

ДИСФУНКЦИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО БАРЬЕРА ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Р.Н. Храмова, Т.И. Елисеева, Т.Е. Потёмина

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

Резюме. В основе патогенеза бронхиальной астмы лежит хроническое воспаление как ответ на этиологические факторы. Оно обуславливает бронхиальную гиперреактивность, ремоделирование дыхательных путей и гиперсекрецию слизи. Повреждение эпителия является патологическим признаком, наблюдаемым при всех фенотипах бронхиальной астмы. Цель данного обзора: провести анализ изменений в эпителиальном барьере при бронхиальной астме, отразить потенциальные терапевтические пути воздействия. Изменения в эпителиальном барьере включают в себя нарушение соотношения муцинов (MUC5AC к MUC5B), нарушения межклеточных соединений при воздействии аллергенов, инфекционных агентов, взвешенных частиц. В настоящее время разрабатываются различные диагностические подходы для обнаружения дисфункции эпителиального барьера. Воздействие на эпителиальный барьер дыхательных путей может стать многообещающей новой терапевтической стратегией при астме и связанных с ней аллергических заболеваниях. Сохранение или восстановление функции барьера дыхательных путей является новой областью респираторных заболеваний, требующей обширных дальнейших исследований.

Ключевые слова: эпителиальный барьер, дисфункция, бронхиальная астма.

Для цитирования: Храмова Р.Н., Елисеева Т.И., Потёмина Т.Е. Дисфункция эпителиального барьера при бронхиальной астме. *Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врач и Здоровье.* 2022;12(4):56-61. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.4.MORPH.3>

EPITHELIAL BARRIER DYSFUNCTION IN BRONCHIAL ASTHMA

R.N. Khramova, T.I. Eliseeva, T.E. Potemina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Abstract. The pathogenesis of bronchial asthma is based on chronic inflammation as a response to etiological factors. It causes bronchial hyperreactivity, remodeling of the respiratory tract and hypersecretion of mucus. Epithelial damage is a pathological sign observed in all bronchial asthma phenotypes. The purpose of this review: to analyze changes in the epithelial barrier in bronchial asthma, to reflect potential therapeutic ways of exposure. Changes in the epithelial barrier include a violation of the ratio of mucins (MUC5AC to MUC5B), violations of intercellular connections when exposed to allergens, infectious agents, suspended particles. Currently, various diagnostic approaches are being developed to detect epithelial barrier dysfunction. Exposure to the epithelial barrier of the respiratory tract may be a promising new therapeutic strategy for asthma and related allergic diseases. The preservation or restoration of the function of the airway barrier is a new area of respiratory diseases that requires extensive further research.

Key words: epithelial barrier, dysfunction, bronchial asthma.

Cite as: Khramova R.N., Eliseeva T.I., Potemina T.E. Epithelial barrier dysfunction in bronchial asthma. *Bulletin of the Medical Institute "REAVIZ". Rehabilitation, Doctor and Health.* 2022;12(4):56-61. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2022.4.MORPH.3>



Введение

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание дыхательных путей (ДП), характеризующееся кашлем, одышкой, свистящим дыханием, стеснением в груди [1]. По последним данным заболеваемость БА увеличивается с каждым годом и является серьезной проблемой общественного здравоохранения [2].

В основе патогенеза БА лежит хроническое воспаление как ответ на этиологические факторы. Оно обуславливает бронхиальную гиперреактивность, ремоделирование дыхательных путей (ДП) и гиперсекрецию слизи [1]. В настоящее время выделяют различные эндотипы и фенотипы БА, что вызвано вариабельными симптомами и различным ответом на терапию [3]. У пациентов с БА наблюдается хроническое воспаление ДП, которое в зависимости от преобладающих медиаторов предложено классифицировать как Т2-зависимое и отличное от Т2-зависимого [4].

Повреждение эпителия является патологическим признаком, наблюдаемым при всех фенотипах БА [5]. Аллергены, инфекционные агенты (вирусы, бактерии и т.д.), взвешенные частицы при вдыхании напрямую контактируют с эпителием ДП (ЭДП). В свою очередь, для обеспечения целостности и эффективности защиты ЭДП осуществляет три важные функции: мукоцилиарный клиренс вдыхаемых частиц, физическая барьерная и химическая барьерная функции. В настоящее время результаты исследований демонстрируют, что при БА данные функции нарушаются и приводят к повышению проницаемости эпителия [6–8].

Кроме того, известно, что эпителиальным цитокинам, которые высвобождаются при повреждении эпителия ДП и в последующем участвуют в стимуляции иммунного ответа, принадлежит важная роль в активации воспаления и дисфункции эпителиального барьера [9].

С другой стороны, обсуждаются вопросы дисфункции эпителиального барьера ДП, связанные с комбинацией генетических изменений и различных внутренних и внешних факторов [10].

Таким образом, в настоящее время механизмы, лежащие в основе дисфункции эпителиального барьера, остаются предметом дискуссии.

Цель данного обзора: провести анализ изменений в эпителиальном барьере при БА, отразить потенциальные терапевтические пути воздействия.

Эпителиальная дисфункция

В норме мукоцилиарный клиренс (МЦК) обеспечивает непрерывную эвакуацию вдыхаемых частиц. Данный процесс происходит благодаря секреции слизи и биению ресничек. Слизь в ДП содержит более чем 200 белков, которые секретируются бокаловидными клетками и подслизистыми железами. Главным компонентом слизи является муцин, гликопротеин с высокой молекулярной массой. MUC5AC (производится бокаловидными клетками) и MUC5B (производится подслизистыми железами) являются основными секретируемыми муцинами в нормальных ДП [11].

Однако, у пациентов с БА результаты исследований демонстрируют как количественные, так и качественные изменения слизи. В норме слизь ДП состоит на 98 % из воды и 2 % твердых веществ (основу составляют муцины). При обструктивных заболеваниях количество муцинов возрастает до 8–15 % [11, 12]. Кроме того, меняется состав слизи, особенно соотношение MUC5AC к MUC5B.

Повышенная концентрация MUC5AC в дыхательных путях может способствовать возникновению, прогрессированию, риску обострения БА и других обструктивных заболеваний [11, 12]. По сравнению с MUC5B исследования демонстрируют более значительные относительные изменения концентраций MUC5AC в зависимости от тяжести обструктивных заболеваний, следовательно, концентрация MUC5AC может быть новым биомаркером для прогноза обструктивных заболеваний. Напротив, гликоформы MUC5B присутствовали между группами, при этом гликоформа с низким зарядом была обнаружена исключительно у пациентов с острой астмой.

Муцин – одна из наиболее важных барьерных молекул в ДП [12]. С одной стороны, его несбалансированная гиперсекреция при БА способствует развитию обструкции, препятствует выходу в просвет активных защитных молекул, необходимых для устранения патогенов, с другой стороны, MUC5B способствует защите от патогенных факторов и может послужить маркером обострения БА, а MUC5AC – маркером прогноза заболевания. Таким образом, требуются дальнейшие исследования, направленные на изучение как общей концентрации муцина, так и отдельных его изоформ в мокроте в качестве диагностического биомаркера

при хронических обструктивных заболеваниях легких, в том числе и при БА.

МЦК не всегда может создавать барьер для патогенов в просвете ДП, тем самым инициируя воспалительные реакции, способствующие повреждению ЭДП и запускающие процесс ремоделирования. В связи с этим ключевая роль отводится трем типам соединений, которые рассматриваются как одни из составляющих физического барьера. Данные соединения связывают внутриклеточные структуры цитоскелета одной эпителиальной клетки с другими клетками. Межклеточные соединения включают адгезивные соединения (AJs), гемидесмосомы и плотные соединения (TJs) [13].

TJs образуют многоклеточный соединительный комплекс, называемый *zonula occludens* (ZO), который выступает в качестве основного регулятора околклеточной проницаемости. Основными компонентами TJs являются клаудины, окклюдины и соединительные адгезионные молекулы (молекулы сцепления) (JAMs). Эти белки соединены с актиновыми нитями белками цингулина (белка, входящего в состав плотных межклеточных контактов) и ZO-1, -2 и -3 [14].

AJs расположены непосредственно под TJ и обеспечивают межклеточную адгезию для поддержания целостности эпителия. Основным компонентом AJs – трансмембранный белок Е-кадгерин. Е-кадгерин играет ключевую роль для образования других клеточных соединений, а при его разрушении страдает барьерная функция [15, 16].

Гемидесмосомы представляют собой структуры, которые образуют адгезивные связи между цитоскелетом эпителиальных клеток и прозрачной пластинкой. Гемидесмосомы используют интегрин $\alpha\beta_4$, плектин 1а и тетраспанин CD151, соединяющий ламинин и фибронектин внеклеточного матрикса с промежуточными нитями цитоскелета, и обеспечивают механическую стабильность ЭДП [16].

При изучении результатов биопсии бронхов у пациентов с БА были обнаружены дефекты TJs и продемонстрировано, что экспрессия ряда белков: α -катенин, необходимых для образования TJs и AJs, заметно снижена [17–21]. Также необходимо отметить, что повышенная проницаемость эпителия была выше при тяжелом течении БА по сравнению с легким [22, 23].

Нарушения барьерной функции могут быть связаны также с протеазной активностью аллергенов («протеазная гипотеза»), способной расщеп-

лять белковые компоненты ранее упомянутых межклеточных соединений [24]. Несколько исследований предоставили доказательства прямого расщепления, например, белков окклюдина и ZO-1 основным аллергеном от клещей домашней пыли (*Dermatophagoides*, Der p 1) [25, 26].

Кроме того, исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что различные вдыхаемые раздражители, включая аллергены, вирусы (риновирусы, Коксаки, аденовирусы [23] и сигаретный дым [27]), изменяют AJs [28].

Сообщается, что цитокины изменяют функции плотных контактов. Цитокины 2-го типа IL-4 и IL-13 нарушают целостность эпителиального барьера, что приводит к порочному кругу повышенной проницаемости эпителия [29]. Разорвать этот порочный круг за счет ограничения воздействия молекул окружающей среды, нейтрализации цитокинов или восстановления повышенной проницаемости эпителия представляет большой интерес при заболеваниях дыхательных путей.

Диагностика проницаемости эпителия

В настоящее время используются различные методы диагностики повышенной проницаемости эпителия, однако универсальные биомаркеры до сих пор не найдены.

Одними из первых о повышенной проницаемости эпителия при астме и аллергическом рините в 1975 г. сообщили Buckle и Cohen [30]. Для диагностики использовался ^{125}I -альбумин с последующим его обнаружением в сыворотке крови, главным недостатком метода являлась радиоактивность молекулы. Следующим радиоизотопом послужил диэтилентриамин-пентаацетат, меченный технецием⁹⁹, который использовался для оценки проницаемости легких. Однако результаты исследований носили противоречивый характер. В некоторых исследованиях сообщалось о более высоком клиренсе диэтилентриаминпентауксусной кислоты в легких у пациентов с ХОБЛ и астмой, тогда как в других сообщалось об аналогичном клиренсе у пациентов по сравнению со здоровыми субъектами [31–33]. Параллельно с радиоизотопами для измерения изменений проницаемости эпителия легких изучался маннитол и послужил маркером парацеллюлярного транспорта [34]. Недавно Георас и др. использовали ингаляционный маннит для оценки барьерной функции при БА с последующим обнаружением данного

маркера в сыворотке крови [35]. В результате не наблюдалось различий в уровнях маннитола между пациентами с астмой и контрольной группой, следовательно, использование маннитола в качестве маркера проницаемости эпителия дыхательных путей остается сомнительным.

Одним из потенциальных биомаркеров повреждения эпителия легких является секреция секреторного белка-16 клубных клеток (CC16) в мокроте или жидкости бронхоальвеолярного лаважа [36]. Недостаток CC16 заключается в том, что это косвенная мера повреждения эпителия, а не эпителиальная проницаемость. Совсем недавно сывороточный белок зонулин стал популярным биомаркером для оценки барьерной функции эпителия при хронических воспалительных заболеваниях. Зонулин был идентифицирован как человеческий эндогенный модулятор эпителиальных TJ в тонкой кишке [37]. Насколько нам известно, имеется только одно сообщение, иллюстрирующее участие зонулина в регуляции легочной проницаемости. Можно ли использовать зонулин в качестве биомаркера повышенной проницаемости эпителия дыхательных путей, еще предстоит выяснить.

Таким образом, необходимы масштабные протеомные исследования назального секрета, мокроты или жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Эти биомаркеры должны быть недеградируемыми, подходящего размера, отражающего проницаемость эпителия, и легко определяемыми.

Дальнейшее понимание механизмов астмы и роли эпителия дыхательных путей может быть связано с технологическими достижениями. К ним относится недавний прогресс в секвенировании одно-клеточной РНК (scRNA-Seq), значительно повышающий степень детализации, с которой можно охарактеризовать клеточный состав тканей [38]. Кроме того, scRNA-Seq позволяет описывать молекулярные клеточные фенотипы, предсказывать межклеточные взаимодействия и переходы между состояниями клеток с беспрецедентной детализацией. Используя эти технологии для изучения легочной ткани, ионоцит недавно был обнаружен как новая эпителиальная клетка дыхательных путей [39].

С разработкой новых контрастных соединений и оптических волокон с более высоким разрешением молекулярная визуализация может помочь в ранней диагностике заболеваний дыхательных путей или может быть использована для оценки результатов лечения.

Терапевтические пути

Воздействие на эпителиальный барьер дыхательных путей может стать многообещающей новой терапевтической стратегией при астме и связанных с ней аллергических заболеваниях. В настоящее время не существует одобренных методов лечения для восстановления проницаемости эпителия при хронических заболеваниях дыхательных путей. Однако сообщалось о нескольких экспериментальных подходах к восстановлению барьерной функции эпителия *in vitro* и *in vivo* на моделях мышей [40]. Эти подходы сосредоточены на регуляции TJ и потенциально могут предотвратить возникновение патологии верхних и нижних дыхательных путей. Продемонстрировано, что кортикостероиды, стандартный вариант лечения астмы, аллергического ринита, улучшали функцию TJ и повышали целостность эпителия *in vitro* и *in vivo* на модели мышей с астмой [40].

Недавно в качестве новой стратегии восстановления дефектов эпителиального барьера были предложены методы лечения, нацеленные на эпигенетические метки. Блокирование активности гистоновой деацетилазы (HDAC) усиливает барьерную функцию и соединительные белки в клетках первичного бронхиального эпителия у пациентов с астмой и в клетках назального эпителия у пациентов с АР [41]. Кроме того, Fukuda с соавт. показали, что ингибирование HDAC в раковых клетках увеличивает экспрессию E-cadherin, что важно для эпителиально-мезенхимального перехода [42]. Хотя идея вмешательства в эпигенетику для улучшения функции эпителиального барьера привлекательна, механизмы, вероятно, более сложны, и необходимо исследовать потенциальные побочные эффекты.

Заключение

Эпителиальный барьер играет одну из ключевых ролей при БА. Разработка функциональных методов и методов визуализации функции эпителиального барьера позволит нам оценить проницаемость слизистой оболочки дыхательных путей *in vivo* и поможет выявить пациентов, которым могут помочь терапевтические планы восстановления барьера. Сохранение или восстановление функции барьера дыхательных путей является новой областью респираторных заболеваний, требующей обширных дальнейших исследований.

Литература/References

- 1 GINA, "Global Initiative for Asthma – GINA 2021," *Ginasthma.org*, 2021.
- 2 Innes Asher M., García-Marcos L., Pearce N.E., Strachan D.P. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur. Respir. J.* 2020;56(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.02094-2020>
- 3 Svenningsen S., Nair P. Asthma endotypes and an overview of targeted therapy for asthma. *Frontiers in Medicine*. 2017 SEP.;4. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00158>
- 4 Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma-present in most, absent in many. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(1). <https://doi.org/10.1038/nri3786>
- 5 Papi A., Saetta M., Fabbri L. *Severe asthma: Phenotyping to endotyping or vice versa?* 2017;49(2). <https://doi.org/10.1183/13993003.00053-2017>.
- 6 Xiao C. et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011;128(3). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.05.038>
- 7 Ridley C., Thornton D.J. Mucins: The frontline defence of the lung. *Biochemical Society Transactions*. 2018;46(5). <https://doi.org/10.1042/BST20170402>
- 8 Steelant B. Epithelial dysfunction in chronic respiratory diseases, a shared endotype? *Current opinion in pulmonary medicine*. 2020;26(1). <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000638>
- 9 Hammad H., Lambrecht B.N. Barrier Epithelial Cells and the Control of Type 2 Immunity. *Immunity*. 2015;43(1). <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.07.007>
- 10 Davies D.E. Epithelial barrier function and immunity in asthma. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2014;11. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201407-304AW>
- 11 Radicioni G. et al. Airway mucin MUC5AC and MUC5B concentrations and the initiation and progression of chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(11). [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00079-5)
- 12 Bonser L.R., Erle D.J. Airway mucus and asthma: The role of MUC5AC and MUC5B. *Journal of Clinical Medicine*. 2017;6(12). <https://doi.org/10.3390/jcm6120112>
- 13 Hellings P.W., Steelant B. Epithelial barriers in allergy and asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;145(6). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.010>
- 14 Shen L., Weber C.R., Raleigh D.R., Yu D., Turner J.R. Tight junction pore and leak pathways: A dynamic duo. *Annu. Rev. Physiol.* 2011;73. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-012110-142150>
- 15 Hartsock A., Nelson W.J. Adherens and tight junctions: Structure, function and connections to the actin cytoskeleton. *Biochimica et Biophysica Acta – Biomembranes*. 2008;1778(3). <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2007.07.012>
- 16 Ganesan S., Comstock A.T., Sajjan U.S. Barrier function of airway tract epithelium. *Tissue Barriers*. 2013;1(4). <https://doi.org/10.4161/tisb.24997>
- 17 Shahana S. et al. Ultrastructure of bronchial biopsies from patients with allergic and non-allergic asthma. *Respir. Med.* 2005;99(4). <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.08.013>
- 18 Fang L., Sun Q., Roth M. Immunologic and non-immunologic mechanisms leading to airway remodeling in asthma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(3). <https://doi.org/10.3390/ijms21030757>
- 19 Higashi T., Arnold T.R., Stephenson R.E., Dinshaw K.M., Miller A.L. Maintenance of the Epithelial Barrier and Remodeling of Cell-Cell Junctions during Cytokinesis. *Curr. Biol.* 2016;26(14). <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.05.036>
- 20 Sugita K. et al. Outside-in hypothesis revisited: The role of microbial, epithelial, and immune interactions. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 2020;125(5). <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.05.016>
- 21 Mitamura Y. et al. Dysregulation of the epithelial barrier by environmental and other exogenous factors. *Contact Dermatitis*. 2021;85(6). <https://doi.org/10.1111/cod.13959>
- 22 Heijink I.H. et al. Epithelial cell dysfunction, a major driver of asthma development. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;75(8). <https://doi.org/10.1111/all.14421>
- 23 Hackett T.L. et al. Intrinsic phenotypic differences of asthmatic epithelium and its inflammatory responses to respiratory syncytial virus and air pollution. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011;45(5). <https://doi.org/10.1165/rcmb.2011-0031OC>
- 24 Carlier F.M., C. de Fays, Pilette C. Epithelial Barrier Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases. *Frontiers in Physiology*. 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.691227>
- 25 Kortekaas I. Krohn et al. Nasal epithelial barrier dysfunction increases sensitization and mast cell degranulation in the absence of allergic inflammation. *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2020;75(5). <https://doi.org/10.1111/all.14132>
- 26 Wan H. et al. The transmembrane protein occludin of epithelial tight junctions is a functional target for serine peptidases from faecal pellets of *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin. Exp. Allergy*. 2001;31(2). <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2001.00970.x>
- 27 Petecchia L. et al. Bronchial airway epithelial cell damage following exposure to cigarette smoke includes disassembly of tight junction components mediated by the extracellular signal-regulated kinase 1/2 pathway. *Chest*. 2009;135(6). <https://doi.org/10.1378/chest.08-1780>
- 28 Short K.R. et al. Influenza virus damages the alveolar barrier by disrupting epithelial cell tight junctions. *Eur. Respir. J.* 2016;47(3). <https://doi.org/10.1183/13993003.01282-2015>

- 29 Saatian B. et al. Interleukin-4 and interleukin-13 cause barrier dysfunction in human airway epithelial cells. *Tissue Barriers*. 2013;1(2). <https://doi.org/10.4161/tisb.24333>
- 30 Buckle F.G., Cohen A.B. Nasal mucosal hyperpermeability to macromolecules in atopic rhinitis and extrinsic asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1975;55(4). [https://doi.org/10.1016/0091-6749\(75\)90139-6](https://doi.org/10.1016/0091-6749(75)90139-6)
- 31 Ilowite J.S., Bennett W.D., Sheetz M.S., Groth M.L., Nieman D.M. Permeability of the bronchial mucosa to 99mTc-DTPA in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989;139(5). <https://doi.org/10.1164/ajrccm/139.5.1139>
- 32 Lemarchand P., Chinet T., Collignon M.A., Urzua G., Barritault L., Huchon G.J. Bronchial clearance of DTPA is increased in acute asthma but not in chronic asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992;145(1). <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.1.147>
- 33 Donno Del M., Chetta A., Foresi A., Gavaruzzi G., Ugoletti G., Olivieri D. Lung epithelial permeability and bronchial responsiveness in subjects with stable asthma. *Chest*. 1997;111(5). <https://doi.org/10.1378/chest.111.5.1255>
- 34 Taylor S.M., Downes H., Hirshman C.A., Peters J.E., Leon D. Pulmonary uptake of mannitol as an index of changes in lung epithelial permeability. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exerc. Physiol.* 1983;55(2). <https://doi.org/10.1152/jappl.1983.55.2.614>
- 35 Georas S. et al. The leaky lung test: a pilot study using inhaled mannitol to measure airway barrier function in asthma. *J. Asthma*. 2019;56(12). <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1536145>
- 36 Almontashiri S., Zhu Y., Han Y., Wang X., Somanath P.R., Zhang D. Club cell secreted protein CC16: Potential applications in prognosis and therapy for pulmonary diseases. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(12). <https://doi.org/10.3390/jcm9124039>
- 37 Sturgeon C., Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016;4(4). <https://doi.org/10.1080/21688370.2016.1251384>
- 38 Vieira Braga F.A. et al. A cellular census of human lungs identifies novel cell states in health and in asthma. *Nat. Med.* 2019;25(7). <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0468-5>
- 39 Plasschaert L.W. et al. A single-cell atlas of the airway epithelium reveals the CFTR-rich pulmonary ionocyte. *Nature*. 2018;560(7718). <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0394-6>
- 40 Steelant B., Seys S.F., Boeckstaens G., Akdis C.A., Ceuppens J.L., Hellings P.W. Restoring airway epithelial barrier dysfunction: a new therapeutic challenge in allergic airway disease. *Rhinol. J.* 2017;54(3). <https://doi.org/10.4193/rhin15.376>
- 41 Wawrzyniak P. et al. Regulation of bronchial epithelial barrier integrity by type 2 cytokines and histone deacetylases in asthmatic patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017;139(1). <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.03.050>
- 42 Fukuda K. et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a mechanism of ALK inhibitor resistance in lung cancer independent of ALK mutation status. *Cancer Res.* 2019;79(7). <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-2052>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Competing interests. The authors declare no competing interests.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Funding. This research received no external funding.

Авторская справка

- | | |
|------------------------------------|--|
| Храмова Регина Ниязовна | аспирант кафедры госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия
e-mail: reg1705@yandex.ru
ORCID 0000-0002-2396-5054
Вклад в статью 34 % – изучение литературы, анализ тенденций, подготовка материала исследования |
| Елисеева Татьяна Ивановна | доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной педиатрии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия
ORCID 0000-0002-1769-3670
Вклад в статью 33 % – постановка задач исследования, определение методологии исследования |
| Потёмина Татьяна Евгеньевна | доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической физиологии, Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия
ORCID 0000-0001-7228-344X
Вклад в статью 33 % – анализ полученных результатов, формулирование обсуждения и выводов |

Статья поступила 18.05.2022

Одобрена после рецензирования 22.07.2022

Принята в печать 03.08.2022

Received May, 18th 2022

Approved after reviewing July, 22th 2022

Accepted for publication August, 3rd 2022