

Клиническое значение белка булавовидных клеток CC16 в респираторной медицине

М.М.Шаповалова¹ ✉, С.Н.Авдеев², А.В.Будневский¹, Л.В.Трибунцева¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, 10

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Резюме

Одним из важнейших направлений в современной медицине является поиск молекулярных биомаркеров, открывающих новые возможности в фундаментальных исследованиях патологических процессов и позволяющих с высокой точностью диагностировать болезни человека и реализовывать персонализированный подход к назначению эффективной терапии. Одним из перспективных молекулярных биомаркеров в респираторной медицине в настоящее время является белок булавовидных клеток (*club cell protein 16* — CC16, или секреторный глобулин SCGB1A1). Известно, что булавовидные клетки задействованы в обеспечении легочного гомеостаза и регуляции течения острых и хронических воспалительных процессов в бронхопульмональной системе. Функция иммуномодулирования и регуляции воспаления булавовидных клеток обеспечивается посредством секретируемого ими CC16, обладающего выраженными противовоспалительными, антиаллергическими и противоопухолевыми свойствами. **Цель работы** — собрать и проанализировать данные отечественных и зарубежных исследований последних лет, посвященных изучению роли булавовидных клеток и CC16 в физиологических и патологических процессах в дыхательных путях. **Заключение.** Основываясь на изложенных в обзоре данных отечественных и зарубежных исследований, можно заключить, что булавовидные клетки и их секреторный глобулин SCGB1A1 играют немаловажную роль в физиологических и патологических процессах в дыхательных путях. Это дает возможность не только использовать протеин булавовидных клеток в качестве молекулярного биомаркера для диагностики и мониторинга течения некоторых заболеваний бронхолегочной системы, индивидуальной оценки эффективности терапии у каждого пациента, но и рассматривать его как основу для разработки новых терапевтических направлений в респираторной медицине.

Ключевые слова: биомаркер, булавовидные клетки, белок булавовидных клеток.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Финансирование отсутствовало.

© Шаповалова М.М. и соавт., 2023

Для цитирования: Шаповалова М.М., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Трибунцева Л.В. Клиническое значение белка булавовидных клеток CC16 в респираторной медицине. *Пульмонология*. 2023; 33 (3): 401–407. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2786

Clinical significance of club cell protein CC16 in respiratory medicine

Marina M. Shapovalova¹ ✉, Sergey N. Avdeev², Andrey V. Budnevsky¹, Ludmila V. Tribuntceva¹

¹ State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko”, Ministry of Public Health of the Russian Federation: Studencheskaya 10, Voronezh, 394622, Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University): ul. Trubetskaya 8, build. 2, Moscow, 119991, Russia

Abstract

One of the most important areas of modern medicine is the search for molecular biomarkers that open up new possibilities in fundamental research of pathological processes, allowing to diagnose human diseases with high accuracy and to implement a personalized approach to prescribe effective therapy. Currently, one of the promising molecular biomarkers in respiratory medicine is club cell protein (CC16, or secretory globulin SCGB1A1). Club-shaped cells are known to be involved in pulmonary homeostasis and regulate the progression of acute and chronic inflammatory processes in the bronchopulmonary system. Immunomodulation and regulation of inflammation by club-shaped cells is mediated by secretion of CC16 protein, which has pronounced anti-inflammatory, anti-allergic, and anti-tumor properties. **The aim** of the review is to collect and analyze data from recent domestic and foreign studies on the role of club-shaped cells and their CC16 protein in physiological and pathological processes in the airways. **Conclusion.** Based on the data of domestic and foreign studies presented in the review, it can be concluded that club-shaped cells and their secretory globulin SCGB1A1 play an important role in the physiological and pathological processes in the respiratory tract. Thus, club cell protein may serve as a molecular biomarker for diagnosing and monitoring the progression of certain bronchopulmonary diseases, for individual assessment of the treatment efficacy, and as a basis for the development of new therapies in respiratory medicine.

Key words: biomarker, club cells, club cell protein.

Conflict of interests. No conflict of interest was declared by the authors.

Funding. The publication was not sponsored.

© Shapovalova M.M. et al., 2023

For citation: Shapovalova M.M., Avdeev S.N., Budnevsky A.V., Tribuntceva L.V. Clinical significance of club cell protein CC16 in respiratory medicine. *Pul'monologiya*. 2023; 33 (3): 401–407 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-2786

Важнейшей целью ученых в современную эпоху доказательной медицины остается поиск как можно более ранних и специфичных признаков заболеваний человека. С 2001 г. по предложению Национального института здоровья США для обозначения таких признаков широко применяется понятие «биомаркер». Биомаркер (БМ) — это объективно измеряемый параметр, качественная или количественная характеристика которого свидетельствует о наличии или отсутствии определенного биологического состояния или процесса, заболевания, а также о характере ответа на фармакологическое воздействие [1]. Особое внимание ученых привлекают молекулярные БМ, изучением которых занимается медицинская биохимия при помощи омикс-технологий. Выявление БМ, специфичных для различных патологий, крайне важно в ранней диагностике, особенно заболеваний, инкурабельных на поздних стадиях. Не меньшее значение имеет использование БМ в фундаментальных исследованиях патогенеза болезней человека и для оценки эффективности и безопасности новых фармакологических препаратов [2]. БМ помогают понять причину, фенотип, наличие прогрессирования или регресса заболевания, прогноз в отношении исхода и степень эффективности терапии [3]. Внедрение в повседневную медицинскую практику молекулярных БМ — это путь к персонализированной медицине, цель которой — индивидуальный подход к лечению пациента, основанный на его БМ-профиле. Это позволит достичь максимального результата от эффективных для данного человека препаратов и избежать вредного воздействия потенциально неэффективной терапии [4].

Биомаркеры в респираторной медицине

Молекулярные БМ нашли широкое применение в респираторной медицине: для скрининга некоторых нозологий, стратификации рисков, диагностики и дифференциальной диагностики, мониторинга уровня контроля над течением заболевания и эффективности терапии, а также для идентификации фенотипов при определенных патологиях. Специфика заболеваний дыхательной системы позволяет использовать для поиска молекулярных БМ разнообразные биологические материалы (индуцированная мокрота, кровь, моча, бронхиальные смывы, полученные при бронхоальвеолярном лаваже, материалы трансбронхиальной и браш-биопсии, выдыхаемый воздух).

К настоящему времени в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) идентифицировано > 100 разнообразных молекул, и некоторые из них уже используются в качестве БМ [1]. Например, для диагностики оксидативного стресса измеряют концентрацию в КВВ перекиси водорода, монокислота, глутатиона. В исследованиях показано, что БМ плазмы, связанные с воспалением, — IL-8 (*interleukin 8*) и ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*, молекула клеточной адгезии, отражающая рекрутирование нейтрофилов в легкие) — являются независимыми предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с синдромом

острого повреждения легких [5]. При аспергиллезе легких положительный тест на галактоманнан, имеющий чувствительность 79 и 82 %, позволяет поставить диагноз и начать этиотропную терапию за несколько дней до получения результата микологического исследования. Для пневмоцистной пневмонии также определен высокоспецифичный молекулярный БМ β -D-глюкан, обладающий чувствительностью 100 % [1].

Проблема быстрой и точной диагностики особенно значима при воспалительных заболеваниях легких. При лечении пациентов с острой и хронической патологией бронхолегочной системы воспалительного характера постоянно приходится решать вопрос о необходимости этиотропной терапии антибиотиками еще до получения результатов микробиологических исследований, опираясь на клинические признаки и косвенные данные лабораторных и инструментальных методов исследований. Так, при пневмониях в качестве молекулярных БМ в настоящее время используются прокальцитонин и С-реактивный белок, в качестве кандидатных — обсуждаются копейтин, ингибитор активатора плазминогена-1, сурфактантные белки, растворимый триггерный рецептор миелоидных клеток 1-го типа и другие вещества [6, 7]. Универсальный маркер воспалительных заболеваний легких, который обладал бы высокими специфичностью и чувствительностью, обнаруживался бы в легкодоступном для забора биоматериале и давал бы возможность точной ранней диагностики, до сих пор не обнаружен [3]. Но одним из перспективных молекулярных БМ в респираторной медицине в настоящее время является секреторный глобулин SCGB1A1 (*secretoglobulin family 1A member 1*) булавовидных клеток, или белок CC16.

Булавовидные клетки

Булавовидные клетки — это выпуклые клетки с плотными цитоплазматическими гранулами, являющиеся основными секреторными клетками эпителия малых дыхательных путей человека [8]. Эти клетки выделяют белок CC16, также обозначаемый как SCGB1A1, CC10-kDa или утероглобин, относящийся к семейству секреторных глобулинов с противовоспалительными свойствами [9, 10]. Булавовидные клетки не имеют ресничек и не продуцируют слизь, в связи с этим они также известны как нереснитчатые клетки бронхиол. По данным гистологических и гистохимических исследований, в физиологических условиях булавовидные клетки составляют около 9 % всех эпителиальных клеток бронхиол, а при развитии той или иной патологии их количество возрастает до 15–44 % [10]. Булавовидные клетки участвуют в обезвреживании поллютантов и токсических веществ, попадающих в легкие с вдыхаемым воздухом, таких как фуран, ароматические углеводороды, нафталин и его производные, озон, компоненты табачного дыма, кумарины и многие другие. Именно эти клетки в настоящее время рассматриваются учеными как основные кандидаты на роль резидентных стволовых клеток воздухо-

носных путей [11]. Считается, что булавовидные клетки играют ключевую роль в обеспечении легочного гомеостаза и регуляции течения острых и хронических воспалительных процессов в бронхопульмональной системе [12, 13].

Белок булавовидных клеток, его структура и функции

Функция иммуномодулирования и регуляции воспаления булавовидных клеток обеспечивается посредством секретируемого ими белка CC16. Он относится к семейству секреторных глобулинов и обладает выраженными противовоспалительными, а также антиаллергическими и противоопухолевыми свойствами. В большом количестве CC16 обнаруживается в слизистой дыхательного тракта, в гораздо меньшем — в щитовидной и предстательной железах, эпифизе, эндометрии беременной матки. В легких белок булавовидных клеток преобладает над остальными протеинами внеклеточной жидкости [14]. С помощью рентгеноструктурного анализа установлено, что CC16 имеет четвертичную структуру в виде гомодимерного белка с 2 субъединицами по 70 аминокислот, соединенными 2 дисульфидными мостиками. Синтезируется он в виде предшественника, состоящего из 91 аминокислоты, с последующим отщеплением сигнального пептида. В центре глобулы находится большая гидрофобная полость, где происходит взаимодействие белка с некоторыми гидрофобными молекулами, например прогестероном или ретиноидами.

Иммунорегуляторная функция белка булавовидных клеток обеспечивается путем нескольких точек воздействия. CC16 ингибирует циклооксигеназу-2, таким образом, снижая продукцию провоспалительных простагландинов. Также посредством включения рецепторного механизма Slit2-Robo1 он участвует в ограничении миграции эозинофилов, нейтрофилов и моноцитов в очаг воспаления [15]. Белок булавовидных клеток подавляет синтез эйкозаноидов и хемотаксис нейтрофилов через ингибирующее воздействие на секретируемую фосфолипазу A2, а также напрямую связывает простагландины и ионы кальция, что также снижает интенсивность воспалительного процесса.

В исследованиях, посвященных изучению роли секреторного белка булавовидных клеток, показано его активное ингибирующее влияние на процессы туморогенеза: концентрация CC16 в тканях и опухолевый рост обратно пропорциональны. При повышении экспрессии гена этого белка повышается противоопухолевый потенциал ткани, подавляются инвазивные свойства опухолевых клеток [16].

Клиническое значение белка булавовидных клеток

С учетом широкой вовлеченности булавовидных клеток и продуцируемого ими секреторного глобулина во многие физиологические и патологические процессы в бронхолегочной системе, сделано предположение о том, что CC16 может быть хорошим маркером для

оценки состояния органов дыхания в норме и при различных заболеваниях [10].

Исследователями из Франкфуртского университета имени Иоганна Вольфганга Гете сообщается о результатах измерения концентрации белка булавовидных клеток в сыворотке крови у пациентов с множественной травмой. Уровень CC16 быстро возрастал сразу после травмы и являлся надежным предиктором развития у таких пациентов вторичной легочной недостаточности [17].

Японскими учеными была исследована взаимосвязь между уровнем белка булавовидных клеток и функциональным состоянием легких у некурящих пациентов с пневмокониозом ($n = 31$) и обнаружена положительная корреляция между уменьшением концентрации CC16 и снижением жизненной емкости легких. На основании полученных результатов сделан вывод, что сниженный уровень белка булавовидных клеток у больных пневмокониозом может служить маркером прогрессирования фиброза легких [18].

Многоцентровое обсервационное исследование, проведенное в Научно-исследовательском институте общей реаниматологии имени В.А.Неговского, ставило целью оценку диагностической ценности протеина булавовидных клеток в качестве молекулярного БМ при остром респираторном дистресс-синдроме взрослых (ОРДС) и нозокомиальной пневмонии. Достоверных различий концентрации CC16 в плазме крови у больных с ОРДС и здоровых людей не выявлено, при этом сделан вывод о неинформативности данного показателя в качестве индикатора развития ОРДС у взрослых пациентов. У больных с нозокомиальной пневмонией зарегистрированы достоверно более низкие уровни протеина булавовидных клеток в плазме крови по сравнению с пациентами, не страдающими пневмонией. Сообщается также о высокой информативности уровня CC16 в плазме крови в отношении диагностики внутрибольничной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* [6].

Феномен бронхиолизации — образования эктопических очагов эпителия малых дыхательных путей в альвеолах при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ), по мнению исследователей, играет важнейшую роль в быстром прогрессировании фиброза у пациентов с ИЛФ. Группой ученых из США исследовано значение в этом процессе булавовидных клеток и секретируемого ими белка CC16 [19]. Накопленные в предшествующих исследованиях данные о том, что при ИЛФ SCGB1A1 значительно повышается как в сыворотке, так и в бронхиальных смывах, позволили выдвинуть предположение, что булавовидные клетки вовлечены в патогенез этого заболевания [20]. При оценке транскриптома одиночных клеток, полученных от здоровых доноров и пациентов с ИЛФ, были идентифицированы две субпопуляции булавовидных клеток: субпопуляция SCGB3A2 и субпопуляция с высокой экспрессией MUC5B — известным генетическим фактором риска, ассоциированным с ИЛФ [21]. У пациентов с ИЛФ выявлено преобладание субпопуляции SCGB1A1. Кроме того, обнаружено, что булавовидные клетки этой субпопуляции выделяют

ряд хемоаттрактивных цитокинов, включая хемоаттрактанты нейтрофилов CXCL1, 6, 8 и возможный хемоаттрактант Т-лимфоцитов и моноцитов CX3CL1. Полученные данные позволяют предположить, что булавовидные клетки субпопуляции SCGB1A1 способны взаимодействовать с иммунными клетками. Также сделан вывод, что транскриптомный анализ дает возможность обнаружить клеточную и молекулярную гетерогенность булавовидных клеток, что может дать новые знания об их роли в патогенезе ИЛФ [19, 22].

В отличие от ИЛФ, при обструктивной патологии легких обнаруживается снижение содержания CC16 как в плазме крови, так и в бронхиальном секрете, что было показано в нескольких исследованиях у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмой (БА).

В исследовании ученых Университета Аризоны, посвященном взаимосвязи содержания протеина булавовидных клеток и развития ХОБЛ и основанном на предыдущих эпидемиологических данных о снижении уровня CC16 в сыворотке и бронхиальных смывах у курильщиков и пациентов с ХОБЛ, были изучены тканевые уровни этого белка у пациентов с подтвержденным диагнозом ХОБЛ. В результате обнаружено прогрессивное снижение экспрессии протеина булавовидных клеток в эпителии больных, соответствующее тяжести течения заболевания, вплоть до практически полного его отсутствия [23].

Учеными США совместно с итальянскими коллегами проведено исследование по количественному определению CC16 в 3 группах: пациентов с ХОБЛ, курящих пациентов без ХОБЛ и некурящих пациентов, не страдающих ХОБЛ. В рамках этой работы также изучалась роль протеина CC16 в развитии у мышей ХОБЛ, индуцированной табачным дымом. Результаты исследования показали, что у курящих пациентов с ХОБЛ уровень секреторного глобулина булавовидных клеток снижен тем сильнее, чем тяжелее протекает заболевание. При экспозиции мышей дикого типа и мышей, нокаутированных по белку CC16, табачным дымом у последних формировались более выраженные эмфизематозные изменения и ремоделирование бронхиального дерева, легочное воспаление и апоптоз альвеолярных клеток. Эти изменения были ассоциированы с ростом нуклеарного транскрипционного фактора κ B (*nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B-cells* – NF- κ B) и были обратимы при аденовирус-опосредованной гиперэкспрессии CC16. На основе полученных данных сделано заключение, что протеин булавовидных клеток при воздействии компонентов табачного дыма проявляет протективные свойства, уменьшая активацию NF- κ B. Недостаточная секреция CC16 в бронхах, индуцированная длительной экспозицией табачного дыма, способствует усилению повреждающего действия компонентов дыма и воспаления и, вероятно, является одним из звеньев патогенеза ХОБЛ [24, 25].

Результаты этого исследования соотносятся с данными, изложенными в рекомендациях Глобальной инициативы по ХОБЛ (*Global Initiative for Chronic Ob-*

structive Lung Disease – GOLD). Согласно им, ведущее место в патогенезе ХОБЛ занимает оксидативный стресс как ответ на проникновение в дыхательные пути табачного дыма и других воздушных загрязнителей, что подтверждается наличием в КВВ пациентов с ХОБЛ БМ оксидативного стресса – перекиси водорода и 8-изопростана [26]. А в условиях оксидативного стресса возрастает активность NF- κ B [27], в т. ч. при ХОБЛ [28]. Этому есть и другие подтверждения.

Так, учеными Медицинского университета Шанси (Тайвань) проведено исследование эффективности терапии рекомбинантным CC16 (*recombinant* CC16 – rCC16) на мышинных моделях ХОБЛ, индуцированной табачным дымом. За основу было взято предположение, что белок булавовидных клеток способен модулировать активность NF- κ B. Результаты работы убедительно продемонстрировали, что rCC16 действительно оказывает терапевтическое воздействие на патологические процессы при ХОБЛ через ингибирование провоспалительного пути, связанного с NF- κ B [29].

Не менее интересны данные исследований, посвященных роли CC16 при БА. В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что у пациентов с БА определяется значимое снижение уровня SCGB1A1 в сыворотке крови, бронхиальных смывах и моче по сравнению со здоровыми лицами [30, 31]. Описан генетический полиморфизм A38G (*rs3741240*) гена секреторного глобулина SCGB1A1, который является потенциальным фактором риска как развития БА, так и тяжелого ее течения [32, 33].

Целью работы исследователей из Университета Аризоны было определение, может ли низкий уровень протеина CC16 служить БМ патологии дыхательных путей. Для этого были взяты участники другого, очень крупного когортного исследования *Tucson Children's Respiratory Study*, включенные в него сразу после рождения (1980). К моменту начала исследования учеными Университета Аризоны возраст пациентов составлял 32 года. По результатам работы показано, что у пациентов, у которых уровень CC16 в сыворотке крови составлял $< 1/3$ от нормы, установлено тяжелое нарушение дыхательной функции и значительное повышение чувствительности дыхательных путей к метахолину по сравнению с таковыми данными, полученными в возрасте 11 лет. Это позволило сделать выводы, что низкий уровень белка CC16 не только является надежным БМ патологии дыхательных путей, но и характерен для быстро прогрессирующего течения при обструктивных патологиях легких [34].

Заключение

Основываясь на данных отечественных и зарубежных исследований, можно заключить, что булавовидные клетки и их секреторный глобулин SCGB1A1 играют немаловажную роль в физиологических и патологических процессах в дыхательных путях. Это дает возможность не только использовать протеин булавовидных клеток в качестве молекулярного биомаркера для диагностики и мониторинга течения некоторых за-

болеваний бронхолегочной системы, индивидуальной оценки эффективности терапии у каждого пациента, но и рассматривать его как основу для разработки новых терапевтических направлений в респираторной медицине.

Литература

- Чучалин А. Г., Биологические маркеры при респираторных заболеваниях. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (3): 4–13. Доступно на: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31429>.
- Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А. Биомаркеры в медицине: поиск, выбор, изучение и валидация. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62 (1): 52–59. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-v-medsine-poisk-vybor-izuchenie-i-validatsiya?ysclid=l834ij5i3d329990941>
- Будневский А.В., Овсянников Е.С., Чернов А.В., Дробышева Е.С. Диагностическое значение биомаркеров системного воспаления при хронической обструктивной болезни легких. *Клиническая медицина*. 2014; 92 (9): 16–21. Доступно на: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskoe-znachenie-biomarkero-v-sistem-nogo-vo-spaleniya-pri-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih>
- Dobler C.C. Biomarkers in respiratory diseases. *Breathe (Sheff.)*. 2019; 15 (4): 265–266. DOI: 10.1183/20734735.0329-2019.
- Kewal K. Jain. Biomarkers of pulmonary diseases. In: *The Handbook of Biomarkers*. Humana Press; 2017: 673–688. DOI: 10.1007/978-1-4939-7431-3.
- Мороз В.В., Голубев А.М., Кузовлев А.Н. и др. Белок булавовидных клеток (club cell protein) — новый диагностический кандидатный молекулярный биомаркер при нозокомиальной пневмонии. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (6): 6–14. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-6-6-14.
- Бобылев А.А., Рачина С.А., Авдеев С.Н., Младов В.В. Перспективы применения биомаркеров для диагностики внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27 (3): 16–25. Доступно на: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-3/perspektivy-primeneniya-biomarkero-v-dlya-diagnostiki-vnebolnichnoy-pnevmonii-na-fone-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatocnosti>
- Zuo W.L., Shenoy S.A., Li S. et al. Ontogeny and biology of human small airway epithelial club cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018; 198 (11): 1375–1388. DOI: 10.1164/rccm.201710-2107OC.
- Tokita E., Tanabe T., Asano K. et al. Club cell 10-kDa protein attenuates airway mucus hypersecretion and inflammation. *Eur. Respir. J*. 2014; 44 (4): 1002–1010. DOI: 10.1183/09031936.00080913.
- Rokicki W., Rokicki M., Wojtacha J., Dzeljijli A. The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2016; 13 (1): 26–30. DOI: 10.5114/kitp.2016.58961.
- Reynolds S.D., Malkinson A.M. Clara cell: progenitor for the bronchiolar epithelium. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2010; 42 (1): 1–4. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.09.002.
- Weiss D.J. Concise review: current status of stem cells and regenerative medicine in lung biology and diseases. *Stem Cells*. 2014; 32 (1): 16–25. DOI: 10.1002/stem.1506.
- Roth F.D., Quintar A.A., Lleimgruber C. et al. Restoration of the normal Clara cell phenotype after chronic allergic inflammation. *Int. J. Exp. Pathol*. 2013; 94 (6): 399–411. DOI: 10.1111/iep.12041.
- Малая Н.К., Каладзе Н.Н., Малый К.Д. Противовоспалительный фактор слизистых — секретоглобин SCGB1A1. *Пульмонология*. 2015; 25 (4): 492–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-492-496.
- Ye B.Q., Geng Z.H., Ma L. et al. Slit2 regulates attractive eosinophil and repulsive neutrophil chemotaxis through differential srGAP1 expression during lung inflammation. *J. Immunology*. 2010; 185 (10): 6294–6305. DOI: 10.4049/jimmunol.1001648.
- Kundu G.C., Zhang Z., Mantile Selvaggi G. et al. Uteroglobin binding proteins: regulation of cellular motility and invasion in normal and cancer cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2000; 923: 234–248. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05533.x
- Wutzler S., Backhaus L., Henrich D. et al. Clara cell protein 16: a biomarker for detecting secondary respiratory complications in patients with multiple injuries. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73 (4): 838–842. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825ac394.
- Kotani K., Kawabata I., Mu H. et al. Urinary protein 1/Clara cell 16 concentrations and lung functions in male subjects with pneumoconiosis. *Ann. Clin. Biochem*. 2007; 44 (Pt 6): 560–562. DOI: 10.1258/000456307782268110.
- Zuo W.L., Rostami M.R., LeBlanc M. et al. Dysregulation of club cell biology in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2020; 15 (9): e0237529. DOI: 10.1371/journal.pone.0237529.
- Buendia-Roldan I., Ruiz V., Sierra P. et al. Increased expression of CC16 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2016; 11 (12): e0168552. DOI: 10.1371/journal.pone.0168552.
- Seibold M.A., Wise A.L., Speer M.C. et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 2011; 364 (16): 1503–1512. DOI: 10.1056/NEJMoa1013660.
- Habermann A.C., Gutierrez A.J., Bui L.T. et al. Single-cell RNA-sequencing reveals profibrotic roles of distinct epithelial and mesenchymal lineages in pulmonary fibrosis. *Sci. Adv*. 2020; 6 (28): eaba1972. DOI: 10.1126/sciadv.aba1972.
- Lauch-Contreras M.E., Polverino F., Gupta K. et al. Protective role for club cell secretory protein-16 (CC16) in the development of COPD. *Eur. Respir. J*. 2015; 45 (6): 1544–1556. DOI: 10.1183/09031936.00134214.
- Lauch-Contreras M.E., Polverino F., Tesfaigzi Y. et al. Club cell protein 16 (CC16) augmentation: a potential disease-modifying approach for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Expert Opin. Ther. Targets*. 2016; 20 (7): 869–883. DOI: 10.1517/14728222.2016.1139084.
- Zhu L., Di P.Y., Wu R. et al. Repression of CC16 by cigarette smoke (CS) exposure. *PLoS One*. 2015; 10 (1): e0116159. DOI: 10.1371/journal.pone.0116159.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
- Lingappan K. NF- κ B in oxidative stress. *Curr. Opin. Toxicol*. 2018; 7: 81–86. DOI: 10.1016/j.cotox.2017.11.002.
- Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
- Pang M., Liu H.Y., Li T. et al. Recombinant club cell protein 16 (CC16) ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation in a murine disease model of COPD. *Mol. Med. Rep*. 2018; 18 (2): 2198–2206. DOI: 10.3892/mmr.2018.9216.
- Guerra S., Vasquez M.M., Spangenberg A. et al. Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 138 (3): 932–934.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.047.
- Zhu L., An L., Ran D. et al. The club cell marker SCGB1A1 Downstream of FOXA2 is reduced in asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2019; 60 (6): 695–704. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0199OC.
- Taniguchi N., Konno S., Hattori T. et al. The CC16 A38G polymorphism is associated with asymptomatic airway hyper-responsiveness and development of late-onset asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111 (5): 376–381.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2013.08.005.
- Малая Н.К., Каладзе Н.Н., Малый К.Д. Генетический полиморфизм секретоглобина SCGB1A1 и его роль в развитии бронхиальной астмы у детей. *Вестник физиотерапии и курортологии*. 2015; 21 (4): 37–41. Доступно на: <http://ma.cfuv.ru/docs/236843/%D0%A2%D0%BE%D0%BC%2021%20%E2%84%964%202015.pdf>
- Zhai J., Insel M., Addison K.J. et al. Club cell secretory protein deficiency leads to altered lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 199 (3): 302–312. DOI: 10.1164/rccm.201807-1345OC.

Поступила 04.10.21
Принята к печати 04.10.22

References

- Chuchalin A. G. [Biological markers of respiratory diseases]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2014; 86 (3): 4–13. Available at: <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31429> (in Russian).
- Don E.S., Tarasov A.V., Epshteyn O.I., Tarasov S.A. [The biomarkers in medicine: Search, choice, study and validation]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017; 62 (1): 52–59. Available at: <https://>

- cyberleninka.ru/article/n/biomarkery-v-meditisine-poisk-vybor-izuchenie-i-validatsiya?ysclid=1834ij5i3d329990941 (in Russian).
3. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Chernov A.V., Drobysheva E.S. [Diagnostic value of biomarkers of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease]. *Klinicheskaya meditsina*. 2014; 92 (9): 16–21. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnosticheskoe-znachenie-biomarkerov-sistemnogo-vospaleniya-pri-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih> (in Russian).
 4. Dobler C.C. Biomarkers in respiratory diseases. *Breathe (Sheff.)*. 2019; 15 (4): 265–266. DOI: 10.1183/20734735.0329-2019.
 5. Kewal K. Jain. Biomarkers of pulmonary diseases. In: *The Handbook of Biomarkers*. Humana Press; 2017: 673–688. DOI: 10.1007/978-1-4939-7431-3.
 6. Moroz V.V., Golubev A.M., Kuzovlev A.N. et al. [Clara cell protein (club cell protein) is a new diagnostic candidate molecular biomarker in nosocomial pneumonia]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2014; 10 (6): 6–14. DOI: 10.15360/1813-9779-2014-6-6-14 (in Russian).
 7. Bobylev A.A., Rachina S.A., Avdeev S.N., Mladov V.V. [Prospects for the use of biomarkers for the diagnosis of community-acquired pneumonia against the background of chronic heart failure]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2018; 27 (3): 16–25. Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2018-3/perspektivy-primeneniya-biomarkerov-dlya-diagnostiki-vnebolnichnoj-pnevmonii-na-fone-hronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti> (in Russian).
 8. Zuo W.L., Shenoy S.A., Li S. et al. Ontogeny and biology of human small airway epithelial club cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2018; 198 (11): 1375–1388. DOI: 10.1164/rccm.201710-2107OC.
 9. Tokita E., Tanabe T., Asano K. et al. Club cell 10-kDa protein attenuates airway mucus hypersecretion and inflammation. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (4): 1002–1010. DOI: 10.1183/09031936.00080913.
 10. Rokicki W., Rokicki M., Wojtacha J., Dzeljilji A. The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. *Kardiochir Torakochirurgia Pol*. 2016; 13 (1): 26–30. DOI: 10.5114/kitp.2016.58961.
 11. Reynolds S.D., Malkinson A.M. Clara cell: progenitor for the bronchiolar epithelium. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2010; 42 (1): 1–4. DOI: 10.1016/j.biocel.2009.09.002.
 12. Weiss D.J. Concise review: current status of stem cells and regenerative medicine in lung biology and diseases. *Stem Cells*. 2014; 32 (1): 16–25. DOI: 10.1002/stem.1506.
 13. Roth F.D., Quintar A.A., Lleimgruber C. et al. Restoration of the normal Clara cell phenotype after chronic allergic inflammation. *Int. J. Exp. Pathol*. 2013; 94 (6): 399–411. DOI: 10.1111/iep.12041.
 14. Malaya N.K., Kaladze N.N., Malyy K.D. [Mucosal antiinflammatory factor secretoglobulin SCGB1A1]. *Pul'monologiya*. 2015; 25 (4): 492–496. DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-492-496 (in Russian).
 15. Ye B.Q., Geng Z.H., Ma L. et al. Slit2 regulates attractive eosinophil and repulsive neutrophil chemotaxis through differential sGAP1 expression during lung inflammation. *J. Immunology*. 2010; 185 (10): 6294–6305. DOI: 10.4049/jimmunol.1001648.
 16. Kundu G.C., Zhang Z., Mantile Selvaggi G. et al. Uteroglobin binding proteins: regulation of cellular motility and invasion in normal and cancer cells. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2000; 923: 234–248. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05533.x
 17. Wutzler S., Backhaus L., Henrich D. et al. Clara cell protein 16: a biomarker for detecting secondary respiratory complications in patients with multiple injuries. *J. Trauma Acute Care Surg*. 2012; 73 (4): 838–842. DOI: 10.1097/TA.0b013e31825ac394.
 18. Kotani K., Kawabata I., Mu H. et al. Urinary protein 1/Clara cell 16 concentrations and lung functions in male subjects with pneumoconiosis. *Ann. Clin. Biochem*. 2007; 44 (Pt 6): 560–562. DOI: 10.1258/000456307782268110.
 19. Zuo W.L., Rostami M.R., LeBlanc M. et al. Dysregulation of club cell biology in idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2020; 15 (9): e0237529. DOI: 10.1371/journal.pone.0237529.
 20. Buendia-Roldan I., Ruiz V., Sierra P. et al. Increased expression of CC16 in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2016; 11 (12): e0168552. DOI: 10.1371/journal.pone.0168552.
 21. Seibold M.A., Wise A.L., Speer M.C. et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N. Engl. J. Med*. 2011; 364 (16): 1503–1512. DOI: 10.1056/NEJMoa1013660.
 22. Habermann A.C., Gutierrez A.J., Bui L.T. et al. Single-cell RNA-sequencing reveals profibrotic roles of distinct epithelial and mesenchymal lineages in pulmonary fibrosis. *Sci. Adv*. 2020; 6 (28): eaba1972. DOI: 10.1126/sciadv.aba1972.
 23. Lauch-Contreras M.E., Polverino F., Gupta K. et al. Protective role for club cell secretory protein-16 (CC16) in the development of COPD. *Eur. Respir. J.* 2015; 45 (6): 1544–1556. DOI: 10.1183/09031936.00134214.
 24. Lauch-Contreras M.E., Polverino F., Tesfagzi Y. et al. Club cell protein 16 (CC16) augmentation: a potential disease-modifying approach for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Expert Opin. Ther. Targets*. 2016; 20 (7): 869–883. DOI: 10.1517/14728222.2016.1139084.
 25. Zhu L., Di P.Y., Wu R. et al. Repression of CC16 by cigarette smoke (CS) exposure. *PLoS One*. 2015; 10 (1): e0116159. DOI: 10.1371/journal.pone.0116159.
 26. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020 Report. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2019/12/GOLD-2020-FINAL-ver1.2-03Dec19_WMV.pdf
 27. Lingappan K. NF- κ B in oxidative stress. *Curr. Opin. Toxicol*. 2018; 7: 81–86. DOI: 10.1016/j.cotox.2017.11.002.
 28. Barnes P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 138 (1): 16–27. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.05.011.
 29. Pang M., Liu H.Y., Li T. et al. Recombinant club cell protein 16 (CC16) ameliorates cigarette smoke-induced lung inflammation in a murine disease model of COPD. *Mol. Med. Rep*. 2018; 18 (2): 2198–2206. DOI: 10.3892/mmr.2018.9216.
 30. Guerra S., Vasquez M.M., Spangenberg A. et al. Club cell secretory protein in serum and bronchoalveolar lavage of patients with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2016; 138 (3): 932–934.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.03.047.
 31. Zhu L., An L., Ran D. et al. The club cell marker SCGB1A1 Downstream of FOXA2 is reduced in asthma. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol*. 2019; 60 (6): 695–704. DOI: 10.1165/rcmb.2018-0199OC.
 32. Taniguchi N., Konno S., Hattori T. et al. The CC16 A38G polymorphism is associated with asymptomatic airway hyper-responsiveness and development of late-onset asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111 (5): 376–381.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2013.08.005.
 33. Malaya N.K., Kaladze N.N., Malyy K.D. [Genetic polymorphism of SCGB1A1 secretoglobulin and its role in the development of bronchial asthma in children]. *Vestnik fizioterapii i kurortologii*. 2015; 21 (4): 37–41. Available at: <http://ma.cfuv.ru/docs/236843/%D0%A2%D0%BE%D0%BC%2021%20%E2%84%964%202015.pdf> (in Russian).
 34. Zhai J., Insel M., Addison K.J. et al. Club cell secretory protein deficiency leads to altered lung function. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2019; 199 (3): 302–312. DOI: 10.1164/rccm.201807-1345OC.

Received: October 4, 2021

Accepted for publication: October 4, 2022

Информация об авторах / Authors Information

Шаповалова Марина Михайловна — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: rishka79@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9252-7093>)

Marina M. Shapovalova, Candidate of Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, State Budgetary Institution of Higher Professional Education "Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko", Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: rishka79@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9252-7093>)

Авдеев Сергей Николаевич — д. м. н., профессор, академик Российской академии наук, заведующий кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В.Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); тел.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-код: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Sergey N. Avdeev, Doctor of Medicine, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pulmonology, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); tel.: (495) 708-35-76; e-mail: serg_avdeev@list.ru (SPIN-code: 1645-5524; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

Будневский Андрей Валериевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федера-

ции; тел.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000211712746>)

Andrey V. Budnevsky, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy, State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko”, Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (473) 263-81-30; e-mail: budnev@list.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000000211712746>)

Трибунцева Людмила Васильевна — к. м. н., доцент, заведующая кафедрой терапевтических дисциплин Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н.Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (473) 255-58-76; e-mail: tribunzewa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3617-8578>)

Ludmila V. Tribuntceva, Candidate of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Therapeutic Disciplines, Additional Professional Education Institute, State Budgetary Institution of Higher Professional Education “Voronezh State Medical University named after N.N.Burdenko”, Ministry of Public Health of the Russian Federation; tel.: (473) 255-58-76; e-mail: tribunzewa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3617-8578>)

Участие авторов

Шаповалова М.М. — сбор и обработка материала, написание текста

Авдеев С.Н. — концепция и дизайн исследования

Будневский А.В. — редактирование текста

Трибунцева Л.В. — сбор и обработка материала.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Shapovalova M.M. — collection and processing of the material, writing the text

Avdeev S.N. — study concept and design

Budnevsky A.V. — text editing

Tribuntseva L.V. — collection and processing of the material

All authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the text, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.