epiteliyga qayta differentsiatsiyalanish qobiliyatini muhokama qilamiz.

Kalit so'zlar: epiteliy, shikastlanish, O'SOK, to'siq, hujayra birikmalari, o'tkazuvchanlik, yallig'lanish mediatorlari.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – хроническое заболевание легких с высоким социальным и экономическим бременем и смертностью. Ежегодно наблюдается устойчивый рост распространенности данного заболевания как в развитых, так и развивающихся странах. По мнению многих ученых, рост распространенности ХОБЛ по всему миру в последние годы, объясняется, в первую очередь, увеличением табакокурения, а также изменением возрастной структуры населения, а именно «постарением населения». Кроме этого, немаловажную роль играет загрязнение окружающей среды [3]. Наиболее часто ХОБЛ встречается среди населения в возрасте старше 60 лет, но также встречаются случаи заболевания и в более молодом возрасте.

Распространённость ХОБЛ во всем мире достаточно сильно варьируется. Согласно данным меж-

SUMMARY

In recent decades, the concept of the epithelium lining the the respiratory tract has changed dramatically: from a physical barrier mediating mucociliary transport to a multifunctional tissue that is actively involved in the initiation and regulation of inflammation and tissue remodeling. The epithelium of the respiratory tract produces a number of mediators, including chemokines, cytokines, growth factors, and lipid mediators that mediate these effects. Disruption of the epithelial barrier not only exposes the subepithelial layers to dangerous agents in the inhaled air, but also alters the normal function of epithelial cells, which may ultimately contribute to the development of chronic obstructive pulmonary disease [COPD]. Epithelial barrier dysfunction may be particularly relevant in COPD, where repeated damage caused by exposure to cigarette smoke, pathogens, inflammatory mediators, and impaired epithelial regeneration can compromise barrier function. In the current review, we discuss recent advances in understanding the mechanisms of barrier dysfunction in COPD, as well as the molecular mechanisms underlying the impaired epithelial repair response in COPD and its failure to redifferentiate into functionally intact epithelium.

Keywords: epithelium, damage, COPD, barrier, cellular junctions, permeability, inflammatory mediators.

дународных исследований, в 2016 г. распространенность ХОБЛ в мире составляла 251 миллион случаев. Так, например, в Чили распространённость данного заболевания составляет свыше 20 %, тогда как в Мексике данный показатель составляет около 6 %. В Узбекистане распространённость ХОБЛ в 2021 году составила 4,8 на 100 обследованных [22]. Причинами такой вариабельности служат различия в образе жизни людей, в их поведении, во взаимодействии с различными повреждающими агентами, а также возможностью выявить данное заболевание среди населения. Данные об истинном количестве больных ХОБЛ в мире достаточно противоречивы. Это связано с тем, что в различных странах различаются методы обследования, диагностические критерии и аналитические подходы [20]. Кроме этого, не всегда ХОБЛ диагностируется на ранних стадиях, а

также не все люди сообщают о своем заболевании. Некоторые данные показывают, что меньше 6 % взрослого населения сообщает, что у них ХОБЛ [18]. В основном результаты распространенности ХОБЛ зависят от уровня активности здравоохранения в той или иной стране в отношении данного заболевания. Именно поэтому нельзя исключать то, что реальные значения распространенности ХОБЛ могут быть выше, чем данные, которые указываются в официальных источниках здравоохранения.

Патогенез ХОБЛ характеризуется продолжающимся воспалительным процессом в легких, который приводит к ремоделированию дыхательных путей и легочной ткани, включая фиброз дыхательных путей и эмфизематозное разрушение легочной ткани. Основным фактором риска развития ХОБЛ является вдыхание вредных газов и частиц, в том числе присутствующих в сигаретном дыме. Слизистая поверхность дыхательных путей в первую очередь контактирует с этими опасными агентами и является частью врожденной иммунной защиты от чужеродных веществ. Механизм защиты слизистой оболочки включает физическую барьерную активность эпителия дыхательных путей, систему мукоцилиарного клиренса, выработку антиоксидантов, ингибиторов протеаз и антимикробных пептидов, а также медиаторов, которые привлекают и активируют клетки иммунного ответа для предотвращения инвазии ингаляционных патогенов [1]. Функция эпителиального барьера поддерживается плотными соединениями (tight junctions – TJ) и адгезионными соединениями (AJ), которые ограничивают проницаемость эпителия и движение ионов и растворенных веществ между клетками, а также миграцию иммунных клеток через эпителиальный слой [2]. Одной из основных причин ХОБЛ является длительное воздействие сигаретного дыма [3]. Сигаретный дым состоит из газообразных фаз и твердых частиц, которые содержат более 7000 химических веществ, таких как окислительные газы и тяжелые металлы, и не менее 70 канцерогенных веществ [4]. Пагубные последствия воздействия сигаретного дыма способствуют патогенезу респираторных заболеваний, таких как ХОБЛ и рак легких [5]. Хотя курение сигарет считается основным predisposing фактором развития ХОБЛ во многих частях мира, не у всех курильщиков развивается ХОБЛ, что указывает на то, что другие факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность также способствуют этому [6]. Известно, что сигаретный дым вызывает окислительный стресс в эпителии дыхательных путей [7]. В конечном итоге это может привести к устойчивому рекрутированию иммунных клеток, плоскоклеточной метаплазии, гиперсекреции слизи и потере биения ресничек на поверхности эпителия дыхательных путей [5], что способствует ограничению воздушного потока. Кроме того, окислительный стресс, вызванный сигаретным дымом, разрушает соединения между соседними эпители-

альными клетками [8], что может играть решающую роль в патогенезе ХОБЛ, как будет описано ниже. В этом обзоре мы обсуждаем недавние открытия о молекулярных механизмах потери барьерной функции эпителия дыхательных путей при ХОБЛ.

Барьерная функция нормального эпителия дыхательных путей.

Чтобы лучше понять роль барьерной дисфункции, вызванной сигаретным дымом, в патогенезе ХОБЛ, крайне важно обсудить нормальную архитектуру и функцию эпителия дыхательных путей. Эпителий (малых) воздухоносных путей представляет собой цилиндрический реснитчатый псевдомногослойный эпителий, который состоит из четырех основных типов клеток: реснитчатых клеток, секреторных бокаловидных клеток, булавовидных клеток и базальных клеток [1], из которых последние два обладают свойствами стволовых клеток, действуя как клетки-предшественники для реснитчатых клеток и бокаловидных клеток.

Мукоцилиарный клиренс эпителиального слоя обеспечивается реснитчатыми клетками и бокаловидными клетками, которые в основном встречаются в крупных дыхательных путях [9]. И бокаловидные клетки, и подслизистые железы производят слизь, которая образует гелевый слой на эпителиальной поверхности дыхательных путей, улавливая болезнетворные микроорганизмы и вдыхаемые частицы. Захваченные болезнетворные микроорганизмы и частицы удаляются согласованными действиями ресничек и кашлем.

Барьерная функция эпителиального слоя поддерживается за счет образования эпителиальных соединений. Эпителиальные соединения функционально отделяют базальный отдел от апикального, обеспечивая поляризацию эпителия [10] и, таким образом, могут иметь решающее значение для дифференцировки базальных эпителиальных клеток в мукоцилиарный эпителий. Кроме того, апикальные соединительные комплексы между эпителиальными клетками дыхательных путей являются неотъемлемой частью иммунной системы слизистой оболочки, регулирующей защиту от патогенов. Барьерная функция ограничивает трансэпителиальное проникновение вдыхаемых патогенов, а барьерная дисфункция может способствовать развитию вирусной и бактериальной инфекции при ХОБЛ. Это может иметь важное значение, поскольку большинство обострений ХОБЛ связаны с респираторными инфекциями. Как было сказано выше, соединительный комплекс состоит из плотных контактов (TJ) и адгезионных соединений (AJ). TJ, располагающиеся в апикальной части клеточной поверхности, ограничивают проницаемость эпителия [11] и состоят из трансмембранных белков, клаудина (CLDN), окклюдина (OCLN) и молекул соединительной адгезии [12]. Кроме того, в формировании TJ участвует ряд других цитоплазматических молекул, таких как zonula occludens (ZO)-1, ZO-2,

ZO-3, цингулин, дефектный белок-3, Par-6 и афадин 6. Эти молекулы действуют как каркас, связываясь с трансмембранными белками и связывая их с актиновыми микрофиламентами и другими цитоплазматическими белками, которые сохраняют стабильность TJ [12]. AJ расположены на базолатеральной стороне более апикально расположенных TJ, соединяя соседние клетки и иницируя формирование межклеточных контактов посредством гомотипических, кальций-зависимых соединений с помощью E-кадгерина. Цитоплазматический домен E-кадгерина стабилизируется в мембране при связывании с якорными белками, катенином p120, β -катенином и α -катенином, связывая комплекс с цитоскелетом [13]. Было показано, что сам по себе α -катенин не обладает способностью присоединять комплекс E-кадгерин/ β -катенин к актиновому скелету и взаимодействует с другими белками, такими как эпителиальный белок, потерянный в неоплазме (EPLIN) и винкулин [14]. Также было показано, что связывание p120-катенина с трансмембранным доменом E-кадгерина имеет решающее значение для стабильности E-кадгерина в AJ [13]. Считается, что E-кадгерин обеспечивает архитектуру, необходимую для формирования TJ, поскольку отсутствие правильной экспрессии E-кадгерина в эпидермисе приводит к делокализации белков TJ, ZO-1, OCLN и CLDN [15]. Кроме того, нокдаун siRNA E-кадгерина приводил к снижению экспрессии ZO-1 в сочетании со снижением резистентности эпителия в монослоях бронхиального эпителия [16]. Различные исследователи предположили, что семейства киназ рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), Src и тирозинфосфатаз могут локализоваться на поверхности AJ и вызывать взаимодействия в цитоплазматическом домене кадгерина, β -катенина и p120-катенина [17].

Дисфункция клеточных соединений при ХОБЛ, вызванная сигаретным дымом: Сообщалось, что курение снижает количество генов апикального соединения в эпителии дыхательных путей, большинство из которых в дальнейшем снижается в легочной ткани пациентов с ХОБЛ по сравнению с курильщиками с нормальной функцией легких [18]. Кроме того известно, что экспрессия белка TJ нарушается в легочной ткани пациентов с терминальной стадией ХОБЛ, а также в эпителиальных клетках пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольными субъектами [11]. Это может иметь важное значение в патогенезе ХОБЛ. Поэтому получение представления о механизмах, ответственных за дисфункцию эпителиального барьера дыхательных путей и нарушении способности к редифференцировке в интактный эпителий при ХОБЛ привлекает интерес современного научного сообщества.

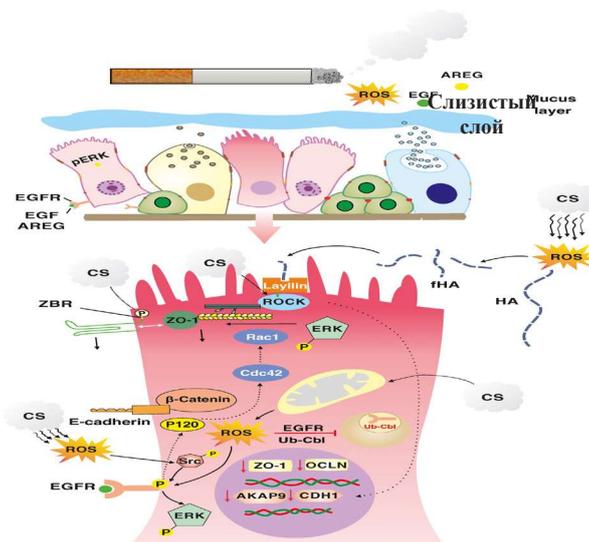
Курение сигарет вызывает изменения в эпителиальном слое дыхательных путей, что приводит к гиперплазии бокаловидных клеток [8] и влияет на длину ресничек, а также на рециркуляцию ресничек посредством селективной аутофагии, называемой ци-

лиофагией [19]. Кроме того, курение сигарет влияет на барьерную функцию эпителия [18]. Уже несколько десятилетий назад модели *in vivo* показали, что сигаретный дым повышает проницаемость слизистой оболочки дыхательных путей [20]. Различными группами исследователей ранее было продемонстрировано, что сигаретный дым также временно нарушает функцию эпителиального барьера *in vitro*, нарушая экспрессию соединений OCLN и ZO-1 [8]. Более того, Милара и ее коллеги [21] продемонстрировали, что экстракт сигаретного дыма снижает экспрессию E-кадгерина и ZO-1 *in vitro* в эпителиальных клетках пациентов с ХОБЛ, но не у курильщиков контрольной группы. Данный эффект может быть вызван воздействием активных форм кислорода за счет АФК-зависимого снижения цАМФ [21].

Механизмы нарушения межклеточных контактов под воздействием сигаретного дыма: В барьерную дисфункцию, вызванную сигаретным дымом, вовлечено несколько механизмов, которые обобщены на рисунке 1 [18]. Было обнаружено, что воздействие сигаретного дыма вызывает нарушение барьерной функции, опосредованной E-кадгерином, в эпителиальных клетках дыхательных путей *in vitro* за счет снижения экспрессии белка, закрепляющего А-киназу (AKAP)-9 [22]. AKAP-9 регулирует сублокализацию протеинкиназы (PK) A, которая, как было показано, участвует в локализации E-кадгерина на базолатеральной мембране [22]. Поскольку PKA является нижестоящим эффектором цАМФ, эти результаты могут помочь объяснить, почему снижение уровня цАМФ приводит к нарушению экспрессии E-кадгерина [21]. Следует отметить, что снижение экспрессии белка E-кадгерина наблюдалось в легочной ткани пациентов с ХОБЛ по сравнению с контрольной группой [22]. При воздействии сигаретного дыма в эпителиальных клетках дыхательных путей наблюдалась активация EGFR и нижележащей киназы, регулируемой внеклеточными сигналами ERK, при генерации АФК [23]. Также было показано, что воздействие сигаретного дыма и последующее производство АФК индуцируют фосфорилирование EGFR по Tyr-845, что приводит к фосфорилированию киназы Src и ингибированию деградации EGFR [24]. Кроме того, было показано, что сигаретный дым индуцирует активацию EGFR через Ras-связанный субстрат ботулинического токсина C3 (Rac) 1 и цикл деления клеток (Cdc) 42 и p120-катенин-зависимый механизм [25]. Было показано, что индуцированное экстрактом сигаретного дыма, снижение трансэпителиальной резистентности и расщепления соединений каркасных белков ZO-1 и OCLN в эпителиальных клетках дыхательных путей *in vitro*, зависит от EGFR [8]. Также было показано, что индуцированное экстрактом сигаретного дыма подавление генов межклеточных соединений в эпителиальных клетках базальных дыхательных путей опосредовано активацией EGFR [26]. В недавнем исследовании *in vitro* Мишра

и его коллеги [27] обнаружили другой механизм дисфункции эпителиального барьера дыхательных путей, вызванной сигаретным дымом, при котором зависящая от человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2) активация EGFR с последующим митоген-активируемым протеинкиназным высвобождением IL-6 снижает трансэпителиальную резистентность посредством неизвестного IL-6-зависимого механизма. Также было продемонстрировано, что сигаретный дым активирует Rho-киназу и фосфорилирует ZO-1-связывающий тирозиновый остаток в OCLN в эпителиальных клетках дыхательных путей, тем самым диссоциируя эти два белка и, следовательно, нарушая целостность эпителия [28]. Наконец, было показано, что АФК, присутствующие в сигаретном дыме, индуцируют фрагментацию гиалуронана в эпителиальных клетках дыхательных путей *in vitro*, нарушая целостность барьера путем связывания с его эпителиальным поверхностным рецептором лай-

лином и опосредуя RhoA/Rho киназное снижение экспрессии E-кадгерина, как на уровне гена, так и на уровне белка [29]. Важно отметить, что ранее было показано, что супероксиддисмутаза (SOD) 3, являющийся геном предрасположенности к ХОБЛ, устраняет фрагментацию гиалуронана [30]. Повышенная фрагментация гиалуронана в результате более низкой экспрессии SOD3 при ХОБЛ может, таким образом, вызывать разрушение эпителиальных соединений и увеличивать проницаемость эпителия дыхательных путей у курильщиков с ХОБЛ. Следует отметить, что более высокие уровни низкомолекулярного гиалуронана наблюдались в легочной ткани пациентов с тяжелой ХОБЛ [31]. Кроме того, у курильщиков с ХОБЛ полиморфизм антиоксидантных генов, SOD3, а также изофермента глутатион-S-трансферазы был связан со снижением функции легких по сравнению с бессимптомными курильщиками [32].



Разрушение эпителиальных соединений дыхательных путей в ответ на воздействие сигаретного дыма.

После воздействия табачного дыма эпителий дыхательных путей и, в частности, межклеточные контакты претерпевают существенные изменения. Сигаретный дым может вызывать разрушение TJ при фосфорилировании ZO-1-связывающего остатка тирозина (ZBR) в OCLN. Кроме того, он может снижать экспрессию генов ZO-1 и OCLN. Сигаретный дым также увеличивает выработку митохондриальных активных форм кислорода (АФК), которые, в свою очередь, активируют рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) посредством Src-опосредованного фосфорилирования передачи сигналов ERK. Активированная ERK может индуцировать диссоциацию TJ. Кроме того, сигаретный дым может вызывать нарушение межклеточных контактов посредством EGFR-зависимых механизмов при его активации лигандами EGF и амфирегулина (AREG), а также посредством EGFR-независимых механизмов. Кроме того, АФК, присутствующие в сигаретном дыме, могут вызывать фрагментацию гиалурона-

на, что приводит к фосфорилированию Rho-киназы (ROCK) через ее поверхностный рецептор лайлилин. Активация ROCK может разрушить AJ за счет снижения экспрессии гена и белка E-кадгерина. AKAP = белок, закрепляющий А-киназу; CDH1 = E-кадгерин; CS = сигаретный дым; fHA = фрагментированная гиалуроновая кислота; HA = гиалуроновая кислота; Ub-Cbl = убиквитинлигаза E3 [18].

Медиаторы воспаления в эпителии дыхательных путей: Структурные и последующие функциональные нарушения апикальных соединений являются частым признаком хронического воспаления, особенно в респираторном и желудочно-кишечном эпителии [18]. Известно, что многие медиаторы врожденного и адаптивного иммунитета, которые могут усиливаться при хроническом воздействии сигаретного дыма, регулируют физическую барьерную функцию эпителия дыхательных путей. Среди них цитокины Т-хелперов (Th) 2 и 17, были предложены в качестве ключевых факторов, нарушающих це-

лостность эпителия [18]. Было показано, что прямое воздействие IL-4 и IL-13 на эпителиальные клетки дыхательных путей *in vitro* вызывает повышенную проницаемость эпителия за счет активации Янус-ассоциированной киназы (JAK) [33]. Анализ экспрессии генов эпителия дыхательных путей с ХОБЛ также показал влияние цитокинов Th2 на эти клетки при ХОБЛ [34]. Результаты другого анализа экспрессии генов показали повышение экспрессии IL-13 в легочной ткани у пациентов с тяжелой ХОБЛ по сравнению с контрольной группой без ХОБЛ [35], а Th2-подобное эозинофильное воспаление было связано с вирус-индуцированными обострениями ХОБЛ [36]. Кроме того, более высокие уровни цитокинов Th2, IL-4 и IL-13, наблюдались в эпителии дыхательных путей курильщиков с хроническим бронхитом по сравнению со здоровыми курильщиками [37]. Таким образом, у части пациентов, цитокины Th2 также могут способствовать дисфункции эпителиального барьера. Тем не менее, насколько нам известно, нет никаких доказательств связи между уровнями цитокинов Th2 и повышенной проницаемостью эпителия дыхательных путей, подвергнутого воздействию табачного дыма. Хотя в бронхоальвеолярной жидкости пациентов с ХОБЛ сообщалось о более высоких уровнях IL-4, в легочной ткани пациентов с ХОБЛ наблюдалось снижение экспрессии IL-4 по сравнению с контрольной группой без ХОБЛ, и было показано, что это связано с тяжестью заболевания [38]. Клетки Th17 экспрессируют различные изоформы IL-17 (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E и IL-17F), в свою очередь эпителиальные клетки дыхательных путей экспрессируют IL-17A и F [39]. Сообщалось, что количество клеток Th17 повышено в образцах крови и ткани дыхательных путей пациентов с ХОБЛ в сравнении с контрольными субъектами без ХОБЛ [40]. Кроме того, повышенная экспрессия IL-17A и IL-17F наблюдалась в эпителии дыхательных путей стабильных пациентов, а также пациентов с тяжелой ХОБЛ, что сопровождалось снижением функции легких [41]. Более высокие уровни цитокина Th1, IFN- γ , наблюдались в легочной ткани, жидкости БАЛ и образцах мокроты пациентов с ХОБЛ [42]. Было описано, что предварительное лечение как IFN- γ , так и провоспалительным медиатором TNF- α индуцирует EGFR-опосредованную дезинтеграцию соединений дыхательных путей в эпителиальных клетках *in vitro* [43]. Кроме того, недавние данные показывают, что TNF- α может вызывать потерю экспрессии E-кадгерина Src-зависимым образом в эпителиальных клетках дыхательных путей *in vitro* [44]. Другим провоспалительным цитокином, который может участвовать в дисфункции соединений дыхательных путей при ХОБЛ, является IL-1 β . Десятилетия назад Рузнак и его коллеги [45] наблюдали заметное повышение уровней IL-1 β в эпителиальных клетках дыхательных путей, подвергнувшихся воздействию сигаретного дыма, у курильщиков с ХОБЛ и бессимптомных курильщиков

по сравнению с некурящими. Недавние исследования показали, что при воздействии экзогенного IL-1 β *in vitro* на эпителиальные клетки дыхательных путей, HER2 активируется посредством дезинтегрин и металлопротеиназы (ADAM) 17-зависимого высвобождения лиганда нейрегулина (NRG)-1, что приводило к диссоциации межклеточного адгезионного комплекса β -катенин-E-кадгерин и снижению барьерной функции [46]. IL-6, как цитокин, широко описанный в связи с его участием в патогенезе ХОБЛ, также продемонстрировал нарушение целостности эпителия дыхательных путей при активации HER2 [27]. Было показано, что вместе несколько провоспалительных медиаторов при ХОБЛ способны индуцировать барьерную функцию эпителия дыхательных путей. Из них TNF- α , IFN- γ и IL-1 β , скорее всего, способствуют барьерной дисфункции при ХОБЛ. В свою очередь, потеря барьерной функции может привести к изменению продукции иммуномодуляторов эпителием дыхательных путей. Результаты одного из исследований показали, что разрушение эпителия дыхательных путей, вызванное нокдауном siRNA E-кадгерина, способствует высвобождению провоспалительных цитокинов за счет активации EGFR и нижестоящих сигнальных путей [47]. В свою очередь, Хакетт и коллеги [48] сообщили об усилении провоспалительной цитокиновой реакции в культурах эпителия дыхательных путей, дифференцированных на границе раздела воздух-жидкость, при повреждении эпителия. Эти наблюдения подтверждают важность барьерной функции дыхательных путей в регуляции иммунных медиаторов.

Существуют также медиаторы барьерной защиты, высвобождаемые эпителиальными клетками дыхательных путей, которые могут изменяться в ответ на барьерную дисфункцию, вызванную сигаретным дымом. Секреторный белок-10 клубных клеток (CC10) действует как важный барьерный защитный фактор эпителия дыхательных путей [18]. Понижение уровня CC10 наблюдалось в легочной ткани пациентов с ХОБЛ и животных, подвергнувшихся воздействию сигаретного дыма, и может косвенно способствовать повреждению эпителия дыхательных путей [18]. Более того, есть сообщения о связи между повышенной экспрессией РНКазы 7, эпителиального антимикробного пептида, и EGFR-зависимым разрушением эпителиального барьера дыхательных путей, вызванным сигаретным дымом, что подразумевает защитную роль РНКазы 7 при разрушении эпителиального барьера [18]. Херр и его коллеги [49] сообщили, что сигаретный дым снижает вызванную бактериями экспрессию антимикробного пептида hBD-2/DEFB4, и недавно другая группа исследователей расширили эти результаты и показали, что весь дым, полученный от одной сигареты, не только вызывает временное снижение барьерную функцию эпителия, но также нарушает выработку индуцибельных антимикробных пептидов, таких как hBD-2/

DEFB4, S100A7 и липокалин/LCN2 [50]. Кроме того, было выявлено, что антибактериальная активность и экспрессия этих антимикробных пептидов были снижены в дифференцированных культурах пациентов с ХОБЛ средней степени тяжести по сравнению с курящими контрольными субъектами. Это указывает на то, что как химическая барьерная функция эпителия дыхательных путей, обеспечиваемая антимикробными пептидами, так и физический барьер нарушаются под воздействием табачного дыма у пациентов с ХОБЛ.

Также было установлено, что эпителиальный алармин IL-33 участвует в патогенезе ХОБЛ. Важная роль IL-33 при ХОБЛ была выявлена в результате анализа доклинических моделей на мышах и клинических образцов человека [51]. Уровни IL-33 в легких повышаются на животных моделях ХОБЛ (ХОБЛ, вызванная курением сигарет, поствирусная хроническая обструктивная болезнь Лунда) и у пациентов с тяжелой ХОБЛ [51]. У людей экспрессия IL-33 локализуется в микроциркуляторном русле легких и в подгруппе базальных клеток дыхательных путей, что особенно выражено в областях эпителиальной гиперплазии и ремоделирования слизистой у пациентов с ХОБЛ. Потеря IL-33 защищает мышей от вызванных дымом чрезмерных воспалительных реакций на инфекцию вируса гриппа, что позволяет предположить, что IL-33 играет решающую роль в обострениях ХОБЛ, вызванных патогенами [51].

Последние разработки в терапевтических подходах, основанных на восстановлении активности эпителиального барьера дыхательных путей при ХОБЛ: Ремоделирование стенки дыхательных путей является отличительным признаком ХОБЛ, которое в основном возникает в результате длительного курения, приводящего к стойкому воспалению и повреждению тканей. Реакция восстановления эпителиальных клеток дыхательных путей при ХОБЛ считается аномальной, характеризуясь неспособностью восстановить целостность эпителия и нормальную функцию интактного, полностью дифференцированного эпителиального слоя. Терапевтические вмешательства, специально направленные на восстановление барьерной функции эпителия, могут быть полезны при ХОБЛ, но в настоящее время их не существует. Современные методы лечения ХОБЛ направлены на подавление воспаления и бронходилатацию, включая ингаляционные кортикостероиды и бронходилататоры длительного действия. Эти препараты не останавливают и не обращают вспять прогрессирование заболевания, хотя могут замедлить его и обеспечить временное облегчение симптомов во время обострения [18]. Исследование GLUCOLD показало улучшение функции легких у пациентов с ХОБЛ после лечения кортикостероидами [52]. Анализ путей с использованием анализа обогащения набора генов при полногеномной экспрессии генов показал, что это улучшение функции легких связано с активацией

генов, которые улучшают функции эпителиального барьера [53]. Это указывает на то, что кортикостероиды могут влиять на барьерную функцию эпителия, а также подтверждает мнение о том, что потеря барьерной функции связана со снижением функции легких при ХОБЛ. В соответствии с этими результатами было показано, что ингаляционный кортикостероид будесонид защищает от разрушения эпителиального барьера дыхательных путей, вызванного сигаретным дымом *in vitro*, что, вероятно, связано с модуляцией EGFR-зависимых путей [54]. Однако предварительная обработка эпителиальных клеток дыхательных путей дексаметазоном оказалась недостаточной для того, чтобы обратить вспять эпителиально-мезенхимальный переход, индуцированный TGF- β [55]. В дополнение к этому было показано, что лечение соединениями, повышающими уровень цАМФ, успешно восстанавливает дисфункцию эпителиального барьера дыхательных путей, вызванную либо экстрактом сигаретного дыма, либо TGF- β *in vitro* [56]. Поэтому будет интересно изучить влияние ингибиторов ФДЭ4 на дисфункцию эпителиального барьера при ХОБЛ. Шамбергер и его коллеги [8] показали, что лечение экзогенным TGF- β 1 восстанавливает вызванное экстрактом сигаретного дыма повреждение эпителиального барьера дыхательных путей путем активации соединительных белков (ZO-1 и ZO-2) *in vitro*. Также было показано, что предварительная обработка эпителиальных клеток дыхательных путей EGF защищает эпителиальные TJ от повреждения, вызванного экстрактом сигаретного дыма, *in vitro* и способствует восстановлению эпителия дыхательных путей *in vitro* [57], что снова противоречит роли EGFR при барьерной дисфункции, вызванной курением. Несмотря на это, из-за своих плеiotропных эффектов TGF и EGF могут оказаться неподходящими терапевтическими стратегиями для улучшения функции эпителиального барьера. В нескольких исследованиях отмечена эффективность фармакологического ингибирования в восстановлении активности TJ. Резаи и его коллеги [58] предоставили новое понимание механизма разрушения барьера дыхательных путей, индуцированного респираторно-синцитиальным вирусом, и показали, что ингибирование протеинкиназы Д (PKD) ослабляет вызванное респираторно-синцитиальным вирусом нарушение сборки соединений *in vitro*. В соответствии с этим, было показано, что ингибирование PKD3 на исходном уровне повышает электрическое сопротивление эпителиальных клеток дыхательных путей *in vitro*, возможно, за счет повышения регуляции CLDN1 [59]. Более того, было продемонстрировано, что использование пептидов St-Ht31, ингибитора AKAP, противодействует вызванному экстрактом сигаретного дыма нарушению межклеточных контактов, опосредованных E-кадгерином, в клетках 16HBE [18] и, таким образом, может иметь терапевтический потенциал.

Кроме того, многообещающие результаты в те-

рапии ХОБЛ, направленной на регуляцию дыхательного эпителия, ожидаются от нацеливания на эпителиальный алармин IL-33. Было обнаружено, что моноклональное антитело против IL-33 итепекимаб уменьшает хроническое воспаление дыхательных путей типа 1 (нейтрофильное) и типа 2 (эозинофильное) на гуманизированной мышинной модели с заболеванием дыхательных путей, характеризующегося смешанным воспалительным фенотипом [60]. Блокада IL-33 итепекимабом была протестирована в рандомизированном клиническом исследовании фазы 2, в котором приняли участие 343 пациента с ХОБЛ. Хотя исследование не достигло первичной конечной точки в общей популяции, анализ подгрупп показал, что итепекимаб снижает частоту обострений и улучшает функцию легких у бывших курильщиков с ХОБЛ, которые составляют важную клиническую подгруппу [61].

Таким образом, в настоящее время появляется всё больше доказательств потери эпителиальных соединений и нарушения регуляции функции эпителиального барьера дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ. Как окислительный стресс, так и провоспалительные реакции, вызванные сигаретным дымом, могут нарушать барьерную функцию эпителия дыхательных путей, способствуя аномальному восстановлению эпителия дыхательных путей при ХОБЛ. Мы предполагаем, что восстановление барьерной функции дыхательных путей при ХОБЛ с помощью лекарственных средств может быть полезным инструментом в эффективной терапии ХОБЛ. Данные стратегии требуют дальнейшего изучения и должны быть рассмотрены в будущих исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баймаканова Г.Е. Обострение ХОБЛ: диагностическое и прогностическое значение биологических маркеров. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / ФГУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии». Москва, 2012
2. Будневский А.В., Цветикова Л.Н., Овсянников Е.С., Кудашова Е.А., Василенко Д.В. ХОБЛ: эпидемиология, факторы риска, участие мелатонина. Вестник Воронежского института высоких технологий. 2016. № 2 (17). С. 13-16.
3. Верткин А.Л., Скотников А.С., Тихоновская Е.Ю., Оралбекова Ж.М., Губжокова О.М. Коморбидность при ХОБЛ: роль хронического системного воспаления. РМЖ. Медицинское обозрение. 2014. Т. 22. № 11. С. 811-816.
4. Гриценко Е.И., Верховецкая О.Н. Цитологические исследования слизистой бронхиального дерева при ХОБЛ. В сборнике: Профессиональное здоровье и трудовое долголетие. Материалы Международной научно-практической конференции. 2018. С. 57-59.
5. Дагбашян С.С., Назаретян Э.Е., Хачатрян Л.Х., Симонян Л.Г. Изменение основных показателей клеточного иммунитета при ХОБЛ до и после различных методов лечения. European Journal of Technical and Natural Sciences. 2022. № 6. С. 76-80.
6. Даниленко С.А., Зайкова-Хелимская И.В., Войцеховский В.В., Даниленко Е.В. Характеристики микрогемодинамики кожи и слизистой оболочки бронхов в зависимости от статуса курения и наличия диагноза ХОБЛ. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2024620059, 09.01.2024. Заявка от 14.12.2023.
7. Делиева А.Н. Роль активности воспаления в бронхах и на системном уровне в патогенезе ХОБЛ, а также при сочетании ХОБЛ и ИБС. автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / С.-Петербург. гос. мед. ун-т им. И.П. Павлова. Санкт-Петербург, 2015
8. Дорофеева С.Г., Шелухина А.Н. Структурный анализ заболеваемости у больных с ХОБЛ. В сборнике: Закономерности и тенденции инновационного развития общества. сборник статей Международной научно-практической конференции. 2020. С. 193-195.
9. Ивчук В.В., Коптева Т.Ю., Ковальчук Т.А. Иммунологическая оценка активности воспалительного процесса у больных хроническим обструктивным заболеванием легких профессиональной этиологии. Світ медицини та біології. 2019. Т. 15. № 4 (70). С. 82-87.
10. Игнатова Г.Л., Антонов В.Н. Прогностические индексы и маркеры системного воспаления у пациентов с ХОБЛ и ИБС Медицинский совет. 2017. № 4. С. 81-85.
11. Игнатова Г.Л., Захарова И.А., Пустовалова И.А. Особенности впервые выявленной ХОБЛ в зависимости от возраста респондентов. В сборнике: Достижения и проблемы современной медицины. Сборник статей Международной научно-практической конференции. Ответственный редактор: А.А. Сукиасян. 2014. С. 90-93.
12. Киреев С.А., Рязанов А.С., Еременко Н.Н. Параметры перекисного окисления липидов при ХОБЛ в сочетании с метаболическим синдромом Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2010. Т. 12. № 2. С. 207-208.
13. Ливерко И. В. Эпидемиологическая ситуация по хронической обструктивной болезни легких в мире и в Узбекистане / И. В. Ливерко, Ю. Э. Фаттахова, Р. А. Налибаева. – Текст : непосредственный // Молодой ученый. – 2021. – № 40 (382). – С. 47-51. – URL: <https://moluch.ru/archive/382/84336/>.
14. Линцов А.Е. К вопросу о возможностях и перспективах цитогенетического анализа у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В сборнике: Фундаментальная нау-

- ка и технологии - перспективные разработки. Материалы XXXII международной научно-практической конференции. Bengaluru, India, 2023. С. 34-38.
15. Овчаренко С.И., Айсанов З.Р., Игнатова Г.Л., Лещенко И.В., Мишланов В.Ю. ОФВ1/ФЖЕЛ <70% - это стопроцентный маркер ХОБЛ? РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. Т. 3. № 9-1. С. 9-12.
 16. Пономарева И.Б., Асфандиярова Н.С., Куликов С.А. Изучение влияния никотина на систему клеточного иммунитета у пациентов с ХОБЛ. Терапия. 2024. № S2. С. 131.
 17. Прибылов С.А., Суязова С.Б., Третьяков А.Ю., Несветаева Т.В. Иммунологические нарушения и изоформы кислой фосфатазы, интерлейкины в оценке воспаления при ХОБЛ. В сборнике: Университетская наука: взгляд в будущее. Сборник трудов 71-й научной конференции КГМУ и сессии Центрально-Черноземного научного центра РАМН: В 3 т. Курск, 2006. С. 55.
 18. Симион А.Ю., Зуйкова А.А., Копылов Е.Н., Зиборов Д.В. Влияние коморбидной патологии на течение ХОБЛ. В сборнике: Организация амбулаторно-поликлинической помощи в России: проблемы и перспективы их решения. Сборник статей IV межвузовской студенческой научно-практической конференции по результатам научно-исследовательской работы, выполненной в рамках производственной практики. Ответственный редактор И.Э. Есауленко. 2017. С. 258-262.
 19. Ташметова Г.Т. Взаимосвязь клинических и функциональных расстройств при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Клиническая Медицина Казахстана. 2013. № 2 (28). С. 96.
 20. Убайдуллаева К.М. Предикторы прогрессирования и риска неблагоприятного исхода ХОБЛ. Молодой ученый. 2017. № 5-2 (139). С. 55-57.
 21. Федотов В.Д., Жестков А.В., Лямин А.В., Заславская М.И., Добротина И.С., Туличев А.А. Микробиом, обострение и прогрессирование ХОБЛ: есть ли выход? Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. Т. 24. № 3. С. 202-212.
 22. Хамидова М. И. Изучение распространения хронических обструктивных болезней лёгких на территории узбекистана //Экономика и социум. – 2021. – №. 7. – С. 507–510.
 23. Хусаинова Г.С., Ткачев В.А., Сулейменова Ш.Б., Омиртаева Б.А., Рахимбекова Г.К. Возможности современной терапии при ХОБЛ Медицинский журнал Астана. 2019. № 1 (99). С. 88-92.
 24. Hiemstra PS, McCray PB Jr, Bals R. The innate immune function of airway epithelial cells in inflammatory lung disease. *Eur Respir J* 2015;45:1150–1162.
 25. Nawijn MC, Hackett TL, Postma DS, van Oosterhout AJ, Heijink IH. E-cadherin: gatekeeper of airway mucosa and allergic sensitization. *Trends Immunol* 2011;32:248–255.
 26. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:347–365.
 27. Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) and Office on Smoking and Health (US). The health consequences of smoking: 50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2014.
 28. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol* 2009;4:435–459.
 29. Wood AM, Stockley RA. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2006;7:130.
 30. Toorn M, Rezayat D, Kauffman HF, Bakker SJ, Gans RO, Koëter GH, et al. Lipid-soluble components in cigarette smoke induce mitochondrial production of reactive oxygen species in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009;297:L109–L114.
 31. Schamberger AC, Mise N, Jia J, Genoyer E, Yildirim AO, Meiners S, et al. Cigarette smoke-induced disruption of bronchial epithelial tight junctions is prevented by transforming growth factor- β . *Am J Respir Cell Mol Biol* 2014;50:1040–1052.
 32. Ganesan S, Comstock AT, Sajjan US. Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue Barriers* 2013;1:e24997.
 33. Cerejido M, Valdés J, Shoshani L, Contreras RG. Role of tight junctions in establishing and maintaining cell polarity. *Annu Rev Physiol* 1998;60:161–177.
 34. Heijink IH, Noordhoek JA, Timens W, van Oosterhout AJ, Postma DS. Abnormalities in airway epithelial junction formation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;189:1439–1442.
 35. Ebnet K, Suzuki A, Ohno S, Vestweber D. Junctional adhesion molecules (JAMs): more molecules with dual functions? *J Cell Sci* 2004;117:19–29.
 36. Hartsock A, Nelson WJ. Adherens and tight junctions: structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochim Biophys Acta* 2008;1778:660–669.
 37. Dufour S, Mège RM, Thiery JP. α -catenin, vinculin, and F-actin in strengthening E-cadherin cell–cell adhesions and mechanosensing. *Cell Adhes Migr* 2013;7:345–350.
 38. Tunggal JA, Helfrich I, Schmitz A, Schwarz H, Günzel D, Fromm M, et al. E-cadherin is essential for in vivo epidermal barrier function by regulating tight junctions. *EMBO J* 2005;24:1146–1156.

39. Heijink IH, Brandenburg SM, Noordhoek JA, Postma DS, Slebos DJ, van Oosterhout AJ. Characterisation of cell adhesion in airway epithelial cell types using electric cell-substrate impedance sensing. *Eur Respir J* 2010;35:894–903.
40. Hoschuetzky H, Aberle H, Kemler R. β -catenin mediates the interaction of the cadherin–catenin complex with epidermal growth factor receptor. *J Cell Biol* 1994;127:1375–1380.
41. Aghapour M, Raec P, Moghaddam SJ, Hiemstra PS, Heijink IH. Airway Epithelial Barrier Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: role of cigarette smoke exposure. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018;58:157–69.
42. Cloonan SM, Lam HC, Ryter SW, Choi AM. “Ciliophagy”: the consumption of cilia components by autophagy. *Autophagy* 2014;10:532–534.
43. Hogg JC. Bronchial mucosal permeability and its relationship to airways hyperreactivity. *Eur J Respir Dis Suppl* 1982;122:17–22.
44. Milara J, Peiró T, Serrano A, Cortijo J. Epithelial to mesenchymal transition is increased in patients with COPD and induced by cigarette smoke. *Thorax* 2013;68:410–420.
45. Oldenburger A, Poppinga WJ, Kos F, de Bruin HG, Rijks WF, Heijink IH, et al. A-kinase anchoring proteins contribute to loss of E-cadherin and bronchial epithelial barrier by cigarette smoke. *Am J Physiol Cell Physiol* 2014;306:C585–C597.
46. Heijink IH, van Oosterhout A, Kapus A. Epidermal growth factor receptor signalling contributes to house dust mite–induced epithelial barrier dysfunction. *Eur Respir J* 2010;36:1016–1026.
47. Khan EM, Lanir R, Danielson AR, Goldkorn T. Epidermal growth factor receptor exposed to cigarette smoke is aberrantly activated and undergoes perinuclear trafficking. *FASEB J* 2008;22:910–917.
48. Zhang L, Gallup M, Zlock L, Finkbeiner WE, McNamara NA. Rac1 and Cdc42 differentially modulate cigarette smoke–induced airway cell migration through p120-catenin–dependent and –independent pathways. *Am J Pathol* 2013;182:1986–1995.
49. Zuo WL, Yang J, Gomi K, Chao I, Crystal RG, Shaykhiev R. EGF-amphiregulin interplay in airway stem/progenitor cells links the pathogenesis of smoking-induced lesions in the human airway epithelium. *Stem Cells* 2017;35:824–837.
50. Mishra R, Foster D, Vasu VT, Thaikoottathil JV, Kosmider B, Chu HW, et al. Cigarette smoke induces human epidermal receptor 2–dependent changes in epithelial permeability. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016;54:853–864.
51. Olivera D, Knall C, Boggs S, Seagrave J. Cytoskeletal modulation and tyrosine phosphorylation of tight junction proteins are associated with mainstream cigarette smoke–induced permeability of airway epithelium. *Exp Toxicol Pathol* 2010;62: 133–143.
52. Forteza RM, Casalino-Matsuda SM, Falcon NS, Valencia Gattas M, Monzon ME. Hyaluronan and layilin mediate loss of airway epithelial barrier function induced by cigarette smoke by decreasing E-cadherin. *J Biol Chem* 2012;287:42288–42298.
53. Gao F, Koenitzer JR, Tobolewski JM, Jiang D, Liang J, Noble PW, et al. Extracellular superoxide dismutase inhibits inflammation by preventing oxidative fragmentation of hyaluronan. *J Biol Chem* 2008;283:6058–6066.
54. Dentener MA, Vernooij JH, Hendriks S, Wouters EF. Enhanced levels of hyaluronan in lungs of patients with COPD: relationship with lung function and local inflammation. *Thorax* 2005;60:114–119.
55. Dahl M, Bowler RP, Juul K, Crapo JD, Levy S, Nordestgaard BG. Superoxide dismutase 3 polymorphism associated with reduced lung function in two large populations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:906–912.
56. Heijink IH, Jonker MR, de Vries M, van Oosterhout AJ, Telenga E, Ten Hacken NH, et al. Budesonide and fluticasone propionate differentially affect the airway epithelial barrier. *Respir Res* 2016;17:2.
57. Doerner AM, Zuraw BL. TGF- β 1 induced epithelial to mesenchymal transition (EMT) in human bronchial epithelial cells is enhanced by IL-1 β but not abrogated by corticosteroids. *Respir Res* 2009;10:100.
58. Milara J, Peiró T, Serrano A, Artigues E, Aparicio J, Tenor H, et al. Simvastatin increases the ability of roflumilast n-oxide to inhibit cigarette smoke–induced epithelial to mesenchymal transition in well-differentiated human bronchial epithelial cells in vitro. *COPD* 2015;12:320–331.
59. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004;59:992–996.
60. Rezaee F, DeSando SA, Ivanov AI, Chapman TJ, Knowlton SA, Beck LA, et al. Sustained protein kinase D activation mediates respiratory syncytial virus–induced airway barrier disruption. *J Virol* 2013;87:11088–11095.
61. Gan H, Wang G, Hao Q, Wang QJ, Tang H. Protein kinase D promotes airway epithelial barrier dysfunction and permeability through down-regulation of claudin-1. *J Biol Chem* 2013;288:37343–37354.
62. J. Allinne, G. Scott, W.K. Lim, D. Birchard, J.S. Erjefalt, C. Sanden, et al. IL-33 blockade affects mediators of persistence and exacerbation in a model of chronic airway inflammation. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 144 (1624–37) (2019).