

ГЛАВА 2. ЭПИТЕЛИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ И ОБРАЗОВАНИЕ СЕКРЕТА

Т.Н. Молостова

CHAPTER 2. AIRWAY EPITHELIUM AND PRODUCTION OF THE SECRETIONS

Tatiana N. Molostova

Эпителиальные ткани – древнейшие гистологические структуры, которые в фило- и онтогенезе возникают первыми. Они покрывают внешние и внутренние поверхности тела, полостей, органов и сосудов, а также формируют железы. Различают 2 главных типа таких тканей: поверхностные (покровные и выстилающие) и железистые. Эпителий дыхательных путей покрывает всю поверхность респираторного тракта и формирует железы, вырабатывающие секрет [1, 2].

Источник развития эпителиальной части воздухоносных путей (начиная с гортани) и респираторных отделов легких – стволовые клетки вентральной поверхности глоточного отдела передней кишки. Отделы дыхательной системы закладываются на 3–4-й нед. эмбриогенеза последовательно друг за другом путем роста и ветвления исходного выроста первичной глотки [1, 2]. Последующий морфогенез и альвеоляризация приводят к тому, что зрелые легкие содержат > 300 млн альвеол [3–5].

Строение и функции эпителия дыхательных путей

Покровный эпителий дыхательных путей

Покровный эпителий – это пласт эпителиоцитов, вплотную прилегающих друг к другу и тесно связанных между собой. Дыхательные пути покрывает многорядный мерцательный эпителий, строение которого представлено на рис. 1.

Эпителий располагается на **базальной мембране**, толщина которой составляет 0,01–1,00 мкм. Она отделяет эпителий от подлежащей ткани – рыхлой и волокнистой соединительной. Причем часть компонентов базальной мембраны синтезируется самими эпителиальными клетками, а другая часть – клетками подлежащей соединительной ткани. Базальная мембрана представляет собой соединение фибриллярных структур и аморфного вещества, состоящего из протеогликанов, гликопротеинов и гликозамингликанов [1, 6]. Гликопротеины – фибронектин и ламинин – выполняют функцию адгезивного субстрата, с помощью которого к мембране прикрепляются эпителиоциты. Кроме того, гликопротеины индуцируют пролиферацию и дифференцировку эпители-

оцитов при регенерации эпителия. Протеогликаны и гликозаминогликаны создают упругость мембраны и характерный для нее отрицательный заряд, от которого зависит ее избирательная проницаемость для электролитов и способность накапливать в условиях патологии токсины, сосудоактивные амины и комплексы из антигенов и антител [2, 6]. Покровный

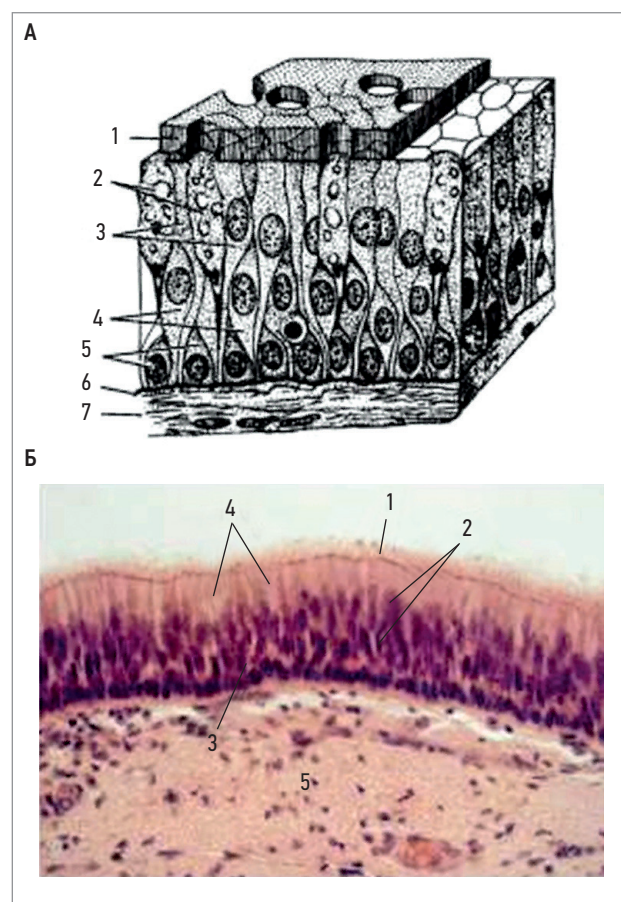


Рис. 1. Строение многорядного столбчатого реснитчатого эпителия: А – схематическое изображение; Б – микрофотография (по Афанасьеву Ю.И. и др., 2012 [2])

Примечание: на рис. 1А цифрами обозначены мерцательные реснички – 1, бокаловидные клетки – 2, реснитчатые клетки – 3, вставочные клетки – 4, базальные клетки – 5, базальная мембрана – 6, соединительная ткань – 7; на рис. 1Б цифрами обозначены реснички – 1, верхний и средний ряды ядер (ядра реснитчатых и длинных вставочных клеток соответственно) – 2, нижний ряд ядер (ядра базальных клеток) – 3, бокаловидные клетки – 4, соединительная ткань – 5.

эпителий не имеет сосудов, питание эпителиоцитов осуществляется методом диффузии через базальную мембрану.

Для эпителия дыхательных путей характерна полярность: эпителиальные клетки имеют базальный отдел, обращенный к базальной мембране, и апикальный или верхушечный отдел. Эти 2 отдела различаются строением. Реснитчатые и каемчатые клетки в верхушечном отделе имеют реснички и микроворсинки [7].

Микроворсинки представляют собой цилиндрические пальцеобразные выросты цитоплазмы эпителиальных клеток, покрытые плазмолеммой. Размер микроворсинок составляет 100 нм. Их форма и положение поддерживаются благодаря наличию, как и в других областях цитоплазмы, цитоскелета, представленного микрофиламентами – нитями из белка актина, расположенными вдоль оси микроворсинки. При световой микроскопии микроворсинки сливаются в непрерывную и узкую оксифильную каемку на апикальной поверхности клеток, которая называется щеточной, а клетки – каемчатыми [1, 6, 8].

Реснички – это тоже выросты цитоплазмы эпителиальных клеток, покрытые плазмолеммой. В отличие от микроворсинок, они вдвое толще по диаметру – 200 нм и образованы не микрофиламентами, а микротрубочками, которые придают ресничкам способность к волнообразным движениям, что вызывает перемещение окружающей их жидкости в определенном направлении [1, 6, 8]. Реснички хорошо различимы даже под световым микроскопом (рис. 1).

Эпителиальные клетки, выстилающие просвет дыхательных путей, имеют разную форму и размер, поэтому их ядра лежат на 3 разных уровнях эпителиального пласта: в верхнем ряду – ядра реснитчатых клеток, в нижнем – ядра базальных клеток, а в среднем – ядра вставочных, бокаловидных и эндокринных клеток (рис. 1). Реснички расположены на апикальной поверхности клеток, образующих поверхностный ряд ядер и обращены к просвету дыхательных путей. Такая организация складывается потому, что в данном эпителии присутствуют клетки нескольких видов [2, 6].

Клеточный состав эпителия трахеобронхиального дерева (рис. 2) представлен следующими основными клетками.

1. **Реснитчатые эпителиоциты** – высокие, столбчатой (призматической) формы, сохраняют связь с базальной мембраной с помощью узкой ножки. На апикальной поверхности каждой такой клетки находится до 250 ресничек длиной 3–5 мкм. Реснички мерцают в направлении, противоположном вдыхаемому воздуху, наиболее интенсивно при оптимальной температуре (18–33 °С) и в слабощелочной среде. Мерцание ресничек (до 250/мин) обеспечивает выведение слизи с осевшими на ней пылевыми частицами вдыхаемого воздуха и микробами (мукоцилиарный транспорт). Эти клетки имеют разнообразные рецепторы: адренорецепторы, хо-

линорецепторы, глюкокортикоидные рецепторы, рецепторы гистамина, аденозина и др. Реснитчатые клетки составляют ведущий клеточный дифферон и определяют название всего эпителиального пласта. Их высота снижается с уменьшением просвета воздухоносных путей [7].

2. **Бокаловидные клетки (мукоциты, экзокриноциты)** – крупные, со светлой цитоплазмой, заполненной слизистым секретом. Находятся между реснитчатыми клетками и относятся к железистому эпителию. Секретируют на поверхность эпителия слизь (муцины), которая примешивается к секрету желез подслизистой основы, увлажняет поверхность эпителиального пласта и защищает его от механического, инфекционного и другого воздействия. Слизь содержит иммуноглобулины (Ig), выделяемые плазматическими клетками, которые находятся в собственной пластинке слизистой оболочки [7, 9].

3. **Базальные эпителиоциты, или короткие вставочные клетки**, – это стволовые клетки овальной или треугольной формы, располагающиеся на базальной мембране в глубине эпителиального пласта и сохранившие способность к митотическому делению и дифференциации в другие клетки, благодаря чему участвуют в физиологической и репаративной регенерации эпителия. По мере их специализации в цитоплазме появляются тонофибриллы и гликоген, увеличивается количество органелл [1, 2, 7].

4. **Длинные вставочные клетки** (на рис. 2 не представлены) – переходные, находящиеся на стадии дифференцировки в реснитчатые или бокаловидные клетки [10].

В состав эпителия дыхательных путей также входят другие типы клеток (рис. 2).

1. **Эндокриноциты** – немногочисленные клетки, их $\approx 0,1\%$. Они представлены несколькими типами (E, C, D, P), располагаются поодиночке, находятся в эпителии от трахеи до мелких бронхов. Имеют пирамидальную форму, округлое ядро и содержат в цитоплазме мелкие гранулы с кальцитонином, норадреналином, серотонином и другими веществами, влияющими на тонус гладкомышечной ткани воздухоносных путей. Под воздействием поступающих нервных импульсов эндокриноциты выделяют пептидные гормоны и биогенные амины с бронходилатирующим или бронхоконстрикторным действием и влияют на просвет бронхов, тем самым участвуя в регуляции объема вентилируемого воздуха [7, 11].

2. **M-клетки (безреснитчатые эпителиоциты)** в апикальных частях содержат скопления гранул гликогена, митохондрии и секретоподобные гранулы, постоянно присутствуют в эпителии и передают лимфоцитам информацию об антигенах [6, 7].

3. **Клетки Лангерганса (дендритные, антигенпрезентирующие клетки)**, не показанные на рис. 2, – это разновидность макрофагов (образуются из моноцитов). Они также представляют антигены лимфоцитам. Чаще встречаются в верхних воздухоносных путях и трахее, где захватывают антигены, вызыва-

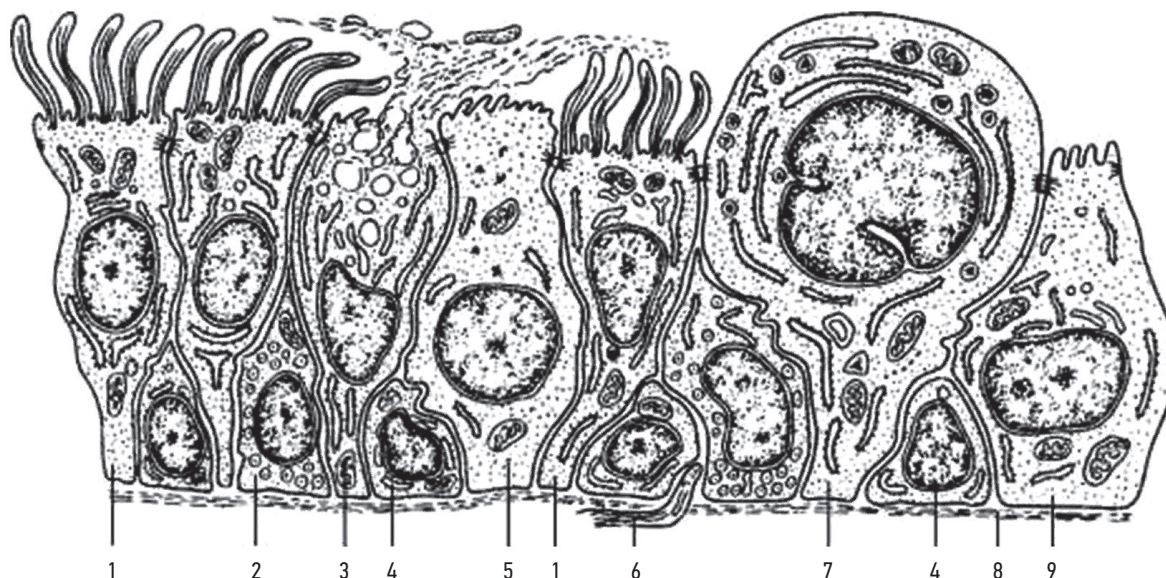


Рис. 2. Клеточный состав эпителия трахеобронхиального дерева (по Кузнецову С.Л. и др., 2002 [10])

Примечание: 1 – реснитчатые эпителиоциты; 2 – эндокриноциты; 3 – бокаловидные экзокриноциты; 4 – базальные (камбиальные или короткие вставочные) клетки; 5 – М-клетки; 6 – нервное волокно; 7 – клетки Клара; 8 – базальная мембрана; 9 – щеточные (каемчатые, хемочувствительные) клетки.

ющие аллергические реакции. Данные клетки имеют рецепторы Fc-фрагмента IgG, C3-комплемента. Они вырабатывают цитокины, интерлейкины (IL), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), стимулируют Т-лимфоциты и морфологически сходны с клетками Лангерганса, принадлежащими эпидермису: имеют отростчатую форму с многочисленными отростками, проникающими между другими эпителиальными клетками, и дольчатое ядро; содержат в цитоплазме специфические пластинчатые гранулы в виде теннисной ракетки (гранулы Бирбека) [7, 12].

4. *Микроворсинчатые (щеточные, каемчатые) эпителиоциты* снабжены на апикальной поверхности микроворсинками, располагаются в дистальном отделе воздухоносных путей. Имеют на микроворсинках хеморецепторы и реагируют на изменения химического состава воздуха, циркулирующего в воздухоносных путях [7, 13].

5. *Клетки Клара, или секреторные клетки (бронхиолярные экзокриноциты)*, – крупные клетки с куполообразной верхушкой, не имеют ресничек и микроворсинок. Содержат округлое ядро, хорошо развитую эндоплазматическую сеть агранулярного типа, аппарат Гольджи, немногочисленные электронно-плотные секреторные гранулы [1, 2, 14, 15]. Находятся в эпителии терминальных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков (между входами в альвеолы). В легких клетки Клара выполняют, по крайней мере, 4 функции:

- 1) служат клетками-предшественниками для самих себя и для реснитчатых эпителиальных клеток – регенераторная функция [16–18];
- 2) осуществляют детоксикацию вредных веществ, содержащихся во вдыхаемом воздухе, – участвуют

в метаболизме ксенобиотиков через монооксигеназную систему цитохрома P450 [19–22];

- 3) путем секреции поверхностно-активных веществ (ПВА) [23–25] и модуляторов воспаления (ингибиторов лейкоцитарных и трипсиноподобных протеаз) предупреждают слипание стенок бронхиол (альвеолярных ходов, альвеолярных мешочков) и разрастание соединительной ткани [1, 26, 27–29];
- 4) участвуют в регуляции баланса жидкости, воздействуя на ионные каналы [30, 31].

Всего клеточный состав дыхательных путей насчитывает почти 50 различных типов клеток, по крайней мере 12 из которых являются эпителиальными клетками на поверхности дыхательных путей [6, 7, 12, 32]. Почти 50% эпителиальных клеток в дыхательных путях человека в норме являются реснитчатыми на всех уровнях вплоть до бронхиол [13]. Разнообразие видов клеток в составе эпителия (реснитчатые, вставочные, базальные, бокаловидные, эндокринные и клетки Клара) – результат дивергентной дифференцировки базальных эпителиоцитов. Кроме эпителиальных дифферонов в составе многорядного столбчатого эпителия присутствуют гистологические элементы *гематогенного дифферона* (специализированные макрофаги, лимфоциты) [6, 32].

Покровный эпителий выполняет 2 основные функции:

- 1) создает *барьер* между внутренними тканями стенки и просветом дыхательных путей, который играет не только разграничительную, но и *защитную* роль по отношению к разнообразным агрессивным факторам внешней среды – химическим, механическим, инфекционным и др.

- Благодаря наличию ресничек на поверхности эпителиоцитов происходит очищение воздуха;
- 2) обеспечивает обмен веществ между различными средами организма.

Железистый эпителий дыхательных путей

Бокаловидные клетки представляют собой одно-клеточные железы, располагающиеся независимо друг от друга среди клеток покровного эпителия. По типу секреции бокаловидные клетки являются экзокринными железами, или железами внешней секреции (рис. 3). Слизистый секрет, который они вырабатывают, выделяется в просвет дыхательных путей и заполняет перичилиарное пространство [2, 7].

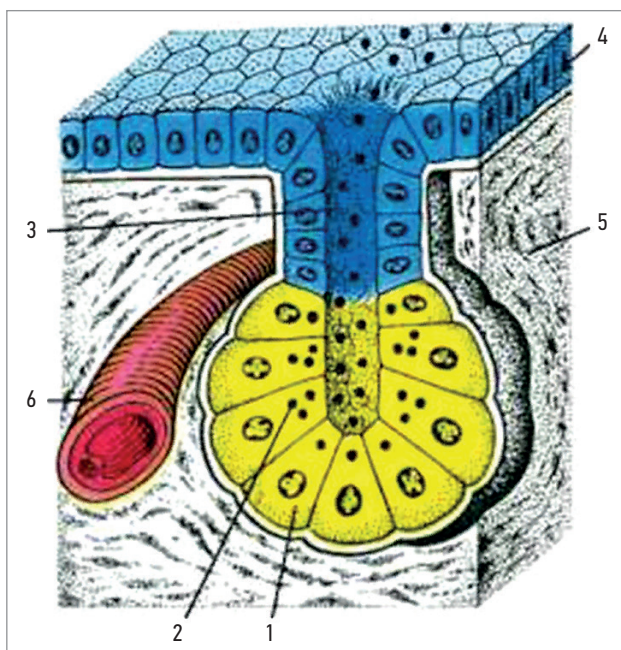


Рис. 3. Строение экзокринной железы (по Афанасьеву Ю.И. и др., 2012 [2])

Примечание: 1 – концевой отдел; 2 – секреторные гранулы; 3 – выводной проток экзокринной железы; 4 – покровный эпителий; 5 – соединительная ткань; 6 – кровеносный сосуд

Железистый эпителий синтезирует и выделяет на поверхность эпителиального пласта слизистый секрет (муцины), богатый гиалуроновой и сиаловой кислотами. Эти муцины вместе со слизистым секретом желез подслизистой основы увлажняют эпителий и предохраняют слизистую оболочку от высыхания. Кроме того, они создают условия для прилипания попадающих с воздухом пылевых частиц и задерживают их. Также слизь содержит Ig, выделяемые плазматическими клетками, которые входят в состав слизистой оболочки. Плазматические клетки связывают и обезвреживают многие патогенные микроорганизмы и химически агрессивные соединения, попадающие с воздухом [33–35].

Межклеточные соединения

Эпителиальные клетки крепятся друг к другу боковыми мембранами с помощью соединительных

комплексов. Различают 3 типа межклеточных соединений: 1) плотные соединения; 2) адгезивные соединения; 3) щелевые контакты. Одна и та же клетка может взаимодействовать с соседними посредством всех 3 типов контактов. Соединительные комплексы различаются строением и выполняют разные функции: плотные соединения регулируют парацеллюлярное движение ионов и растворенных веществ, адгезивные – опосредуют адгезию клеток и участвуют в клеточных связях [1, 2, 36].

Большинство апикальных межклеточных соединений – плотные (в англоязычной литературе – *tight junction*). Они образуют запирающую зону (*zonula occludens*), напоминая «закрытый ремень» [36]. При ультраструктурном анализе они выглядят как ряд анатомических наложений между латеральными мембранами соседних клеток, вплотную прилегающих друг к другу и сцепляющихся с помощью специальных белков [37]. Плотные соединения обеспечивают непрерывность эпителиального покрова и состоят из динамического комплекса белков (трансмембранных, цитоплазматических, сигнальных и соединительных), связанных с цитоскелетом. Плотные соединения являются основным фактором, определяющим клеточную проницаемость [38–41]. Они ограничивают пассивную диффузию, блокируя боковое межклеточное пространство [37]. На парацеллюлярную проницаемость могут влиять и другие факторы, в т. ч. протеинкиназы, различные цитокины, факторы роста и гормоны [42]. Помимо «барьерной» функции, регулирующей прохождение воды, ионов и различных молекул через парацеллюлярные пространства, плотные соединения предотвращают смешивание белков и липидов в верхушечных и боковых частях клеточных мембран, устанавливая таким образом полярность клетки [43]. Наличие апикальных соединительных комплексов между эпителиальными клетками дыхательных путей имеет важное функциональное значение для метаболически регулируемой секреции, поглощения электролитов и воды из выстилающей жидкости [37].

Второй тип межклеточных соединений – адгезивные, или сцепляющие (в англоязычной литературе – *adherens junction*). Они включают в себя адгезивный поясок (он же поясок слипания – *zonula adherens*) и десмосому (пятно слипания – *macula adherens*) и по большей части характерны для базальной части эпителиальных клеток. Адгезивные соединения состоят из молекул клеточной адгезии, таких как сосудисто-эндотелиальный кадгерин (фактор роста эндотелия сосудов), β -катенин и плакоглобин, связанных с актином цитоскелета. Существуют также связи с киназами, фосфатазами и рецепторами фактора роста. Общим для них является то, что к участкам плазматических мембран со стороны цитоплазмы подходят фибриллярные элементы цитоскелета (актиновые филаменты, промежуточные филаменты и спектрин) и связываются с мембранами в области контакта соседних клеток. *Адгезивный*

поясок — парное образование в виде лент, каждая из которых опоясывает апикальные части соседних клеток и обеспечивает в этой области их прилипание друг к другу. *Десмосомы* — парные структуры, представляющие собой небольшую площадку или пятно диаметром $\approx 0,5$ мкм. Со стороны цитоплазмы к плазматической мембране прилежит слой белков, в состав которого входят десмоплакины. Со стороны цитоплазмы в него внедряются пучки промежуточных филаментов. С внешней стороны плазмолеммы соседних клеток в области десмосом соединяются с помощью трансмембранных белков — десмоглинов. Функциональная роль десмосом заключается главным образом в механической связи клеток [2, 36]. Совокупность межмолекулярных взаимодействий обеспечивает межклеточную адгезию и модулирует клеточные связи при поступающих сигналах от факторов роста и механических раздражителей. Сцепляющие соединения играют важную роль как в развитии, так и в заживлении ран [44–46].

Третий тип — щелевые соединения (*gap junction* в англоязычной литературе), или *нексусы*, относятся к коммуникационным соединениям. Их структура детально изучена с помощью электронной микроскопии [47]. Со стороны цитоплазмы никаких специальных примембранных структур в данной области не обнаруживается. Однако в структуре плазмолеммы соседних клеток друг против друга располагаются специальные белковые комплексы — коннексоны, состоящие из глобулярных белков коннексинов. Эти белки обеспечивают клеточную адгезию и образуют межклеточные каналы с внешним диаметром 8 нм и внутренним 2 нм, связывающие близлежащие клетки [2, 36]. Щелевые контакты обеспечивают диффузию молекул с небольшой молекулярной массой (неорганические ионы, сахара, аминокислоты, нуклеотиды, витамины) на всем протяжении соединенных между собой клеток, что позволяет последним функционировать скоординированно. В то же время щелевые контакты практически непроницаемы для белков, нуклеиновых кислот и полисахаридов. Для аденозинтрифосфата и циклического аденозинмонофосфата установлена возможность транспорта посредством щелевого контакта [36]. В альвеолярном эпителии щелевые соединения опосредуют межклеточные потоки кальция (Ca^{2+}), которые играют определенную роль в секреции ПАВ [44, 48]. При этом высокая концентрация ионов Ca^{2+} приводит к «закрытию» щелей.

В клетках альвеолярного эпителия более сложные 3-мерные связи, позволяющие альвеолоцитам I и II типа (A-I и A-II) не ограничиваться одной стороной альвеолярной перегородки, а соединять 2 или 3 разные альвеолы [5, 49, 50]. Существуют различия между этими 2 типами клеток в экспрессии межклеточных соединительных белков, что определяет различные характеристики межклеточной проницаемости [51–54]. Так, клеточные соединения между A-I и A-II более проницаемые, чем между A-I [41, 53].

Это объясняет тот факт, что при повреждении легких нейтрофилы начинают избирательно мигрировать через эпителиальный барьер между A-I и A-II, хотя молекулярные механизмы, ответственные за эту избирательность, неизвестны [55, 56].

Особенности строения эпителия в различных участках дыхательных путей

В состав дыхательной системы входят различные органы, выполняющие воздухопроводящую и дыхательную (газообменную) функции (рис. 4): полость носа, носоглотка, гортань, трахея, бронхи и легкие [4].

Воздухоносные пути

К воздухоносным путям относятся полость носа, носоглотка, гортань, трахея и бронхи. По мере продвижения по ним воздух очищается, увлажняется, а его температура приближается к температуре тела. Кроме того, происходит рецепция газовых, температурных и механических раздражителей, а также регуляция объема вдыхаемого воздуха. Эпителий слизистой оболочки воздухоносных путей имеет различное строение в разных отделах: в верхних он многослойный ороговевающий, переходящий в неороговевающий; в более дистальных отделах — становится многорядным и, наконец, однослойным реснитчатым [4, 6].

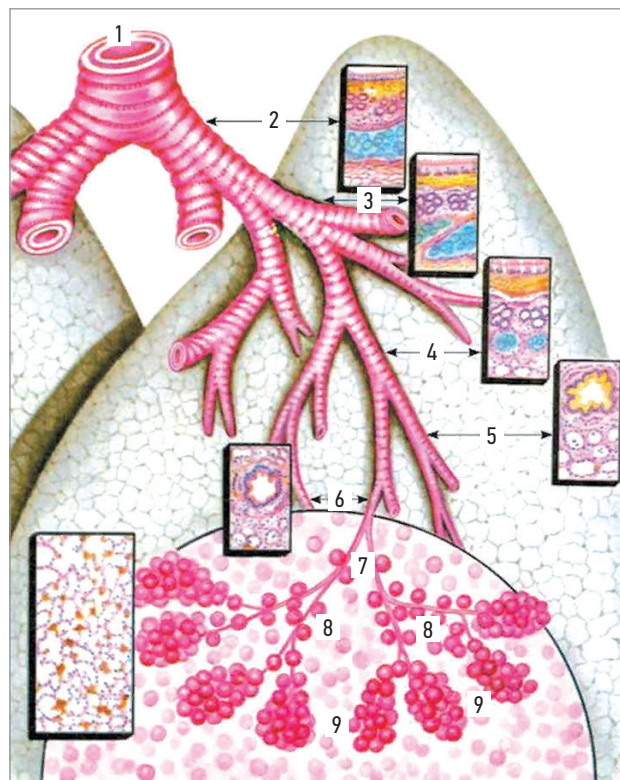


Рис. 4. Строение воздухоносных путей и респираторного отдела легкого (по Кузнецову С.Л. и др., 2002 [10])

Примечание: 1 — трахея; 2 — главный бронх; 3 — крупные внутрилегочные бронхи; 4 — средние бронхи; 5 — мелкие бронхи; 6 — терминальные бронхиолы; 7 — альвеолярные бронхиолы; 8 — альвеолярные ходы; 9 — альвеолярные мешочки; в полукруге — ацинус.

Полость носа

Преддверие полости носа выстлано многослойным плоским ороговевающим эпителием, который является продолжением эпителиального покрова кожи. В более глубоких частях преддверия он становится неороговевающим, переходя в многорядный реснитчатый. Внутренняя поверхность полости носа в дыхательной части и околоносовые пазухи покрыты многорядным столбчатым реснитчатым эпителием.

Гортань

Слизистая оболочка гортани выстлана многорядным мерцательным эпителием. Только истинные голосовые связки и надгортанник (со стороны глотки и со стороны гортани) покрыты многослойным плоским неороговевающим эпителием. Собственная пластинка слизистой оболочки надгортанника на его передней поверхности образует значительное количество вдающихся в эпителий сосочков; на задней поверхности они короткие, а эпителий — более низкий.

Трахеобронхиальное дерево

Трахея, главные бронхи, крупные бронхи и средние бронхи покрыты многорядным мерцательным эпителием (рис. 5). Его толщина уменьшается от проксимальных к дистальным отделам, поскольку форма клеток меняется от высоких столбчатых до низких кубических. Таким образом, в крупных

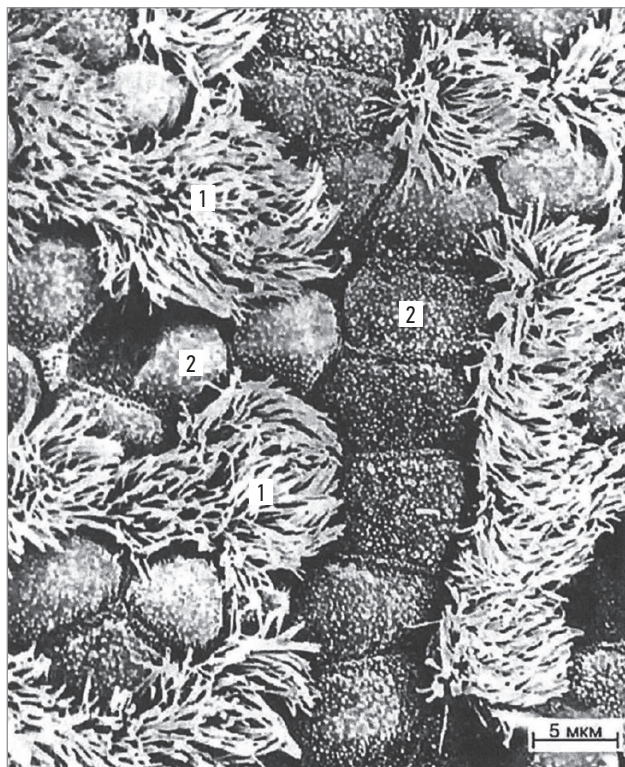


Рис. 5. Поверхность эпителиальной выстилки слизистой оболочки трахеи; $\times 4\,400$, электронная микрофотография (по Ерохину В.В., Романовой Л.К., 2000 [58])

Примечание: 1 — реснитчатые эпителиоциты; 2 — бокаловидные экзокриноциты.

бронхах эпителий тоньше, чем в трахее, а в средних бронхах — ниже, чем в крупных. Основные клетки в составе эпителия — реснитчатые, бокаловидные и базальные клетки (вставочные короткие и вставочные длинные). Среди эпителиоцитов присутствуют клетки Лангерганса, отростки которых проникают между эпителиоцитами, а также эндокриноциты и М-клетки. Доля бокаловидных клеток постепенно уменьшается, и в мелких бронхах их уже нет [57].

Мелкие бронхи выстланы 2-рядным мерцательным эпителием, в составе которого появляются щеточные (каемчатые) клетки.

Терминальные бронхиолы имеют однорядный мерцательный эпителий, в котором содержатся реснитчатые, базальные, микроворсинчатые клетки. Начиная с терминальных бронхиол возрастает доля клеток Клара, которые здесь не только обезвреживают вредные вещества, но и путем секреции фосфолипаз и протеаз предупреждают слипание стенок бронхиол (альвеолярных ходов и мешочков), а также разрастание соединительной ткани.

За ними начинаются респираторные отделы легкого, выполняющие газообменную функцию.

Респираторный отдел

Структурно-функциональной единицей респираторного отдела легкого является *ацинус* (рис. 6). Он представляет собой систему альвеол, расположенных в стенках респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков, которые осуществляют газообмен между кровью и воздухом [2]. Поверхность альвеол составляет $> 99,5\%$ всей площади внутренней поверхности легкого, оцениваемой у взрослого человека приблизительно в $100\text{--}150\text{ м}^2$ [4, 59].

Респираторные бронхиолы выстланы однослойным кубическим эпителием. Реснитчатые клетки встречаются редко, клетки Клара — чаще других.

Альвеолярные ходы покрыты эпителием, который состоит главным образом из клеток Клара. Изредка встречаются реснитчатые и каемчатые клетки.

В очень узких стенках *альвеолярных мешочков* остается только один вид эпителиальных клеток — клетки Клара.

Альвеолы и межальвеолярные перегородки выстланы однослойным плоским альвеолярным эпителием, лежащим на базальной мембране, которая является общей для эпителия и эндотелия. Эпителиальные клетки здесь называются альвеолоцитами или пневмоцитами. В эпителии различают диффероны респираторных альвеолоцитов (А-I) и секреторных альвеолоцитов (А-II) [1, 2, 5, 36, 49, 60]. Кроме того, у животных в альвеолах описаны альвеолоциты III типа (А-III) — микроворсинчатые (щеточные). У человека они изучены мало [58].

Альвеолоциты I типа (А-I) в норме составляют $\approx 10\%$ клеток альвеолярного эпителия и покрывают 95% поверхности альвеол [49]. Они имеют неправильную уплощенно-вытянутую форму с небольшой ядродержащей частью и очень протяженной

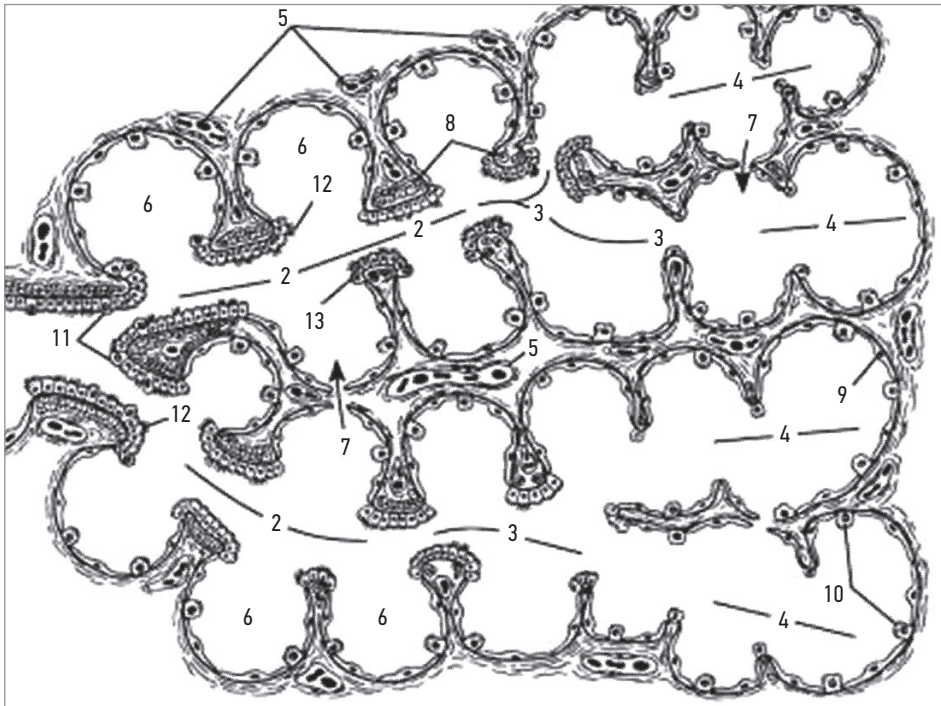
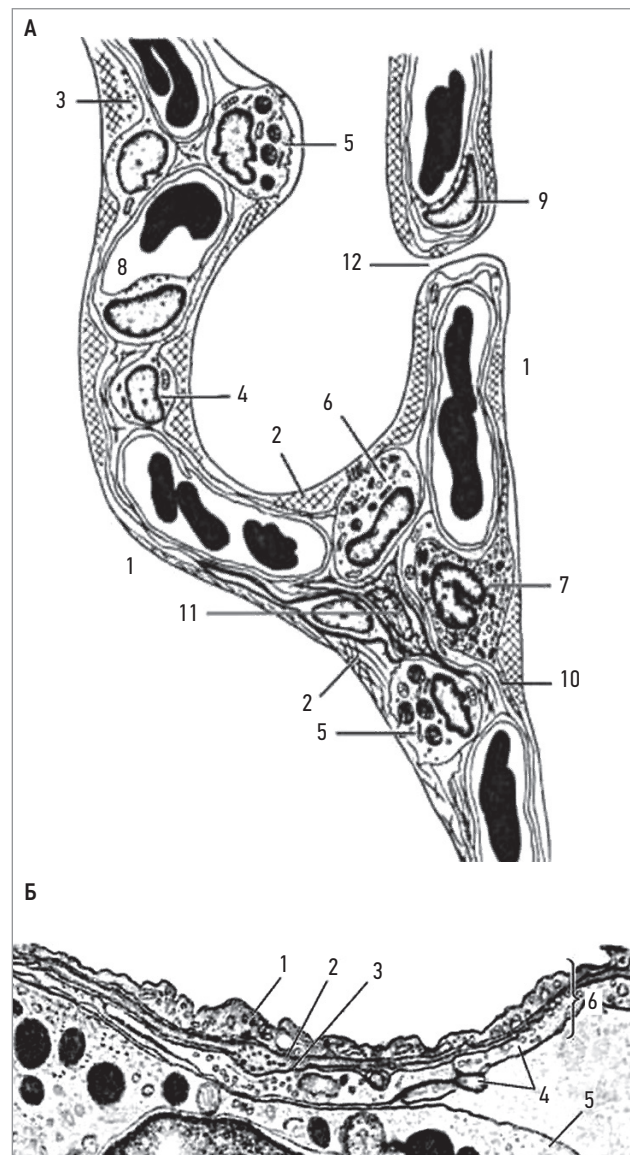


Рис. 6. Строение ацинуса легкого (по Афанасьеву Ю.И. и др., 2012 [2])
Примечание: 1 – респираторная бронхиола I порядка; 2 – респираторные бронхиолы II порядка; 3 – альвеолярные ходы; 4 – альвеолярные мешочки; 5 – кровеносные капилляры в межальвеолярной перегородке; 6 – альвеолы; 7 – поры между альвеолами; 8 – гладкомышечные клетки; 9 – альвеолоциты I типа; 10 – альвеолоциты II типа; 11 – клетки Клара; 12 – реснитчатые эпителиоциты; 13 – кубические эпителиоциты.

безъядерной областью, покрывающей большую часть альвеолярной стенки [61]. Толщина клеток в тех местах, где располагаются их ядра, достигает 5–6 мкм, тогда как в остальных участках она колеблется в пределах 0,2 мкм [47, 50]. На свободной поверхности цитоплазмы расположены очень короткие цитоплазматические выросты, обращенные в полость альвеол, что увеличивает общую площадь соприкосновения воздуха с поверхностью эпителия. Через цитоплазму этих клеток, где имеются мелкие митохондрии и пиноцитозные пузырьки, происходит газообмен. Своей безъядерной частью А-I соприкасаются с безъядерной частью эндотелиоцитов капилляров. Базальная мембрана эпителия вплотную соприкасается с базальной мембраной эндотелия кровеносного капилляра. При этом образуется достаточно тонкий барьер, в среднем 0,5 мкм, между кровью и воздухом – *аэрогематический барьер* (воздушно-кровяной барьер, альвеолярно-капиллярная мембрана), как показано на рис. 7Б [10, 32, 58]. Местами он утолщается за счет тонких прослоек рыхлой соединительной ткани [60].

Альвеолоциты II типа (А-II) составляют $\approx 18\%$ альвеолярных клеток и покрывают 5% поверхности альвеол [49]. Они имеют кубическую форму и гораздо больший размер, чем А-I, в связи с чем их часто

Рис. 7. Строение альвеол и межальвеолярных перегородок легкого крысы (по Кузнецову С.Л. и др., 2002 [10]): А – схематическое изображение; Б – электронная микрофотография; $\times 24\,000$
Примечание: на рис. 7А цифрами обозначены 1 – просвет альвеолы, 2 – сурфактант, 3 – гипофаза сурфактанта, 4 – альвеолоцит I типа, 5 – альвеолоцит II типа, 6 – альвеолярный макрофаг, 7 – макрофаг, 8 – просвет капилляра, 9 – эндотелиоцит, 10 – коллагеновые волокна, 11 – фибробласт, 12 – пора; на рис. 7Б цифрами обозначены 1 – альвеолоцит I типа, 2 – базальная мембрана альвеолоцита, 3 – базальная мембрана эндотелия капилляра, 4 – эндотелиоциты, 5 – цитоплазма гранулоцита в просвете гемокапилляра, 6 – воздушно-кровяной барьер.



называют большими эпителиоцитами. На свободной поверхности А-II расположены микроворсинки [62].

Основные функции А-II включают в себя следующие: секрецию поверхностно-активного вещества; репарацию альвеолярного эпителия в нормальных условиях и после повреждения; участие в транспорте трансэпителиальной жидкости из альвеол, а также в формировании врожденного иммунитета [49, 63, 64].

А-II – основные клетки альвеолярного эпителия, секретирующие сурфактантный альвеолярный комплекс [65]. В их цитоплазме помимо органелл, характерных для секретирующих клеток (развитая эндоплазматическая сеть, рибосомы, аппарат Гольджи, мультивезикулярные тельца), находятся осмиофильные пластинчатые тельца – цитофосфолипосомы, из которых затем формируется сурфактант и которые служат маркерами А-II [66].

А-II имеют гены, регулирующие синтез фосфолипидов [67–69]. Они могут быть идентифицированы в легких путем экспрессии 2 ферментов липидного метаболизма – синтетазы жирных кислот и стеароил-КоА-десатуразы-1, а также традиционных маркеров, таких как белок сурфактанта С (SP-C) [68, 70]. Клетки А-II экспрессируют и другие белки сурфактанта – SP-A, SP-B и SP-D, которые также выражены в бронхиолярных клетках Клара [71, 72].

А-II также могут транспортировать натрий (Na^+) и хлор для поддержания альвеолярного объема жидкости [73, 74]. В нормальных условиях А-II типа осуществляют резорбцию жидкости за счет транспортировки натрия через натриевые каналы, тем самым сохраняя альвеолы относительно свободными от жидкости [75].

А-II играют важную роль в формировании иммунного ответа на факторы внешней среды, такие как аэрополлютанты, токсины, бактерии и вирусы, попадающие в альвеолы с воздухом. Белки SP-A и SP-D – важные компоненты врожденной иммунной системы, они могут связываться с различными вирусами, бактериями и грибами [76, 77]. Например, вирус гриппа инфицирует главным образом А-II и не инфицирует А-I [78, 79]. В ответ на вирусную инфекцию А-II секретируют множество цитокинов, основными из них являются CXCL10, RANTES, IL-6 и -29, которые мобилизуют моноциты и активируют макрофаги и адаптивную иммунную систему [77]. А-II продуцируют интерферон- λ (INF- λ ; IL-29), III тип INF. Уровень цитокинового ответа подобен реакции у альвеолярных макрофагов. Микробы могут быть распознаны патоген-распознающими рецепторами, такими как *Toll*-подобные рецепторы, которые в бронхиальных эпителиальных клетках представлены несколькими типами [77, 80]. Роль А-II в формировании врожденного иммунитета хорошо изучена. А сравнительно недавно было показано, что А-I типа имеют потенциальные иммуномодулирующие функции [81]. Они продуцируют провоспалительные цитокины, такие как TNF- α , IL-6 и IL-1 β . Продукция

цитокинов регулируется ренин-ангиотензиновой системой [82]. А-I более восприимчивы к острому повреждению легких, чем А-II [83]. В то же время они играют важную роль в защите мембраны от клеточного лизиса [84–87].

Плевра

Висцеральную и париетальную плевру покрывает *мезотелий* – однослойный однорядный плоский эпителий. Он образуется в процессе органогенеза из листков спланхнотома мезодермы. Клетки мезотелия – мезотелиоциты – плоские, имеют полигональную форму и неровные края (рис. 8). В той части, где в них располагается ядро, клетки более «толстые». Некоторые из них полиплоидные, т. е. содержат не 1, а 2 или даже 3 ядра. Среди мезотелиоцитов присутствуют малодифференцированные формы, способные к размножению. На свободной поверхности мезотелиальной клетки, направленной в плевральную полость, имеются микроворсинки длиной 3–5 мкм, которые препятствуют контакту париетальной и висцеральной плевры. Через мезотелий происходят выделение и всасывание серозной жидкости. Мезотелий создает условия для подвижности легких. В зависимости от состояния легкого мезотелиальные клетки становятся то плоскими, то высокими. Их гладкая поверхность обеспечивает легкое скольжение листков плевры во время экскурсии легких. Мезотелий препятствует образованию соединительнотканых спаек между листками плевры, развитие которых возможно при нарушении его целостности [1, 2, 10, 36, 88–91].

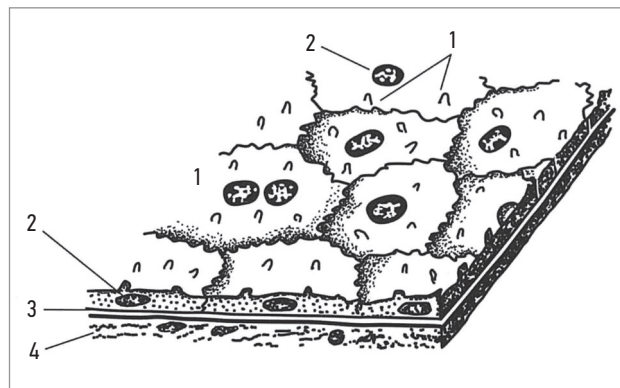


Рис. 8. Строение однослойного плоского эпителия – мезотелия (по Афанасьеву Ю.И. и др., 2012 [2])

Примечание: 1 – микроворсинки (каемка); 2 – ядро эпителиоцита; 3 – базальная мембрана; 4 – соединительная ткань.

Регенерация эпителия

Эпителиальным тканям присуща высокая способность к регенерации. Физиологическая регенерация воздухопроводящих органов протекает наиболее интенсивно в пределах слизистой оболочки [1, 17]. Однослойный эпителий постоянно обновляется. В любой временной интервал некоторое количество «состарившихся» клеток отмирает и слущивается и примерно такое же количество новых клеток по-

является в результате митотических делений и дифференцировки базальных (стволовых) клеток. Такая замена без нарушения непрерывности эпителиального слоя происходит благодаря универсальному процессу: отмирающие клетки не теряют связи с базальной мембраной практически до самого слущивания, которое происходит путем вытеснения отмершей клетки соседними по слою функционирующими клетками [1, 92].

Считалось, что только базальные клетки являются предшественниками для других эпителиальных клеток дыхательных путей, в т. ч. реснитчатых [7, 93]. Более поздние эксперименты доказали, что клетки Клара также могут дифференцироваться в реснитчатые эпителиоциты после повреждения ткани [94, 95].

А-II имеют высокую способность к пролиферации [36]. В нормальных условиях их жизненный цикл достаточно медленный. При этом в ответ на повреждение А-II начинают быстро делиться митозом, чтобы восстановить эпителий [49, 63]. В многочисленных исследованиях на моделях воспаления и окислительного повреждения легких у грызунов было продемонстрировано, что меченые А-II дифференцируются в А-I и А-II и в нормальных условиях, и в условиях повреждения [96–104]. В исследованиях культивируемых А-I типа *in vitro* был показан их высокий пролиферативный потенциал, что в естественных условиях повышает вероятность участия альвеолоцитов этого типа в репарации легких после повреждения [105–107].

Образование секрета

Современные представления об образовании секрета и мукоцилиарном транспорте базируются на результатах исследований *A.M. Lucas* и *L.C. Douglas*. Еще в 1934 г. авторы впервые показали, что значительную роль в транспорте слизи играют особые клеточные образования – реснички на апикальной поверхности клеток мерцательного эпителия, выстилающего практически всю поверхность дыхательных путей [108].

Образование слизистого секрета в эпителии в норме играет защитную роль [33]. Эпителий дыхательных путей постоянно подвергается воздействию широкого спектра агрессивных факторов окружающей среды, таких как бактерии, вирусы, аллергены, сигаретный дым и аэрополлютанты. Одним из основных факторов защиты является секреция слизи, которая, как на эскалаторе, перемещается непрерывно, днем и ночью, чтобы удалить бактерии и поллютанты из дыхательных путей [109]. У здоровых людей секреция слизи скудная и эффективный клиренс чужеродных факторов с поверхности эпителия позволяет защитить дыхательные пути без проявления каких-либо симптомов. Для индивида этот транспорт обычно остается незамеченным. Однако при хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей патологические реакции на внешние факторы бывают чрезмерно выражены и сопровождаются гиперсекрецией, что оказывает больше вреда, чем защиты [36].

Образование респираторного секрета начинается в альвеолах (рис. 9).

А-II типа синтезируют белки, фосфолипиды и углеводы – все они составляют ПАВ, входящие в сурфактантный альвеолярный комплекс (САК). Он включает 3 компонента: мембранный компонент, гипофазу (жидкий компонент) и резервный сурфактант – миелиноподобные структуры [2, 110]. В обычных физиологических условиях секреция ПАВ происходит по мерокринному типу, т. е. секреторные клетки постоянно выделяют секрет и при этом полностью сохраняют свою структуру. ПАВ предотвращают спадение альвеол во время выдоха и защищают их от микроорганизмов, содержащихся во вдыхаемом воздухе, а также препятствуют трансудации жидкости из капилляров межальвеолярных перегородок в альвеолы [111]. Последующие компоненты трахеобронхиального секрета формируются клетками Клара, бокаловидными клетками и перибронхиальными железами [109, 112].

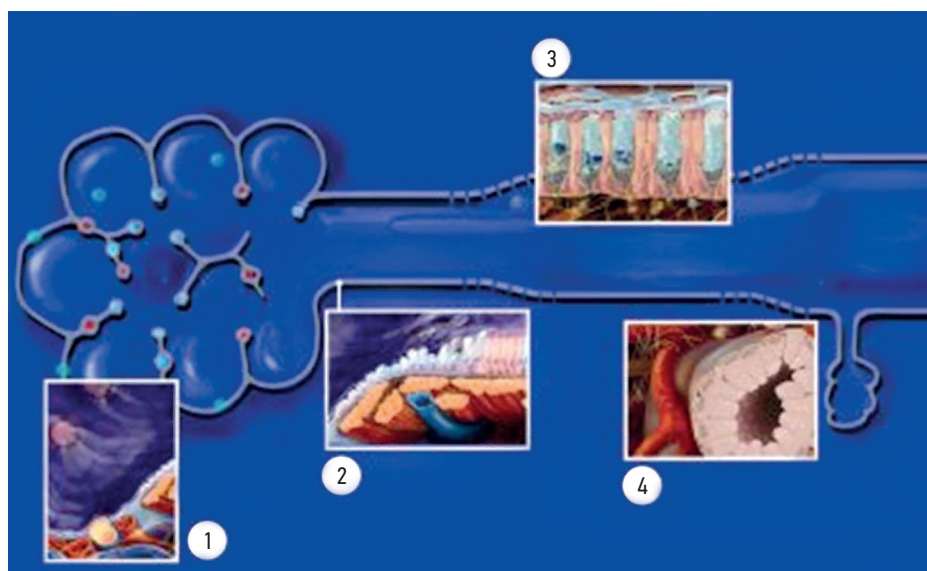


Рис. 9. Секреция слизи в респираторном тракте (по Wunderer H., 2009 [109])

Примечание: 1 – альвеолы; 2 – клетки Клара; 3 – бокаловидные клетки; 4 – перибронхиальные железы.

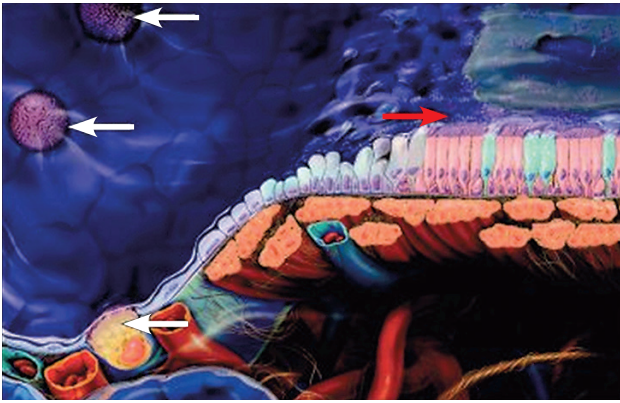


Рис. 10. Движение секрета от альвеол к мелким бронхам (по Wunderer H., 2009 [109])

Сформированный в альвеолах и альвеолярных протоках секрет перемещается к терминальной бронхиоле, имеющей эпителиальные структуры (рис. 10). В образовании секрета здесь принимают участие клетки Клара, которые продуцируют белки (SP-A, SP-B и SP-D), липиды и гликопротеины [23–25, 113]. Также клетки Клара участвуют в регуляции баланса жидкости, воздействуя на ионные каналы [30, 31]. Сурфактант, продуцируемый А-II (стрелки белого цвета на рис. 10), перемещается в зону бронхиол, смешивается с секретом клеток Клара и вспенивается в период вентиляции с образованием мелкопузырчатой структуры, заполняющей все промежутки между ресничками и ворсинками, – «пенного ковра» (стрелка красного цвета), по которому скользит бронхиальный секрет [109, 110, 112, 114].

В терминальных бронхиолах появляется однорядный мерцательный эпителий. В мелких бронхах мерцательный эпителий становится двухрядным, а далее, по направлению к проксимальным отделам дыхательных путей, – многорядным. В образовании трахеобронхиального секрета принимают участие

бокаловидные клетки и перибронхиальные железы. Снижение количества бронхиальных желез и бокаловидных клеток к периферии и их отсутствие дистальнее мерцательного эпителия имеет смысл, так как это предотвращает ток слизи назад в альвеолярные ходы и альвеолы [36, 115].

В норме бронхиальный секрет в просвете трахеи и бронхов располагается 2 слоями: 1) жидкая фаза (золь), покрывающая эпителий и заполняющая все перичилиарное пространство; 2) гелеобразный слой слизи (гель), выстилающий эту жидкую фазу, скользящий по ней и соприкасающийся только с верхушками ресничек [116–118].

Гель-фаза локализована на окончаниях ресничек в виде голубых «блинчиков/бляшек» (стрелка белого цвета на рис. 11А). Тонкий слой сурфактанта отделяет перичилиарный и гелевые слои слизи и препятствует прилипанию вязкого геля к окончаниям ресничек (рис. 11Б). Хорошо видно расположение микроворсинок (стрелки черного цвета на рис. 11Б) и ресничек [109, 112].

Колебательные движения ресничек осуществляются в жидкой фазе, а их верхушки, контактирующие со слизью, передвигают ее в проксимальном направлении из глубины легких к глотке [36]. Благодаря сокращениям ресничек слизь перемещается вместе с захваченными частицами окружающей среды, которые осаждаются на поверхности эпителия. По мере того, как поверхностный слой слизи поднимается по воздухоносным путям, общий периметр дыхательных путей заметно уменьшается, а большая часть жидкости реабсорбируется [4, 119–121].

Образование секрета в дыхательных путях происходит в результате сложного сочетания процессов трансудации плазменных компонентов крови, секреторной деятельности бронхиального эпителия и высвобождения различных белков и медиаторов из присутствующих в просвете и стенках воздухонос-

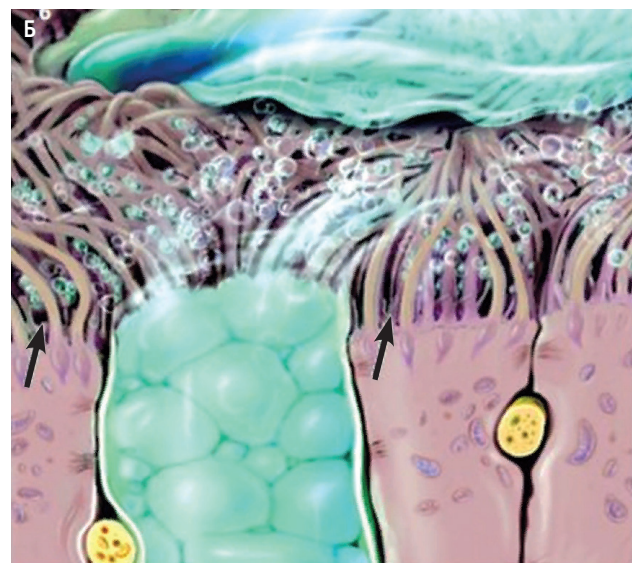
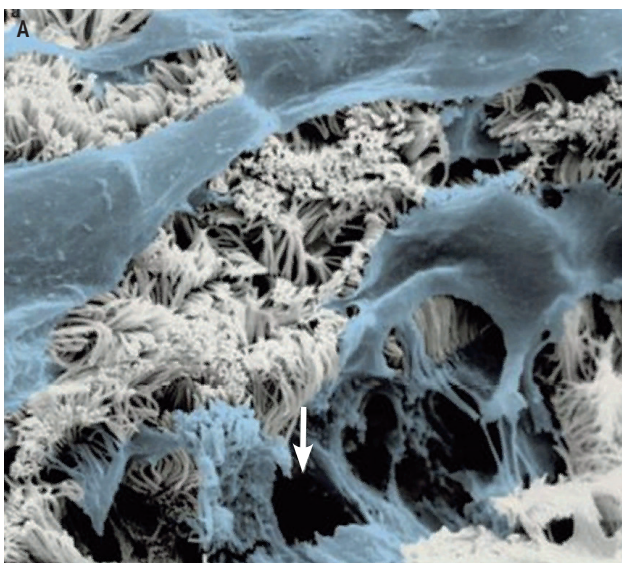


Рис. 11. Расположение слоев золь- и гель-фаз: А – сканирующая электронная микроскопия; $\times 4\ 000$; Б – схема (по Wunderer H., 2009 [109])

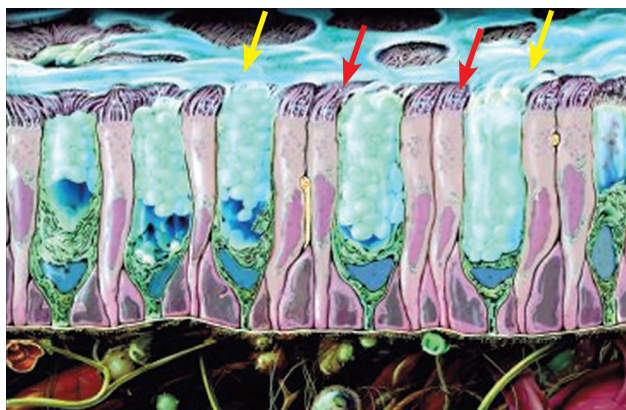


Рис. 12. Схема строения слизистой и формирования секрета бокаловидными клетками и бронхиальными железами (по Wunderer H., 2009 [109])

ных путей подвижных клеток (нейтрофилов, тучных клеток, лимфоцитов, альвеолярных макрофагов) [33, 116, 122].

Адекватные реологические свойства слизи обеспечиваются балансом ее компонентов. Золь-фаза является растворимой и представляет собой кристаллоидно-коллоидный раствор, в состав которого входят: вода (85–95%), соли, белки (альбумин, лизоцим, лактоферрин, иммуноглобулины, трансферрин), ферменты и другие биологически активные вещества, поступающие как из крови в процессе трансудации, так и образующиеся локально из бокаловидных клеток эпителия [122–124]. Нерастворимая гель-

фаза состоит из бронхиальной слизи, продуцируемой преимущественно перибронхиальными железами и в меньшей степени — бокаловидными клетками трахеобронхиального эпителия. Именно поэтому слой слизи, выстилающий воздухоносные пути, в норме утолщается в проксимальном направлении. В свою очередь, бронхиальная слизь формируется муцинами (MUC) — макромолекулярными гликопротеинами с высокой молекулярной массой, которые являются ключевыми компонентами секреторных клеток слизистой и составляют 60–70% твердого остатка бронхиального секрета [34, 125].

Сформированные адгезивные массы (стрелки желтого цвета на рис. 12) собираются в «блинчики/бляшки» на поверхности ресничек, которые колеблются в золь-фазе. Между ресничками присутствует вспененный сурфактант («пенный ковер»), по которому адгезивный слой — гель-фаза (стрелки красного цвета) скользит в сторону ротовой полости [109, 112].

Бронхиальные железы располагаются в подслизистом слое бронхов (рис. 13). Они секретируют воду, электролиты и MUC в просвет дыхательных путей. Изучение механизмов регуляции секреции *in vivo* и *in vitro* показало, что высвобождение слизи модулируется различными нейротрансмиттерами (включая холинергические, адренергические и пептидергические передатчики) и воспалительными медиаторами, такими как гистамин, фактор активации тромбоцитов и эйкозаноиды [120, 121, 126–130].

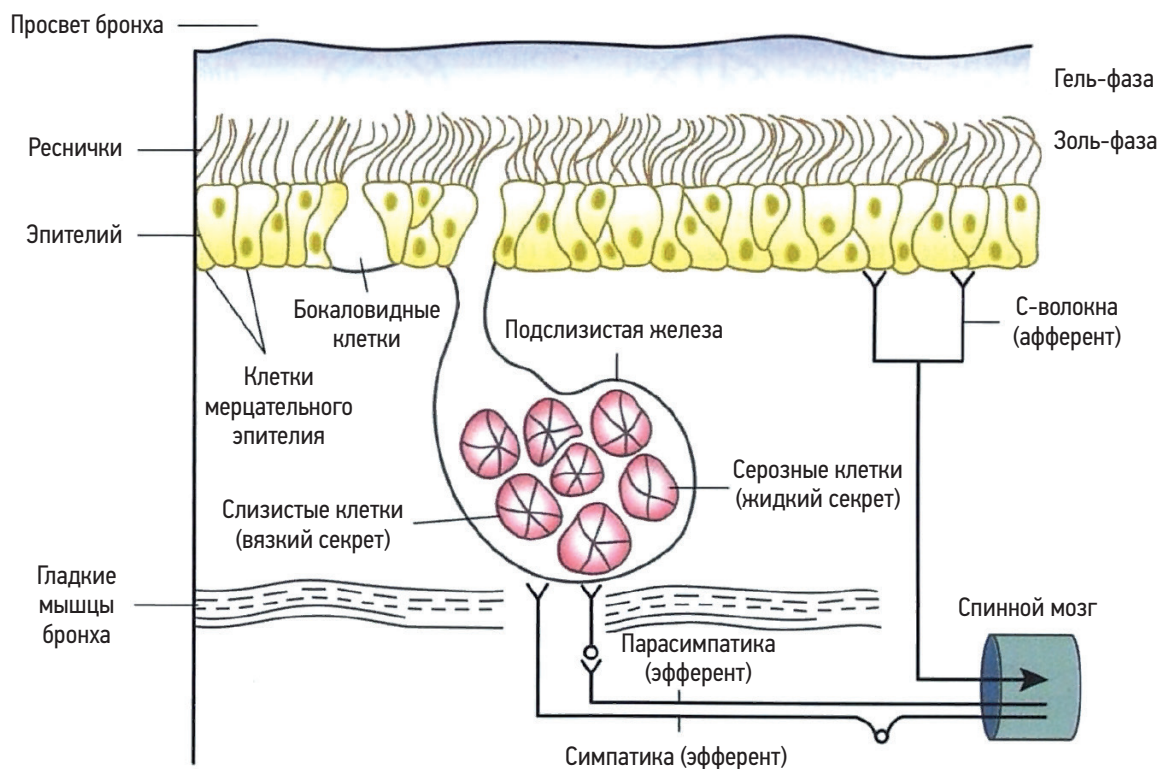


Рис. 13. Схема строения стенки бронха, формирования секрета бокаловидными клетками и бронхиальными железами (по Murray J., 1986 [119])

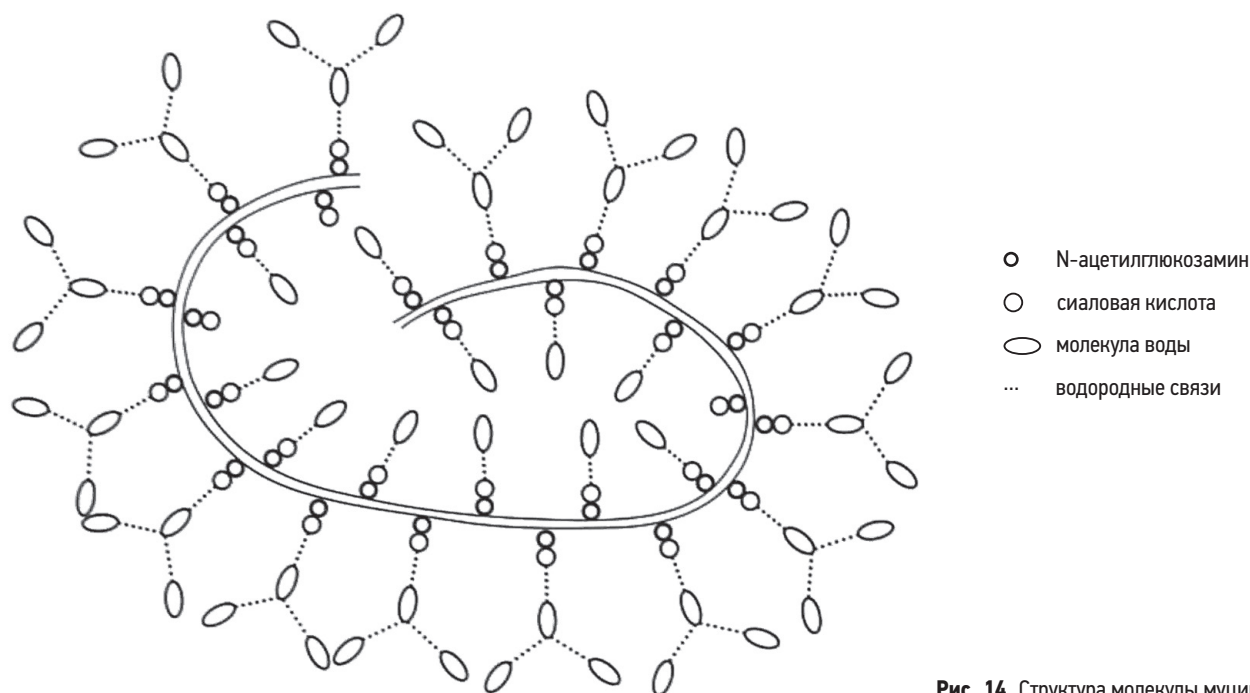


Рис. 14. Структура молекулы муцина

MUC бронхиального секрета продуцируются слизистыми трубочками в подслизистых железах в крупных дыхательных путях и бокаловидными клетками, расположенными в поверхностном эпителии в крупных и мелких дыхательных путях. Они богаты углеводами и содержат 10–20% аминокислот и 80–90% длинных цепей полисахаридов [35, 131]. Макромолекула *MUC* (рис. 14) представляет собой полипептидную спираль, скрепленную дисульфидными связями, на которой фиксируются до 200 полисахаридных цепей с обращенными наружу активными группами, придающими муцинам свойства полианионов [58, 132].

Кольцевидная структура молекул *MUC* позволяет им сжиматься, обеспечивая эластичность бронхиального секрета. В клетках они плотно упакованы внутри гранул. Во время экзоцитоза клетки секретируют содержимое гранул в сгущенной форме, и секретлируемые *MUC* подвергаются быстрой гидратации с образованием геля с необычными вязкоупругими свойствами, которые обеспечивают взаимодействие с ресничками и осуществление мукоцилиарного клиренса. Различные *MUC* имеют очень разные биофизические свойства. Сложная структура муцинов определяет их функции. В настоящее время клонированы гены приблизительно 19 *MUC*. Они разделены на 2 группы: мембранно-связанные и гелеобразующие секретлируемые *MUC* [133–135].

В легких человека присутствует *MUC5* [136–138]. В норме *MUC5B* вырабатывается в дыхательных путях железистыми клетками [139], но при различных заболеваниях легких его начинают продуцировать и эпителиальные клетки (рис. 15).

Гиперсекреция слизи в дыхательных путях является признаком целого ряда серьезных заболеваний органов дыхания, в т. ч. бронхиальной астмы (БА),

хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и муковисцидоза. Хотя каждое из этих заболеваний имеет различные воспалительные реакции в дыхательных путях с определенным фенотипом гиперсекреции слизи [121, 136, 140–142].

При воспалительных заболеваниях дыхательных путей преобладает секреция двух муцинов: *MUC5AC* преимущественно секретирруется бокаловидными клетками эпителия дыхательных путей [143–148], *MUC5B* – слизистыми клетками подслизистых желез [143, 144, 149–151]. *MUC5AC* более подвержен протеолитической деградации, чем *MUC5B* [152–164]. *MUC5B* и *MUC5AC* в значительном количестве вырабатываются эпителиальными клетками дыхательных путей при муковисцидозе [139, 155, 156]. При БА преобладает продукция *MUC5B*, а при ХОБЛ – *MUC2* [136].

MUC улавливают чужеродные вещества, такие как поллютанты или бактерии. Гелеподобная структура нерастворимой фракции бронхиального секрета является естественным фильтром, на котором задерживаются взвешенные частицы, патогенные микроорганизмы и аэрополлютанты [133]. Однако главная функция бронхиального секрета – выведение адсорбированных частиц из воздухоносных путей посредством мукоцилиарного транспорта [10, 157].

Эпителиальные клетки, выстилающие дыхательные пути и подслизистые железы играют важную роль в формировании иммунного ответа, обеспечивая продуцирование *Toll*-подобных рецепторов, осуществляющих идентификацию патоген-ассоциированных молекулярных структур [158]. Активация *Toll*-подобных рецепторов приводит к формированию нисходящих сигнальных каскадов, которые запускают секрецию *MUC*, мобилизацию

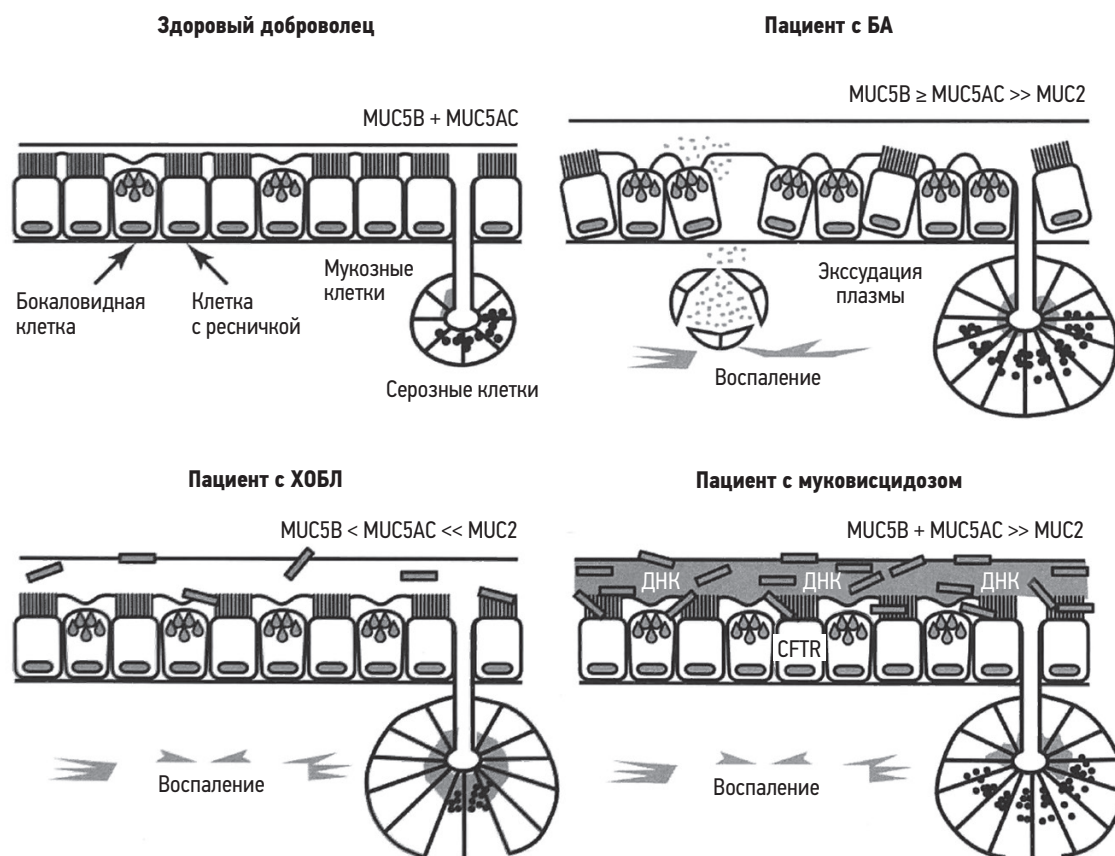


Рис. 15. Различия в формировании муцинов у здоровых людей и пациентов с различной патологией (по D.F. Rogers, 2007 [136])
Примечание: БА – бронхиальная астма; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; CFTR – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости.

лейкоцитов, выработку антимикробных пептидов и другие процессы с целью репарации повреждения [159–163].

При гиперсекреторных заболеваниях множественные стимулы могут увеличивать выработку слизи и вызывать клинические обострения. У больных с тяжелой БА, муковисцидозом и ХОБЛ гиперпродукция муцинов может привести к обструкции дыхательных путей, а иногда к их обтурации и последующей смерти [143–146, 153, 164, 165].

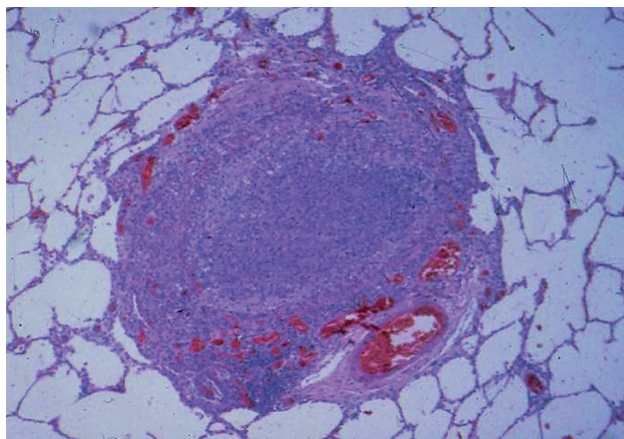


Рис. 16. Слизистая пробка в терминальной бронхиоле у пациента с муковисцидозом; обтурированная бронхиола окружена альвеолами (по Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine, 2015 [36])

Заключение

Эпителий дыхательных путей является однослойным (все эпителиоциты связаны с базальной мембраной), многорядным (ядра эпителиоцитов располагаются в несколько рядов: клетки по высоте различны, но все они контактируют, хотя бы узкой ножкой, с базальной мембраной, поэтому их ядра оказываются на разных уровнях), призматическим (по форме и высоте клеток), реснитчатым (мерцательным; на апикальной поверхности клеток имеются специальные структуры – микроворсинки или реснички).

Альвеолярный эпителий представлен альвеолоцитами 2 типов (А-I и А-II). А-I обеспечивают эффективную диффузию газов путем формирования тонкого клеточного барьера. А-II являются основными секретирующими клетками альвеолярного эпителия, вырабатывающими легочный сурфактант. Кроме того, они поддерживают оптимальный альвеолярный слой жидкости за счет регулирования транспорта ионов и воды, защищают от вдыхаемых токсинов и возбудителей болезни, а также осуществляют репарацию альвеолярного эпителия после повреждения легких или воспаления благодаря способности к пролиферации.

Так как эпителий дыхательных путей расположен на их поверхности, он играет важную роль в защитной системе. Образование секрета обеспечивает

очищение с помощью кашля и мукоцилиарного клиренса от факторов внешней среды, находящихся во вдыхаемом воздухе. У здоровых людей секреция слизи незначительная, этот процесс происходит бессимптомно и без видимых патологических изменений. Гиперсекреция слизи является патофизиологическим механизмом развития таких хронических заболеваний, таких как БА, ХОБЛ и муковисцидоз. Хотя их причины различны, сходства в происходящих клеточных реакциях, в т. ч. гиперсекреция слизи, позволяют предположить наличие общих механизмов. Понимание таких механизмов, лежащих в основе перечисленных заболеваний, может быть полезно в терапии.

Литература

1. Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. С. 44–45, 115–124, 455–471.
2. Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.Ф., и др. Гистология, эмбриология, цитология. М.: Медицина, 2012.
3. Warburton D, El-Hashash A, Carraro G, et al: Lung organogenesis. *Curr Top Dev Biol* 90:73–158, 2010.
4. Weibel ER: *Morphometry of the lung*, New York, 1963, Academic Press.
5. Burri PH: Structural aspects of postnatal lung development — alveolar formation and growth. *Biol Neonate* 89: 313–322, 2006.
6. Weibel ER: Lung cell biology. In AP F, editor: *Handbook of physiology*, vol 1, The respiratory system, Baltimore, 1985, Williams & Wilkins. 47–91.
7. Breeze RG, Wheeldon EB: The cells of the pulmonary airways. *Am Rev Respir Dis* 116:705–777, 1977.
8. Murray JF. *The Normal Lung: The Basis for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Disease*. Philadelphia: W.B.Saunders, 1986; p. 23–82.
9. Agusti C, Takeyama K, Cardell LO, et al: Goblet cell degranulation after antigen challenge in sensitized guinea pigs: Role of neutrophils. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1253–1258, 1998.
10. Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н., Горячкина В.Л. Атлас по гистологии, цитологии и эмбриологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. С. 56–59, 264–276.
11. Cutz E: Neuroendocrine cells of the lung. An overview of morphologic characteristics and development. *Exp Lung Res* 3: 185–208, 1982.
12. Weibel ER: It takes more than cells to make a good lung. *Am J Respir Crit Care Med* 187: 342–346, 2013.
13. Greenwood MF, Holland P: The mammalian respiratory tract surface. A scanning electron microscopic study. *Lab Invest* 27: 296–304, 1972.
14. Plopper CG, Hill LH, Mariassy AT: Ultrastructure of the nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cell of mammalian lung. III. A study of man with comparison of 15 mammalian species. *Exp Lung Res* 1:171–180, 1980.
15. Plopper CG, Hyde DM, Buckpitt AR: Clara cells. In Crystal RG, West JB, Barnes PJ, et al, editors: *The lung: scientific foundations*, vol 1, New York, 1991, Raven Press. P. 215–228.
16. Boers JE, Ambergen AW, Thunnissen FB: Number and proliferation of Clara cells in normal human airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1585–1591, 1999.
17. Plopper CG, Hyde DM: Comparative biology of the normal lung. *Treatise on pulmonary toxicology*, vol 1, Boca Raton, 1992, Informa Health Care. P. 85–92.
18. Ji CM, Plopper CG, Pinkerton KE: Clara cell heterogeneity in differentiation: correlation with proliferation, ultrastructural composition, and cell position in the rat bronchiole. *Am J Respir Cell Mol Biol* 13: 144–151, 1995.
19. Boyd MR: Evidence for the Clara cell as a site of cytochrome P450- dependent mixed-function oxidase activity in lung. *Nature* 269: 713–715, 1977.
20. Devereux TR, Domin BA, Philpot RM: Xenobiotic metabolism by isolated pulmonary cells. *Pharmacol Ther* 41: 243–256, 1989.
21. Buckpitt A, Chang AM, Weir A, et al: Relationship of cytochrome P450 activity to Clara cell cytotoxicity. IV. Metabolism of naphthalene and naphthalene oxide in microdissected airways from mice, rats, and hamsters. *Mol Pharmacol* 47: 74–81, 1995.
22. Watt KC, Plopper CG, Weir AJ, et al: Cytochrome P450 2E1 in rat tracheobronchial airways: response to ozone exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 149: 195–202, 1998.
23. Yoneda K: Ultrastructural localization of phospholipases in the Clara cell of the rat bronchiole. *Am J Pathol* 93: 745–750, 1978.
24. Walker SR, Williams MC, Benson B: Immunocytochemical localization of the major surfactant apoprotein in type II cells, Clara cells, and alveolar macrophages of rat lung. *J Histochem Cytochem* 34: 1137–1148, 1986.
25. Miller YE, Walker SR, Spencer JR, et al: Monoclonal antibodies specific for antigens expressed by rat type II alveolar epithelial and nonciliated bronchiolar cells. *Exp Lung Res* 15: 635–649, 1989.
26. Kim S, Shim JJ, Burgel PR, et al: IL-13-induced Clara cell secretory protein expression in airway epithelium: Role of EGFR signaling pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 283: L67-L75, 2002.
27. Massaro G: Nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cells. In Massaro D, editor: *Lung biology in health and disease*. Lung cell biology, vol 41, New York, 1989, Marcel-Dekker. P. 81–114.
28. Peão MN, Aguas AP, de Sa CM, et al: Anatomy of Clara cell secretion: surface changes observed by scanning electron microscopy. *J Anat* 182: 377–388, 1993.
29. Cardoso WV, Sekhon HS, Hyde DM, et al: Collagen and elastin in human pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 147: 975–981, 1993.
30. Van Scott MR, Hester S, Boucher RC: Ion transport by rabbit nonciliated bronchiolar epithelial cells (Clara cells) in culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 5496–5500, 1987.

31. Van Scott MR, Davis CW, Boucher RC: Na⁺ and Cl⁻ transport across rabbit nonciliated bronchiolar epithelial (Clara) cells. *Am J Physiol* 256: C893–C901, 1989.
32. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 23–41, 131–174.
33. Richardson P.S., Peatfield A.S. Protection of the respiratory tract - mucus production: a review // *J. Royal Soc. Med.* 1980. 73: 123–126.
34. Widdicombe JG: Airway mucus. *Eur Respir J* 2(2): 107–115, 1989.
35. Lamblin G, Aubert JP, Perini JM, et al: Human respiratory mucins. *Eur Respir J* 5(2): 247–256, 1992.
36. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine / Ed.-in-chief, V. Courtney Broaddus; ed. Robert J. Mason, Joel D. Ernst, Talmadge E. King Jr., Stephen C. Lazarus, John F. Murray, Jay A. Nadel, Arthur S. Slutsky; thoracic imaging editor, Michael B. Gotway. 6th edition. P. 3–30, 134–148, 150–167.
37. Gumbiner B: Structure, biochemistry, and assembly of epithelial tight junctions. *Am J Physiol* 253: C749–C758, 1987.
38. Taylor AE, Guyton AC, Bishop VS: Permeability of the alveolar membrane to solutes. *Circ Res* 16: 353–362, 1965.
39. Schneeberger EE, Karnovsky MJ: Substructure of intercellular junctions in freeze-fractured alveolar-capillary membranes of mouse lung. *Circ Res* 38: 404–411, 1976.
40. Williams MC: Freeze-fracture studies of tubular myelin and lamellar bodies in fetal and adult rat lungs. *J Ultrastruct Res* 64: 352–361, 1978.
41. Koval M: Claudin heterogeneity and control of lung tight junctions. *Annu Rev Physiol* 75: 551–567, 2013.
42. Hu YJ, Wang YD, Tan FQ, et al: Regulation of paracellular permeability: factors and mechanisms. *Mol Biol Rep* 40: 6123–6142, 2013.
43. Schneeberger EE, McCarthy KM: Cytochemical localization of Na⁺-K⁺-ATPase in rat type II pneumocytes. *J Appl Physiol* 60: 1584–1589, 1986.
44. Dejana E, Tournier-Lasserre E, Weinstein BM: The control of vascular integrity by endothelial cell junctions: molecular basis and pathological implications. *Dev Cell* 16: 209–221, 2009.
45. Lampugnani MG: Endothelial cell-to-cell junctions: adhesion and signaling in physiology and pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2(10): pii:a006528, 2012.
46. Collinet C, Lecuit T: Stability and dynamics of cell-cell junctions. *Prog Mol Biol Transl Sci* 116: 25–47, 2013.
47. Low FN: Electron microscopy of the rat lung. *Anat Rec* 113: 437–449, 1952.
48. Johnson LN, Koval M: Cross-talk between pulmonary injury, oxidant stress, and gap junctional communication. *Antioxid Redox Signal* 11: 355–367, 2009.
49. Stone KC, Mercer RR, Gehr P, et al: Allometric relationships of cell numbers and size in the mammalian lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 6: 235–243, 1992.
50. Weibel ER: The mystery of “non-nucleated plates” in the alveolar epithelium of the lung explained. *Acta Anat (Basel)* 78: 425–443, 1971.
51. Dahlin K, Mager EM, Allen L, et al: Identification of genes differentially expressed in rat alveolar type I cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 31: 309–316, 2004.
52. Gonzalez R, Yang YH, Griffin C, et al: Freshly isolated rat alveolar type I cells, type II cells, and cultured type II cells have distinct molecular phenotypes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288: L179–L189, 2005.
53. Frank JA: Claudins and alveolar epithelial barrier function in the lung. *Ann NY Acad Sci* 1257: 175–183, 2012.
54. LaFemina MJ, Rokkam D, Chandrasena A, et al: Keratinocyte growth factor enhances barrier function without altering claudin expression in primary alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 299: L724–L734, 2010.
55. Damiano VV, Cohen A, Tsang AL, et al: A morphologic study of the influx of neutrophils into dog lung alveoli after lavage with sterile saline. *Am J Pathol* 100: 349–364, 1980.
56. Walker DC, Behzad AR, Chu F: Neutrophil migration through preexisting holes in the basal laminae of alveolar capillaries and epithelium during streptococcal pneumonia. *Microvasc Res* 50: 397–416, 1995.
57. Horsfield K, Cumming G: Morphology of the bronchial tree in man. *J Appl Physiol* 24: 373–383, 1968.
58. Ерохин В.В., Романова Л.К. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000.
59. Mercer RR, Russell ML, Roggli VL, et al: Cell number and distribution in human and rat airways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 10: 613–624, 1994.
60. Burri PH: Structural aspects of prenatal and postnatal development and growth of the lung. In McDonald JA, editor: *Lung growth and development*, New York, Basel, Hong Kong, 1997, Marcel Dekker. P. 1–35.
61. Dobbs LG, Johnson MD, Vanderbilt J, et al: The great big alveolar TI cell: evolving concepts and paradigms. *Cell Physiol Biochem* 25: 55–62, 2010.
62. Mason RJ: Biology of alveolar type II cells. *Respirology*. 2006 Jan; Suppl: S12–S15.
63. Fehrenbach H: Alveolar epithelial type II cell: defender of the alveolus revisited. *Respir Res* 2: 33–46, 2001.
64. Castranova V, Rabovsky J, Tucker JH, Miles PR: The alveolar type II epithelial cell: a multifunctional pneumocyte. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1988 May; 93(3): 472–483.
65. Goss V, Hunt AN, Postle AD: Regulation of lung surfactant phospholipid synthesis and metabolism. *Biochim Biophys Acta* 1831(2): 448–458: 2013.
66. Mason RJ, Dobbs LG, Greenleaf RD, et al: Alveolar type II cells. *Fed Proc* 36: 2697–2702, 1977.
67. Batenburg JJ: Surfactant phospholipids: synthesis and storage. *Am J Physiol* 262: L367–L385, 1992.
68. Mason RJ, Pan T, Edeen KE, et al: Keratinocyte growth factor and the transcription factors C/EBP α , C/EBP δ , and SREBP-1c regulate fatty acid synthesis in alveolar type II cells. *J Clin Invest* 112: 244–255, 2003.
69. Ballard PL, Lee JW, Fang X, et al: Regulated gene expression in cultured type II cells of adult human lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 299: L36–L50, 2010.

70. Chang Y, Edeen K, Lu X, et al: Keratinocyte growth factor induces lipogenesis in alveolar type ii cells through a sterol regulatory element binding protein-1c-dependent pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol* 35: 268–274, 2006.
71. Akiyama J, Hoffman A, Brown C, et al: Tissue distribution of surfactant proteins A and D in the mouse. *J Histochem Cytochem* 50: 993–996, 2002.
72. Stahlman MT, Gray ME, Hull WM, et al: Immunolocalization of surfactant protein-D (SP-D) in human fetal, newborn, and adult tissues. *J Histochem Cytochem* 50:651–660, 2002.
73. Mason RJ, Williams MC, Widdicombe JH, et al: Transepithelial transport by pulmonary alveolar type II cells in primary culture. *Proc Natl Acad Sci USA* 79: 6033–6037, 1982.
74. Sugahara K, Caldwell JH, Mason RJ: Electrical currents flow out of domes formed by cultured epithelial cells. *J Cell Biol* 99: 1541–1546, 1984.
75. O’Brodivich H, Yang P, Gandhi S, et al: Amiloride-insensitive Na⁺ and fluid absorption in the mammalian distal lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294: L401–L408, 2008.
76. Qian Z, Travanty EA, Oko L, et al: Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 48: 742–748, 2013.
77. Wang J, Nikrad MP, Phang T, et al: Innate immune response to influenza a virus in differentiated human alveolar type II cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 45: 582–591, 2011.
78. Weinheimer VK, Becher A, Tonnies M, et al: Influenza a viruses target type II pneumocytes in the human lung. *J Infect Dis* 206: 1685–1694, 2012.
79. Kumar PA, Hu Y, Yamamoto Y, et al: Distal airway stem cells yield alveoli in vitro and during lung regeneration following H1N1 influenza infection. *Cell* 147: 525–538, 2011.
80. Tolle LB, Standiford TJ: Danger-associated molecular patterns (damps) in acute lung injury. *J Pathol* 229: 145–156, 2013.
81. Yamamoto K, Ferrari JD, Cao Y, et al: Type I alveolar epithelial cells mount innate immune responses during pneumococcal pneumonia. *J Immunol* 189: 2450–2459, 2012.
82. Wong MH, Chapin OC, Johnson MD: Lps-stimulated cytokine production in type I cells is modulated by the renin-angiotensin system. *Am J Respir Cell Mol Biol* 46: 641–650, 2012.
83. Bachofen M, Weibel ER: Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 3: 35–56, 1982.
84. Campbell L, Hollins AJ, Al-Eid A, et al: Caveolin-1 expression and caveolae biogenesis during cell trans-differentiation in lung alveolar epithelial primary cultures. *Biochem Biophys Res Commun* 262: 744–751, 1999.
85. Parton RG, del Pozo MA: Caveolae as plasma membrane sensors, protectors and organizers. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14: 98–112, 2013. 44.
86. Godin LM, Vergen J, Prakash YS, et al: Spatio-temporal dynamics of actin remodeling and endomembrane trafficking in alveolar epithelial type I cell wound healing. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 300: L615–L623, 2011.
87. Wang S, Singh RD, Godin L, et al: Endocytic response of type I alveolar epithelial cells to hypertonic stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 300: L560–L568, 2011.
88. Agostoni E, Miserocchi G, Bonanni MV: Thickness and pressure of the pleural liquid in some mammals. *Respir Physiol* 6: 245–256, 1969.
89. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Bastacky J, et al: No evidence for mesothelial cell contact across the costal pleural space of sheep. *J Appl Physiol* 70: 123–134, 1991.
90. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Roos PJ, et al: Structure, blood supply, and lymphatic vessels of the sheep’s visceral pleura. *Am J Anat* 165: 277–294, 1982.
91. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Staub NC: The structure of the parietal pleura and its relationship to pleural liquid dynamics in sheep. *Anat Rec* 208: 401–409, 1984.
92. Boucher RC, Van Scott MR, Willumsen N, et al: 3. Epithelial injury. Mechanisms and cell biology of airway epithelial injury. *Am Rev Respir Dis* 138: S41–S44, 1988.
93. Lane BP, Gordon R: Regeneration of rat tracheal epithelium after mechanical injury. *Proc Soc Exp Biol Med* 145: 1139–1144, 1974.
94. Keenan KP, Combs JW, McDowell EM: Regeneration of hamster tracheal epithelium after mechanical injury. I. Focal lesions: quantitative morphologic study of cell proliferation. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 41: 193–214, 1982.
95. Hook GE, Brody AR, Cameron GS, et al: Repopulation of denuded tracheas by Clara cells isolated from the lungs of rabbits. *Exp Lung Res* 12: 311–329, 1987.
96. Barkauskas CE, Cronce MJ, Rackley CR, et al: Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung. *J Clin Invest* 123: 3025–3036, 2013.
97. Rock JR, Barkauskas CE, Cronce MJ, et al: Multiple stromal populations contribute to pulmonary fibrosis without evidence for epithelial to mesenchymal transition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 108: E1475–E1483, 2011.
98. Weiss DJ, Bates JH, Gilbert T, et al: Stem cells and cell therapies in lung biology and diseases: conference report. *Ann Am Thorac Soc* 10: S25–S44, 2013.
99. Evans MJ, Cabral LJ, Stephens RJ, et al: Renewal of alveolar epithelium in the rat following exposure to no₂. *Am J Pathol* 70: 175–198, 1973.
100. Evans MJ, Cabral LJ, Stephens RJ, et al: Transformation of alveolar type ii cells to type i cells following exposure to nitrogen dioxide. *Exp Mol Pathol* 22: 145–150, 1975.
101. Adamson IYR, Bakowska J: Relationship of keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor levels in rat lung lavage fluid to epithelial cell regeneration after bleomycin. *Am J Pathol* 155: 949–954, 1999.

102. Adamson IYR, Bowden DH: The type 2 cell as progenitor of alveolar epithelial regeneration. *Lab Invest* 30: 35–42, 1974.
103. Adamson IYR, Hedgecock C, Bowden DH: Epithelial cell-fibroblast interactions in lung injury and repair. *Am J Pathol* 137: 385–392, 1990.
104. Kikkawa Y, Yoneda K: The type II epithelial cells of the lung. I. Method of isolation. *Lab Invest* 30: 76–84, 1974.
105. Gonzalez RF, Allen L, Dobbs LG: Rat alveolar type I cells proliferate, express oct-4, and exhibit phenotypic plasticity in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297: L1045–L1055, 2009.
106. Wang S, Hubmayr RD: Type I alveolar epithelial phenotype in primary culture. *Am J Respir Cell Mol Biol* 44: 692–699, 2011.
107. Gonzalez RF, Dobbs LG: Isolation and culture of alveolar epithelial type I and type II cells from rat lungs. *Methods Mol Biol* 945: 145–159, 2013.
108. Lucas A.M., Douglas L.C. Principles underlying ciliary activity in the respiratory tract. II. A comparison of nasal clearance in man, monkey and other mammals. *Arch. Otolaryngol.* 1934. 20: 518–541.
109. Wunderer H., Morgenroth K., Weis G. The cleaning system of the airways: physiology, pathophysiology and effects of ambroxol. *Med Monatsschr Pharm.* 2009 Feb; 32(2): 42–47.
110. Morgenroth K, Bolz J. Morphological features of the interaction between mucus and surfactant on the bronchial mucosa. *Respiration* 1985; 47(3): 225–231.
111. Johnson MD, Widdicombe JH, Allen L, et al: Alveolar epithelial type I cells contain transport proteins and transport sodium, supporting an active role for type I cells in regulation of lung liquid homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 1966–1971, 2002.
112. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Лекарственная терапия сухого/влажного кашля: современная клиническая парадигма. *Consillium Medicum. Болезни органов дыхания (прил.)* 2015; 14–20.
113. Wright JR: Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat Rev Immunol* 5: 58–68, 2005.
114. Pattle RE: Properties, function and origin of the alveolar lining layer. *Nature* 175: 1125–1126, 1955.
115. Miller W: *The lung*, ed 2, Springfield, IL, 1947, Charles C Thomas.
116. Sleigh M. Mucus Propulsion. In: *The lung: Scientific Foundations* / Ed.: R.G.Crystal, J.B.West et al. New York: Raven Press, Ltd, 1991. Vol. 1: 189–197.
117. Roussel P., Degand P., Lamblin G. et al. Biochemical definition of human tracheobronchial mucus. *Lung* 1978; 154: 241–260.
118. Joris L., Dab I., Quinton P.M. Elemental composition of human airway surface fluid in healthy and diseased airways // *Amer. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148: 1633–1637.
119. Murray JF. *The Normal Lung: The Basis for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Disease*. Philadelphia: W.B.Saunders, 1986. P. 23–82.
120. Nadel J.A. New approaches to regulation of fluid secretion in airways. *Chest (Suppl.)* 1981; 80: 849–851.
121. Nadel J.A. Regulation of airway secretions. *Chest* 1985; 87 (1 suppl.): 111S–113S.
122. Каминская Г.О. Нереспираторные функции легких. В кн: *Клеточная биология легких в норме и при патологии*. / Под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000. С. 57–71.
123. Creeth JM: Constituents of mucus and their separation. *Br Med Bull* 34(1): 17–24, 1978.
124. Robinson NP, Kyle H, Webber SE, et al: Electrolyte and other chemical concentrations in tracheal airway surface liquid and mucus. *J Appl Physiol* 66(5): 2129–2135, 1989.
125. Reid LM, Bhaskar KR: Macromolecular and lipid constituents of bronchial epithelial mucus. *Symp Soc Exp Biol* 43: 201–219, 1989.
126. Leikauf GD, Ueki IF, Nadel JA: Autonomic regulation of viscoelasticity of cat tracheal gland secretions. *J Appl Physiol* 56: 426–430, 1984.
127. Paul A, Picard J, Mergely M, et al: Glycoconjugates secreted by bovine tracheal cells in culture. *Arch Biochem Biophys* 260: 75–84, 1988.
128. Shelhamer JH, Marom Z, Kaliner M: Immunologic and neuropharmacologic stimulation of mucous glycoprotein release from human airways in vitro. *J Clin Invest* 66: 1400–1408, 1980.
129. Adler KB, Schwarz JE, Anderson WH, et al: Platelet activating factor stimulates secretion of mucin by explants of rodent airways in organ culture. *Exp Lung Res* 13: 25–43, 1987.
130. Maron Z, Shelhamer JH, Kaliner M: Effects of arachidonic acid, monohydroxyecosatetraenoic acid and prostaglandins on the release of mucous glycoproteins from human airways in vitro. *J Clin Invest* 67: 1695–1702, 1981.
131. Seregini E, Botti C, Massaron S, et al: Structure, function and gene expression of epithelial mucins. *Tumori* 83(3): 625–632, 1997.
132. Sheehan JK, Thornton DJ, Somerville M, Carlstedt I. Mucin structure. The structure and heterogeneity of respiratory mucus glycoproteins. *Am Rev Respir Dis.* 1991 Sep; 144 (3 Pt 2): S4–S9.
133. Perez-Vilar J, Mabolo R. Gel-forming mucins. Notions from in vitro studies. *Histol Histopathol.* 2007 Apr; 22(4): 455–464.
134. Leikauf GD, Borchers MT, Prows DR, et al: Mucin apoprotein expression in COPD. *Chest* 121 (5 Suppl): 166S–182S, 2002.
135. Moniaux N, Escande F, Porchet N, et al: Structural organization and classification of the human mucin genes. *Front Biosci* 6: D1192–D1206, 2001.
136. Rogers D.F. Mucoactive agents for airway mucus hypersecretory diseases. *Respir Care.* 2007 Sep; 52(9): 1176–1197.
137. Hovenberg HW, Davies JR, Carlstedt I: Different mucins are produced by the surface epithelium and the submucosa in human trachea: identification of MUC5AC as a major mucin from the goblet cells. *Biochem J* 318: 319–324, 1996.

138. Fahy JV. Goblet cell and mucin gene abnormalities in asthma. *Chest* 2002 Dec; 122 (6 Suppl.): 320S–326S.
139. Martínez-Antón A, Debolós C, Garrido M, Roca-Ferrer J, Barranco C, Alobid I, Xaubet A, Picado C, Mullol J. Mucin genes have different expression patterns in healthy and diseased upper airway mucosa. *Clin Exp Allergy*. 2006 Apr; 36(4): 448–457.
140. Kim S, Nadel JA: Role of neutrophils in mucus hypersecretion in COPD and implications for therapy. *Treat Respir Med* 3: 147–159, 2004.
141. Jeffery P, Zhu J. Mucin-producing elements and inflammatory cells. *Novartis Found Symp*. 2002; 248:51–68; discussion 68–75, 277–282.
142. Pilette C, Godding V, Kiss R, et al: Reduced epithelial expression of secretory component in small airways correlates with airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 185–194, 2001.
143. Groneberg DA, Eynott PR, Lim S, et al: Expression of respiratory mucins in fatal status asthmaticus and mild asthma. *Histopathology* 40(4): 367–373, 2002.
144. Davies JR, Hovenberg HW, Lindén CJ, et al: Mucins in airway secretions from healthy and chronic bronchitic subjects. *Biochem J* 313 (Pt 2): 431–439, 1996.
145. Shahzeidi S, Aujla PK, Nickola TJ, Chen Y, Alimam MZ, Rose MC. Temporal analysis of goblet cells and mucin gene expression in murine models of allergic asthma. *Exp Lung Res*. 2003 Dec: 549–565.
146. Groneberg DA, Eynott PR, Oates T, et al: Expression of MUC5AC and MUC5B mucins in normal and cystic fibrosis lung. *Respir Med* 96(2): 81–86, 2002.
147. Meezaman D, Charles P, Daskal E, et al: Cloning and analysis of cDNA encoding a major airway glycoprotein, human tracheobronchial mucin (MUC5). *J Biol Chem* 269(17): 12932–12939, 1994.
148. Takeyama K, Dabbagh K, Jeong Shim J, et al: Oxidative stress causes mucin synthesis via transactivation of epidermal growth factor receptor: role of neutrophils. *J Immunol* 164(3): 1546–1552, 2000.
149. Sharma P, Dudus L, Nielsen PA, et al: MUC5B and MUC7 are differentially expressed in mucous and serous cells of submucosal glands in human bronchial airways. *Am J Respir Cell Mol Biol* 19(1): 30–37, 1998.
150. Thornton DJ, Howard M, Khan N, et al: Identification of two glycoforms of the MUC5B mucin in human respiratory mucus. Evidence for a cysteine-rich sequence repeated within the molecule. *J Biol Chem* 272(14): 9561–9566, 1997.
151. Hays SR, Fahy JV: Characterizing mucous cell remodeling in cystic fibrosis: relationship to neutrophils. *Am J Respir Crit Care Med* 174(9): 1018–1024, 2006.
152. Davies JR, Svitacheva N, Lannefors L, et al: Identification of MUC5B, MUC5AC and small amounts of MUC2 mucins in cystic fibrosis airway secretions. *Biochem J* 344(Pt 2): 321–330, 1999.
153. Burgel PR, Montani D, Danel C, et al: A morphometric study of mucins and small airway plugging in cystic fibrosis. *Thorax* 62(2): 153–161, 2007.
154. Takeyama K, Fahy JV, Nadel JA: Relationship of epidermal growth factor receptors to goblet cell production in human bronchi. *Am J Respir Crit Care Med* 163(2): 511–516, 2001.
155. Chen Y, Zhao YH, Di YP, et al: Characterization of human mucin 5B gene expression in airway epithelium and the genomic clone of the amino-terminal and 5'-flanking region. *Am J Respir Cell Mol Biol* 25: 542–553, 2001.
156. Caramori G, Di Gregorio C, Carlstedt I, Casolari P, Guzzinati I, Adcock IM, Barnes PJ, Ciaccia A, Cavallero G, Chung KF, et al. Mucin expression in peripheral airways of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Histopathology* 2004 Nov; 45(5): 477–484.
157. Чикина С.Ю. Патология мукоцилиарного клиренса при различных бронхолегочных заболеваниях. В кн.: Мукоактивная терапия / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2006. С. 31–42.
158. Sha Q, Truong-Tran AQ, Plitt JR, et al: Activation of airway epithelial cells by toll-like receptor agonists. *Am J Respir Cell Mol Biol* 31: 358–364, 2004.
159. Takeyama K, Dabbagh K, Lee HM, et al: Epidermal growth factor system regulates mucin production in airways. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 3081–3086, 1999.
160. Tjabringa GS, Aarbiou J, Ninaber DK, et al: The antimicrobial peptide LL-37 activates innate immunity at the airway epithelial surface by transactivation of the epidermal growth factor receptor. *J Immunol* 171: 6690–6696, 2003.
161. Koff JL, Shao MX, Kim S, et al: Pseudomonas lipopolysaccharide accelerates wound repair via activation of a novel epithelial cell signaling cascade. *J Immunol* 177: 8693–8700, 2006.
162. Nakanaga T, Nadel JA, Ueki IF, et al: Regulation of interleukin-8 via an airway epithelial signaling cascade. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292: L1289–L1296, 2007.
163. Koff JL, Shao MX, Ueki IF, et al: Multiple TLRs activate EGFR via a signaling cascade to produce innate immune responses in airway epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 294:L1068–L1075, 2008.
164. Cardell BS, Pearson RSB: Death in asthmatics. *Thorax* 14: 341–352, 1959.
165. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S: The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350(26): 2645–2653, 2004

Информация об авторе

Молостова Татьяна Николаевна — к. м. н., ведущий специалист организационно-методического отдела по аллергологии-иммунологии и пульмонологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента» Департамента здравоохранения Москвы; тел.: (916) 140-61-18; e-mail: molostovatiana@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-6917-170X>)