

УДК 611.2-018.7

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РЕСНИТЧАТОГО ЭПИТЕЛИЯ ВОЗДУХОНОСНЫХ ПУТЕЙ: НОВЫЕ НАУЧНЫЕ СВЕДЕНИЯ К ПРЕЖНИМ ПРЕДСТАВЛЕНИЯМ****М.Т.Луценко***Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,  
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

За последние десятилетия накопилось много исследований в области оценки строения и функции мукоцилиарной системы воздухоносных путей дыхательной системы человека. Особенно много появилось сведений, касающихся строения реснитчатого эпителия и причин, объясняющих его двигательную функцию. Новые методы электронной микроскопии (конфокальная микроскопия) позволили изучить тонкое строение ресничек и механизм, порождающий движение микротрубочек ресничек друг по отношению к другу. Появились новые термины в цитологическом лексиконе: «мокрые белки». Изучено тонкое строение этих образований и механизм, позволяющий им работать, используя энергию АТФ. В данном обзоре изложены некоторые сведения, касающиеся не только строения ресничек мерцательного эпителия, но и их функции в зависимости от содружественной работы секреторного аппарата бронхов, особенно на фоне тяжелых заболеваний легких, таких как бронхиальная астма. Изложенный материал не претендует на окончательное и полное освещение вопроса в области механизма функционирования мукоцилиарной системы. Накапливающиеся данные позволяют и впредь освещать детали морфофункциональных особенностей двигательной работы не только в воздухоносных путях легких, но и в клетках различных органов животного организма.

*Ключевые слова: воздухоносные пути, мукоцилиарная система, реснитчатый эпителий, реснички, микротрубочки.*

**SUMMARY****MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF AIRWAY CILIARY EPITHELIUM: NEW SCIENTIFIC INFORMATION TO THE PREVIOUS VIEWS****M.T.Lutsenko***Far Eastern Scientific Center of Physiology and  
Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str.,  
Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The past decade has accumulated a lot of research to assess the structure and function of airway mucociliary system. Especially a lot of information has appeared concerning the structure of the ciliary epithelium and the reasons for its motor function. New methods of electron microscopy (confocal microscopy) allowed us to study the fine structure of cilia and the

mechanism generating the movement of the cilia microtubules in relation to each other. There are new terms to the lexicon of cytology such as «wet proteins». The fine structure of these formations and a mechanism that allows them to work, using the energy of ATP was studied. This review presents some data concerning not only the structure of the cilia, but their function depending on the friendly working secretory apparatus of the bronchi, especially against the backdrop of severe lung diseases such as bronchial asthma. The material is not intended for the final and complete coverage of the issue in the area of the functioning of the mucociliary system. Accumulated data will continue to cover the details of morphological and functional features of motor work not only in the airways, but also in the cells of various organs of the animal organism.

*Key words: airway, mucociliary system, cilia, microtubules.*

Мукоцилиарная система выполняет свою функцию благодаря слаженной работе мерцательного и секреторного аппарата бронхиального дерева [3, 4, 6, 9]. Реснички мерцательного эпителия в дыхательных путях человека при комнатной температуре колеблются от 10 до 20 раз в секунду. В ритме сокращения ресничек определяющим является импульс, приводящий их к движению. Во время восстановления наклоненные реснички возвращаются в надцилиарный жидкостный слой. При сильном импульсе реснички, изгибаясь, достигают своими кончиками слизистой оболочки (рис. 1 а, б).

При изучении работы ресничек было установлено, что в их составе находится АТФ [14, 22, 25]. Ресничку можно рассматривать как органеллу, составленную из двух основных, связанных друг с другом частей: собственно реснички (рис. 1) и базального тела (рис. 2 а). Длина реснички колеблется от 5 до 10 мкм; диаметр от 0,1 до 0,2 мкм. Реснички связаны с телом клетки мембраной, которая становится общей и для реснички (рис. 2 б).

На поперечном срезе отчетливо выступает строение реснички (рис. 3). Через матрикс (нексин) проходят 9 пар фибрилл, а в центре – две одиночные фибриллы, при ультрамикроскопическом исследовании которых выявляется трубчатый характер строения. Начинаются реснички от базальных телец, расположенных на апикальном полюсе клетки. Эти трубочки располагаются попарно под мембраной реснички. В центре реснички располагается две одиночные фибриллы [26]. Трубочки соединены множеством различных связей. Белки, которые формируют эти связи, необходимы для организации микротрубочек в единую согласованную

систему. По периферии микротрубочки соединяются белком нексинам (N). Дуплеты микротрубочек связаны с центральными микротрубочками с помощью белковых комплексов, представляющих как бы спицы (S) с

видимыми головками (G), которые присоединяются к внутренней оболочке, окружающей две центральные микротрубочки (рис. 3).

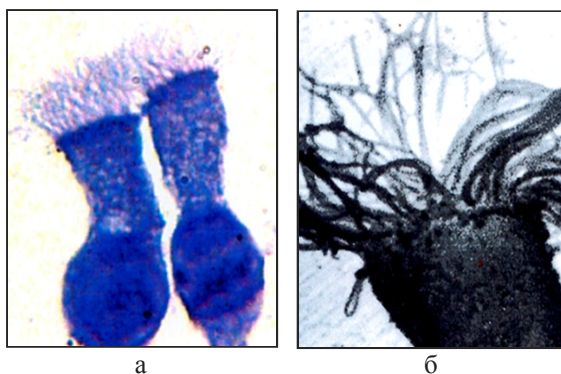


Рис. 1. Общий вид реснитчатой клетки слизистой оболочки дыхательных путей человека.

а – реснитчатые клетки, взяты из бронхоальвеолярного лаважа. Окраска гематоксилином Бёмера. Увеличение: 10×100.

б – реснитчатая клетка при растровой электронной микроскопии.

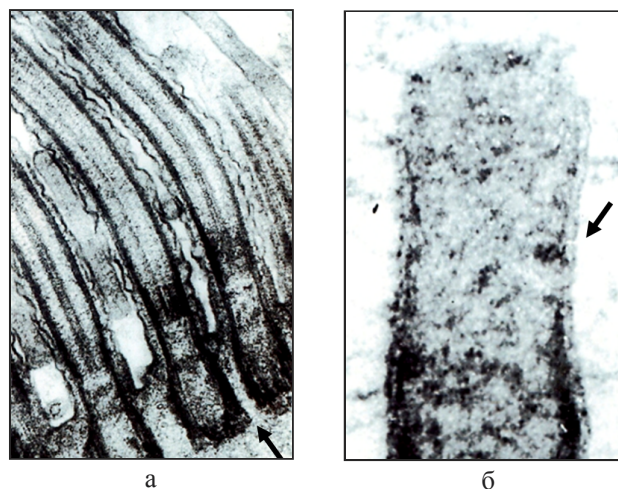


Рис. 2. Электронная микроскопия.

а – На апикальном полюсе мерцательной клетки расположены реснички. Отчетливо выступает базальное тело реснички. Увеличение: 20000.

б – Отдельно взятая ресничка. Отчетливо выделяется покрывающая ее снаружи мембрана, которая является общей и для мерцательной клетки в целом. Увеличение: 60000.

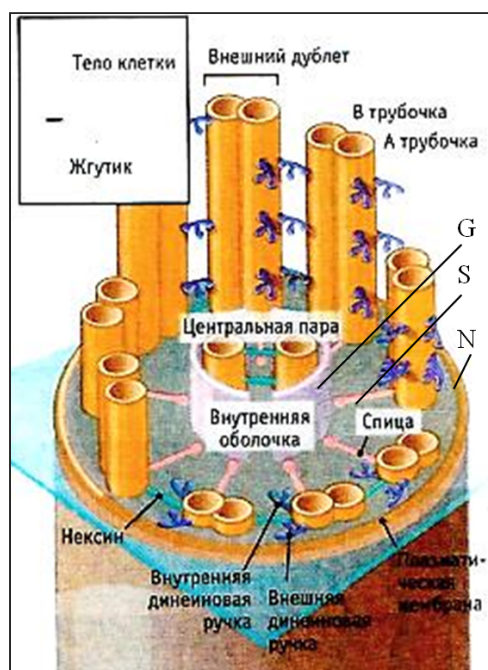


Рис. 3. Схема строения реснички. Рисунок заимствован у Д.Раппом (Клетка, 2011).

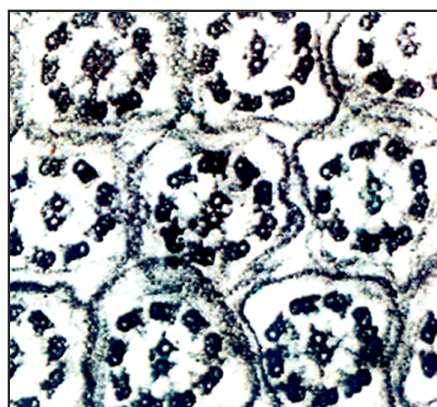
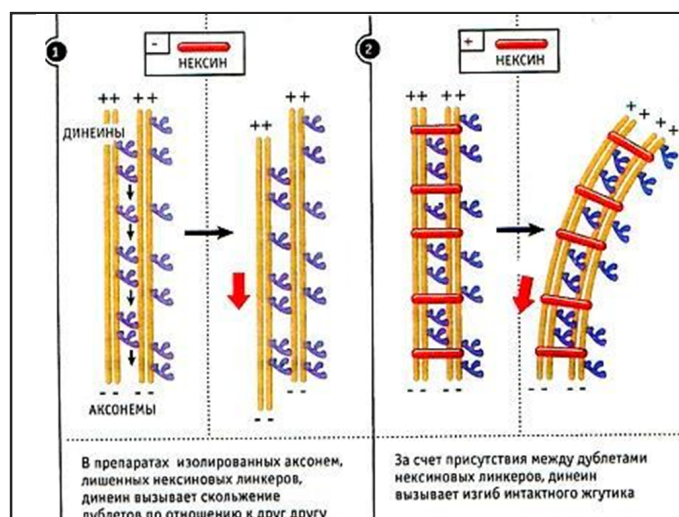


Рис. 4. Поперечный разрез через реснички. Отчетливо видны 9 пар микротрубочек по периферии реснички и одна – в центре. Электронная микроскопия.

Рис. 5. Схема, отражающая характер связи микротрубочек с моторами, представленными белком динеином. Рисунок заимствован из руководства «Клетка» (2011).





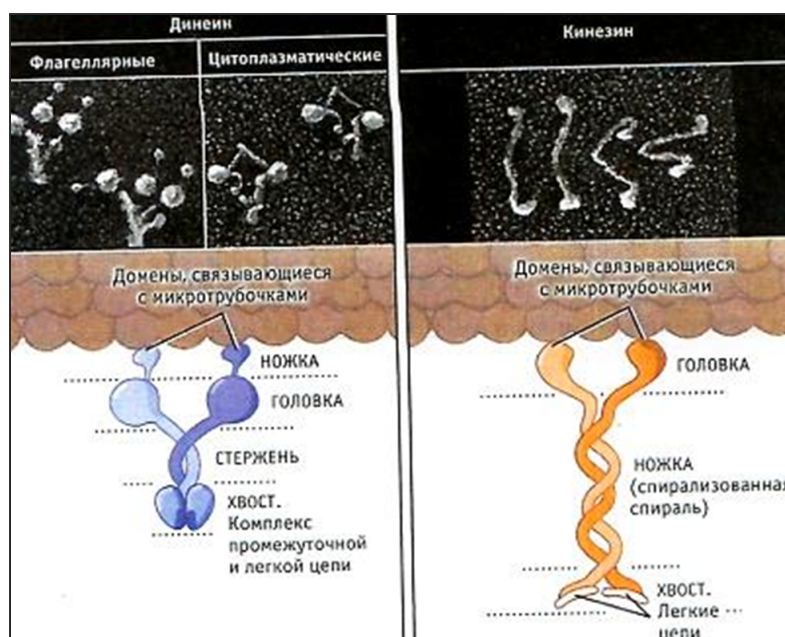


Рис. 6. Строение моторных белков микротрубочек по результатам исследований в электронном микроскопе с использованием метода кругового напыления (вверху). В нижней части рисунка схематически представлено связывание моторов с микротрубочками. Каждый мотор состоит из двух или более крупных полипептидов (тяжелых цепей) и нескольких полипептидов меньшего размера (промежуточные и легкие цепи). Фотографии любезно представлены Джоном Хойзером, медицинский факультет Вашингтонского университета. Рисунок заимствован из книги «Клетка» (2011).

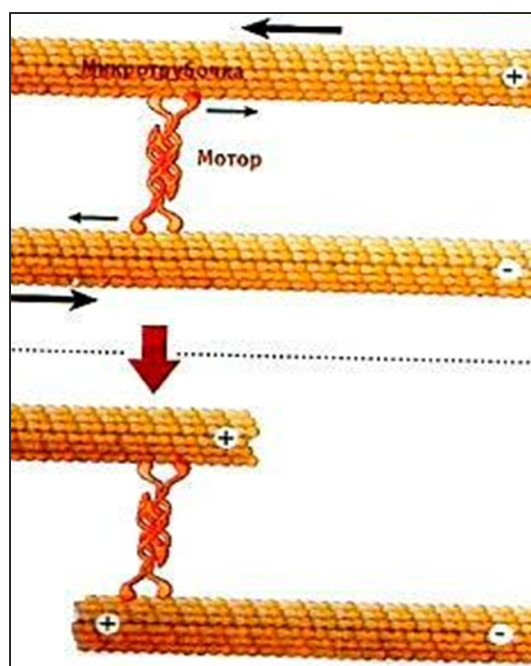


Рис. 7. Некоторые кинезины, соединяясь своими хвостовыми доменами, образуют биполярные моторы с двумя моторными доменами на концах. Такие моторы способны одновременно присоединяться к двум противоположно ориентированным микротрубочкам и перемещать их. При этом микротрубочки движутся друг относительно друга. Направление движений мотора обозначено маленькими стрелками; большие стрелки показывают направление перемещения микротрубочек. Рисунок заимствован из книги «Клетка» (2011).

Белки, связывающие между собой соседние дуплеты микротрубочек, называются динеинами. Хвостовой домен связывается с А трубкой одного дуплета, а головной домен – с В трубкой следующего дуплета. Смежные дуплеты микротрубочки связаны двумя на-

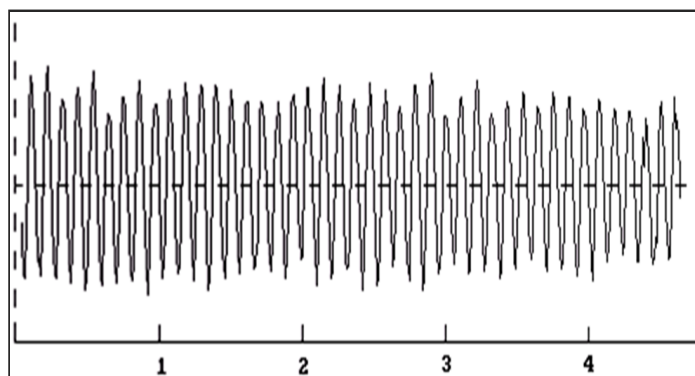


Рис. 8. Запись мерцательной активности реснитчатого эпителия слизистой оболочки бронхов у здорового добровольца. Частота биения ресничек 11,1 Гц. Ось абсцисс – время (с), ось ординат – амплитуда колебаний.

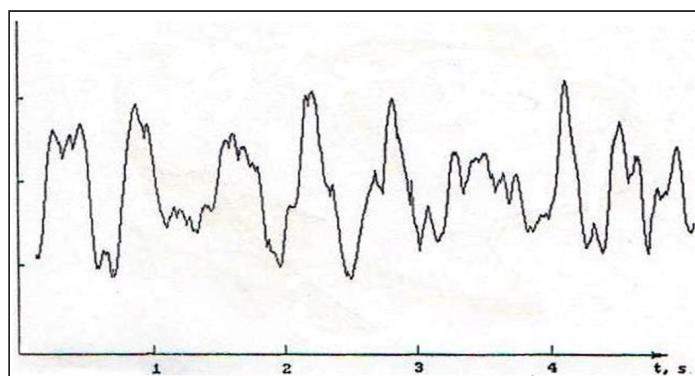


Рис. 9. Запись мерцательной активности реснитчатого эпителия слизистой оболочки бронхов у больного тяжелой БА. Частота биения ресничек 1,5 Гц. Ось абсцисс – время (с), ось ординат – амплитуда колебаний.

борами молекул динеина, которые называются внутренними и внешними ручками. Внешние ручки содержат только динеины с двумя или тремя головками, а белки с одной или двумя головками находятся во внутренних ручках (рис. 4, 5).

### Характер биения ресничек

Моторные функции осуществляют динеины, так как с них начинается движение. Поскольку внешние трубочки тесно связаны с нексином, динеин не может сдвигать внешние дуплеты и движение приобретает сгибательный характер. Сгибание происходит потому, что динеин активен только в пределах небольшого участка аксонемы. Для того, чтобы обеспечить сгибание, динеины активируются последовательно, как вдоль длины, так и по периферии аксонемы.

Активность динеинов контролируется центральными микротрубочками и спицами, в которых содержатся ферменты киназы и фосфатазы. При вращении центральных трубочек вокруг своей оси запускается локальная система передачи сигнала для активирования динеина. Посредством быстрой локальной активации и инактивации специфических изоформ динеина происходит регуляция силы и частоты биения реснички.

Как упоминалось выше, в основании ресничек находится базальное тельце, по своему строению оно напоминает структуру центриоли любой клетки. Среди ресничек обязательно встречаются такие клетки, которые не обладают подвижностью. Они не содержат центральных микротрубочек, поэтому их структуру можно записать как «9+0». Базальное тело, вероятно, играет большую роль в реснитчатом ударе. Как показывают биохимические исследования, АТФ локализуется в основном в девяти периферических трубочках, в то время как центральные трубочки лишены ферментативной активности. В базальных тельцах обнаруживают высокую активность АТФ, сукцинатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, аминокислотиды, а на поверхности и теле ресничек – аденилатциклазы,  $\alpha$ -глицерофосфатдегидрогеназы и ацетилхолинэстеразы.

В функциональном отношении периферическая опорно-сократительная система клетки находится в теснейшем взаимодействии с системой периферических микротрубочек. Это позволяет считать, что микротрубочки периферической части являются частью субмембранной системы клеток. В составе сократительных белков, связанных с микротрубочками находят актин, миозин, тропомиозин. Сами же микротрубочки, находясь в тесном взаимодействии с микрофибриллярным аппаратом клетки, образованы чаще всего из 13 димерных глобулярных белков. В микротрубочках обнаруживают белки  $\alpha$  и  $\beta$ -тубулины, на которые приходится до 80% их состава, остальные 20% приходятся на MAP<sub>1</sub>, MAP<sub>2</sub> и низкомолекулярный тау-фактор. MAP-белки (microtubule associated proteins) связаны с тубулинами [21, 25, 26]. Тау-фактор необходим для полимеризации тубулина. Без тау-фактора самосборка тубулинов невозможна [15]. Микротрубочки – очень лабильная структура. По ходу они разрушаются и очень подвержены функциональной изменчивости, для них характерна самосборка и саморазборка.

Процессы самосборки зависят от наличия в периферической гиалоплазме (нексин) фонда G-актина, ди-

меров  $\alpha$  и  $\beta$ -тубулинов и мономеров фибриллярных структур. Для ресничек характерной структурой является тубулин-динеиновая организация микротрубочек. Динеин – белок, очень близкий по своей морфофункциональной организации к белку миозину [16, 24]. Он сосредоточен в «ручках», расположенных по всей длине А трубочек. Вся эта сложная механохимическая система стабилизируется в ресничках фибриллярными белковыми структурами, в основном находящимися вокруг пары центральных микротрубочек и радиальными тяжами (спицами), связывая центральный опорный цилиндр с периферическими микротрубочками. Тубулин-динеиновый механохимический комплекс работает по принципу скольжения. Химическая энергия АТФ превращается в механохимическую энергию скольжения одних дублетов микротрубочек по отношению к другим за счет тубулин-динеинового взаимодействия в местах временных контактов «ручек» с димерами тубулина в стенке микротрубочек (рис. 5).

Реснички в эпителии дыхательных путей колеблются от 10 до 20 раз в секунду. Типичным в ритме сокращения реснички является быстрый импульс, приводящий к движению ресничек, и медленный этап – восстановление. Во время восстановления наклоненные реснички возвращаются в надцилиарный жидкостный слой. При сильном импульсе реснички, изгибаясь, достигают своими кончиками поверхности слизистой оболочки.

Раньше считали, что наклонное движение ресничек вызывается активным сокращением периферических микроканалцев, однако подробные исследования показали, что они не сокращаются, а активно скользят друг по отношению к другу. Под электронным микроскопом было обнаружено, что зафиксированные  $O_8O_4$  реснички в разгаре движения обнаруживают противоположащие дуплеты микроканалцев, которые оканчивались на разном расстоянии от кончика ресничек, и только в том случае, когда ресничка была наклонена. В прямом положении реснички этого не наблюдалось. Динеиновые плечи являются прямым поставщиком энергии для движения ресничек. Возможно, что динеиновые плечи, благодаря вызванным АТФ изменениям образуют временные мосты между соседними дуплетами микротрубочек, чтобы вызвать скольжение. Однако до настоящего времени не совсем понятно, какой стимул становится причиной, побуждающей реснички к последовательной активации микроканалцев на уровне поперечного сечения и вдоль них.

### Механизм активации микротрубочек

Одна из основных функций микротрубочек состоит в транспорте материалов из одного места клетки в другое. Транспортные средства, которые переносят грузы по внутренним магистралям, называются молекулярными моторами (рис. 6). Это белки, способные связываться с микротрубочками, используя циклический процесс гидролиза АТФ в качестве источника энергии для постоянного движения вдоль микротрубочек [16].



Моторные белки доставляют секреторные везикулы к плазматической мембране, обеспечивают транспорт сформированных в цитозоле везикул в эндосомы, осуществляют внутриклеточное движение митохондрий и эндоплазматического ретикулула. Под влиянием гормональных воздействий моторы концентрируют эти везикулы или в середине клетки или распределяют их по цитоплазме [11, 17, 27, 28, 29].

Моторы обеспечивают подвижность хромосом при митозе. Некоторые вирусы используют клеточные моторы для своей транспортировки в ядро. Одним из таких примеров является вирус ВИЧ. Таким образом, молекулярные моторы представляют главный компонент клетки, выполняя ведущую роль в ее метаболизме с участием микротрубочек. В клетке имеется два семейства молекулярных моторов, которые перемещаются вдоль микротрубочек. Это кинезины, которые направляются к плюс-концам микротрубочек, и динеины, осуществляющие движение в минус-направлении [16, 17, 20]. Наряду с направлением движения мотора, организация сети микротрубочек является источником навигационной информации, необходимой для направления карго (груза) к определенному участку клетки. При радиальной структуре сети микротрубочек, характерной для фибробластов, моторы движутся к минус-концу микротрубочек, транспортируя карго в центр клетки (к ядру или аппарату Гольджи). Плюс-моторы перемещают карго к периферии клетки (в сторону плазматической мембраны).

Полярность полимера микротрубочки или актиновых филаментов обеспечивает направленность движения и проявления навигационных характеристик мотора. Если микротрубочки закреплены в центросоме, то мотор может продвигаться вдоль нее и транспортировать карго. Если же моторный белок закреплен в кортикальном слое клетки, то мотор приводит в движение микротрубочку, помогая реорганизовать всю структуру. Моторы построены из больших глобулярных доменов, присоединенных к концу еще одного домена, имеющего форму длинного стержня.

Очень многие моторы на другом конце имеют другую пару меньших по размеру доменов [27, 29]. Большие домены содержат сайты связывания полимерных молекул микротрубочек или актиновых филаментов и АТФ. Такие домены получали название головных [29]. Динеиновые моторы имеют дополнительную ножку, которая выступает как отросток на глобулярном домене и кончик его связывается с микротрубочками [11]. Хвостовой домен выполняет функцию связи с карго [28].

Кинезиновые моторы состоят из 45 изомеров, это заставляет предполагать, что они выполняют в клетках разнообразные роли: транспорт везикул, участие в движении хромосом по веретену деления во время митоза и так далее [11, 13, 18, 19, 23].

#### Работа моторных белков

Энергетические процессы моторов обеспечиваются за счет АТФ. При конформационных перестройках белков доменов АТФ перестраивается с образованием

АДФ, а выделяемая энергия идет на выполнение двигательной функции мотора. При этом происходят небольшие изменения формы головки, и она перемещается вперед. При этом головка открепляется от поверхности микротрубочки, на которой она до этого находилась, чтобы перебраться через впереди находящуюся головку и закрепится на новом месте микротрубочки. Затем таким же образом начинается процесс со стороны второй головки, что и приводит к значительному передвижению мотора вперед по микротрубочке. Шейные линкеры кинезина обеспечивают длинные шаги за счет качательных движений. Таким образом, перемещение кинезина обеспечивается АТФ-азным циклом обеих головок, контролирующим движение шейных линкеров. Изменения в одной головке подготавливают изменения во второй.

Более подробно процесс движения мотора вдоль микротрубочки можно представить следующим образом [11, 17, 28]. Одна из головок прочно зафиксирована на микротрубочке, ее связывающий карман не содержит нуклеотидов. За головкой расположен шейный линкер. Связывающий карман второй головки содержит АДФ, а сама головка свободно расположена вдоль микротрубочки. Кинезин готов сделать первый шаг. Это начинается с момента связывания АТФ с передней головкой 1, ее шейный линкер отклоняется вперед по направлению к плюс-концу микротрубочки. Это движение приводит к тому, что головка 1 перемещает головку 2 в лидирующее положение, и она располагается над следующим сайтом связывания на микротрубочке. Затем головка связывается с сайтом и отщепляет АДФ. Гидролиз АТФ, связанного с головкой 1, приводит к упрочнению взаимодействия между головкой и микротрубочкой.

Кинезин переходит в промежуточное положение, при котором обе головки оказываются прочно связанными с микротрубочкой. Как только головка 2, занимающая теперь лидирующее положение, прочно связалась с микротрубочкой, головка 1 высвобождает фосфатную группу, образующуюся при гидролизе АТФ. Этот процесс приводит к отщеплению головки 1 от микротрубочки и вызывает конформационные изменения в головке 2, в результате которых повторно открывается активный сайт. Вся цепь событий повторяется, только меняются местами головки мотора, что позволяет ему передвигаться вдоль микротрубочки. Скоординированность движения обеих головок осуществляется при помощи шейных линкеров. Когда обе головки связаны с микротрубочкой, происходит выпрямление и напряжение шейных линкеров, что становится сигналом для АТФ-азного цикла. Продвинувшись до конечного пункта (в ресничках) мотор покидает микротрубочку, чтобы не мешать работать на ней другим активным моторам (рис. 7).

Движение ресничек обеспечивает транспорт слизи в воздухоносных путях в проксимальном направлении. Успешное решение этой функции зависит от количества слизи и жидкости, числа клеток, принимающих участие в этом процессе, частоты сократительных дви-

жений ресничек, а также координации наклонов ресничек в пределах одной клетки и согласованности этих движений с соседними клетками.

На их активность влияют различные факторы, заключенные внутри этих структур. В пределах любого участка респираторного тракта все реснички имеют тенденцию к одинаковой скорости и типу колебания, которое, как правило, идет в одном направлении, напоминая движение маятника, благодаря чему жидкость передвигается под прямым углом к ее длине. При этом нужно учитывать, что колебательные процессы ресничек осуществляются при воздействии какого-либо фактора возбуждения. Эффект движения достигается сгибанием ресничек, инициируясь внутренними процессами метаболизма.

Наконец, мы всегда отмечаем, что сгибание идет от одного конца реснички к другому. Реснички колеблются синхронно по всему тракту, выполняя этот процесс движения одна за другой – метакхронно. Метакхронизм ресничек, основанный на этом принципе, обеспечивает движение и колебание в одном направлении, то есть совершается симплектический метакхронизм.

Чаше мы наблюдаем сложный метакхронизм, при котором метакхронные волны движутся в противоположном направлении по отношению эффективного удара

колебания и, следовательно, в направлении, противоположном движению жидкости – дисплектическое движение. Реснички при этом совершают колебания под прямым углом к линии прогрессии волн. Мерцательные поверхности с ресничками обычно обнаруживают метакхронизм, указывающий на наличие общего координирующего механизма.

Таким образом, метакхронизм – явление, отражающее определенную последовательность в возникновении колебаний ресничек, в которой заметна строгая упорядоченность. На движение ресничек большое влияние оказывает температура окружающей среды, а также концентрация водородных ионов. При высокой концентрации водородных ионов колебания ресничек могут совсем прекратиться. Высокая концентрация  $\text{CO}_2$  угнетает движение ресничек, в то время как достаточное снабжение слизистой бронхов кислородом усиливает колебательные движения ресничек.

Не удивительно, что при тяжелой форме бронхиальной астмы (БА), когда происходит выраженное нарушение проходимости терминальных отделов бронхиального дерева (табл. 1) и снижается скорость обмена газов в движущемся воздушном потоке, обмен между содержанием  $\text{O}_2$  и  $\text{CO}_2$  сдвигается в сторону недостатка кислорода. Ниже приводим результаты собственных исследований.

Таблица 1

Показатели функции внешнего дыхания (% от долж.) у больных БА и здоровых лиц ( $M \pm m$ )

| Показатели        | Здоровые лица   | Степень тяжести БА        |                           |                           |
|-------------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                   |                 | Легкая                    | Средняя                   | Тяжелая                   |
| ЖЕЛ               | 103,0 $\pm$ 2,0 | 94,9 $\pm$ 3,7<br>p>0,05  | 82,5 $\pm$ 3,9<br>p<0,001 | 69,1 $\pm$ 4,2<br>p<0,001 |
| ФЖЕЛ              | 99,4 $\pm$ 2,2  | 92,3 $\pm$ 3,0<br>p>0,05  | 75,5 $\pm$ 4,0<br>p<0,001 | 64,2 $\pm$ 3,8<br>p<0,001 |
| ОФВ <sub>1</sub>  | 93,0 $\pm$ 2,4  | 83,5 $\pm$ 4,3<br>p>0,05  | 64,5 $\pm$ 4,1<br>p<0,001 | 45,7 $\pm$ 4,4<br>p<0,001 |
| ИВТ               | 92,2 $\pm$ 2,1  | 86,1 $\pm$ 3,6<br>p>0,05  | 75,2 $\pm$ 5,3<br>p<0,01  | 63,2 $\pm$ 5,0<br>p<0,001 |
| ПОС               | 95,5 $\pm$ 3,3  | 84,6 $\pm$ 5,0<br>p>0,05  | 66,5 $\pm$ 3,8<br>p<0,001 | 46,3 $\pm$ 5,2<br>p<0,001 |
| МОС <sub>25</sub> | 93,0 $\pm$ 5,4  | 71,2 $\pm$ 5,0<br>p<0,01  | 52,4 $\pm$ 3,0<br>p<0,001 | 40,2 $\pm$ 4,3<br>p<0,001 |
| МОС <sub>50</sub> | 87,8 $\pm$ 4,2  | 64,3 $\pm$ 5,8<br>p<0,01  | 45,2 $\pm$ 3,3<br>p<0,001 | 36,2 $\pm$ 3,0<br>p<0,001 |
| МОС <sub>75</sub> | 84,9 $\pm$ 5,2  | 56,2 $\pm$ 5,0<br>p<0,001 | 40,6 $\pm$ 2,5<br>p<0,001 | 32,4 $\pm$ 2,9<br>p<0,001 |

Примечание: здесь и в следующей таблице p – уровень значимости различий по отношению к здоровым лицам.

У больных тяжелой БА установлено более выраженное снижение показателей бронхиальной проходимости [1], по всей видимости, обусловленное тяжелыми воспалительными и морфологическими изменениями в дыхательных путях в сочетании с бронхиальной гиперреактивностью и гладкомышечным

спазмом [8, 10]. В данной ситуации эффективность мукоцилиарного клиренса резко снижается, сопровождаясь подавлением работы реснитчатого эпителия, нарушая эвакуацию содержимого бронхов во внешнюю среду [2, 5, 7]. Если у здоровых лиц частота колебательных движений ресничек мерцательного



эпителии лежит в пределах 11,0 Гц (рис. 8), то при тяжелой форме БА она снижается до 1,5-2,5 Гц (рис. 9).

Работа реснитчатого аппарата воздухоносных путей легких выполняется в тесном функциональном взаимодействии мерцательных клеток, а также бокаловидных клеток слизистой и подслизистых желез, вырабатывающих секрет в просвет бронхов. Таким образом, слизь, необходимая для нормальной работы мукоцилиарной системы, вырабатывается как слизистой, так и подслизистой оболочками бронхов. Для нормальной работы секреторных клеток необходимо

активное функционирование кровеносных капилляров, снабжающих секреторные клетки жидкой частью крови.

При благоприятных условиях окружающей среды мы наблюдаем в слизистой оболочке бронхов большое количество бокаловидных клеток, вырабатывающих жидкий секрет. Состав секрета у здоровых лиц, взятого из просвета бронхов, содержит значительное количество гликозаминогликанов (ГАГ), в составе которых преобладают гиалуроновая кислота и гепарин (табл. 2).

Таблица 2

Содержание ГАГ (в %) в бронхиальном секрете у больных БА и здоровых лиц ( $M \pm m$ )

| Исследуемые группы | Виды ГАГ в бронхиальном секрете |                       |                       |                       |                       |                     |
|--------------------|---------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
|                    | Гиалуроновая кислота            | Гепарин-сульфат       | Гепарин               | Хондроитин-4-сульфат  | Хондроитин-6-сульфат  | Кератин-сульфат     |
| Здоровые лица      | 7,85±1,31                       | 23,05±1,20            | 25,00±1,20            | 19,60±0,80            | 15,90±0,45            | 6,10±0,45           |
| Легкое течение БА  | 6,76±1,89<br>p<0,01             | 14,37±2,50<br>p<0,01  | 19,20±1,30<br>p<0,01  | 31,04±0,85<br>p<0,001 | 21,55±0,60<br>p<0,001 | 7,80±0,41<br>p<0,01 |
| БА средней тяжести | 5,90±0,95<br>p<0,001            | 13,90±1,80<br>p<0,001 | 19,15±1,80<br>p<0,01  | 25,30±1,30<br>p<0,001 | 25,90±0,50<br>p<0,001 | 8,20±0,75<br>p<0,01 |
| Тяжелое течение БА | 5,35±1,23<br>p<0,001            | 14,15±1,05<br>p<0,001 | 13,50±0,90<br>p<0,001 | 31,92±1,30<br>p<0,001 | 27,85±0,54<br>p<0,001 | 8,50±0,61<br>p<0,01 |

В составе эпителиальной выстилки слизистой оболочки в это время преобладает большое количество бокаловидных клеток, содержащих ГАГ, представленные гиалуроновой кислотой и гепарин-сульфатами (рис. 10).

По мере нарастания тяжести заболевания БА происходит перестройка слизистой оболочки бронхов, и на этапе ее перехода в стадию средней тяжести происходит уменьшение количества бокаловидных клеток, а продукт их секреции начинает выделять в подавляющем большинстве хондроитин-4-сульфаты и хондроитин-6-сульфаты (рис. 11 а, б).

При тяжелой форме БА слизистая представлена единичными эпителиальными клетками кубической или цилиндрической формы, которые не продуцируют секрет. Выработка секрета приходится на белково-сли-

зистые железы, концевые отделы которых находятся в подслизистой оболочке бронхов. Количество концевых отделов возрастает, а секрет носит в основном слизистый характер (рис. 12).

Выработка секрета с увеличением в нем ГАГ, содержащих большое количество хондроитинсульфатов, изменяет картину работы мукоцилиарного аппарата. Слизь составляет большую нагрузку на движение реснитчатого аппарата, что отражается на работе моторной части ресничек, вызывая затруднение в их передвижении вдоль микротрубочек. Нарушается эффект скольжения микротрубочек друг по отношению к другу, подавляя в целом двигательную активность ресничек, особенно при тяжелой БА. Формируется картина мукоцилиарной недостаточности.

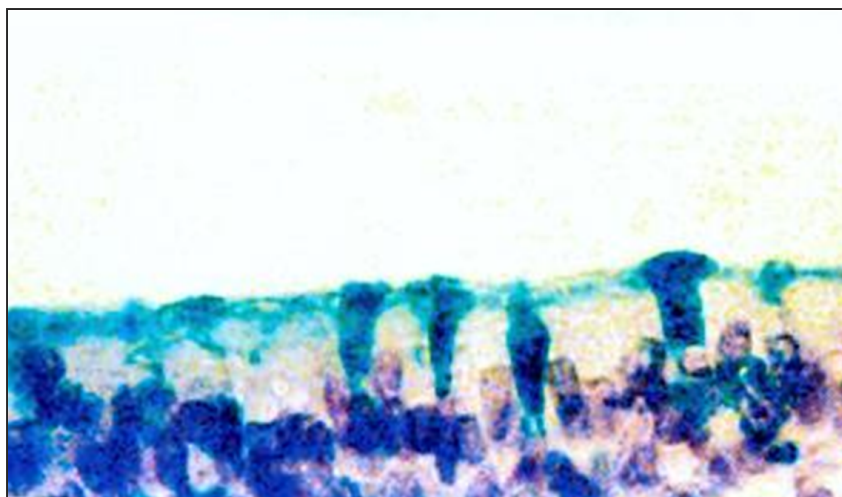
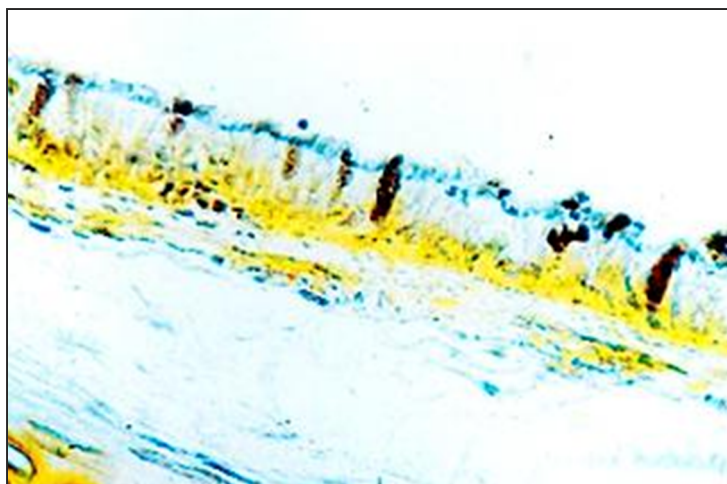
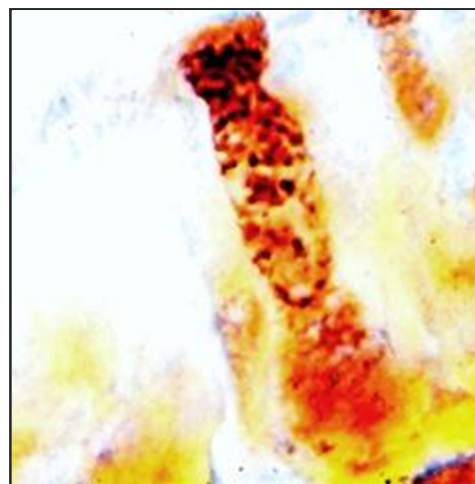


Рис. 10. Слизистая оболочка бронха больного БА легкой степени тяжести. В эпителиальном пласте слизистой преобладают бокаловидные клетки, содержащие ГАГ, относящиеся к гиалуроновой кислоте и гепаринам. Окраска азуром I, pH 1,5-2.



а



б

Рис. 11. Слизистая оболочка бронха больного БА средней степени тяжести.

а – Общий вид слизистой. Бокаловидные клетки вырабатывают секрет, содержащий в большом количестве хондроитинсульфаты. Окраска триафлавином. Увеличение: 15×10.

б – Отдельная бокаловидная клетка из этого же участка слизистой, секрет которой состоит из хондроитинсульфатов. Окраска триафлавином. Увеличение: 10×100.

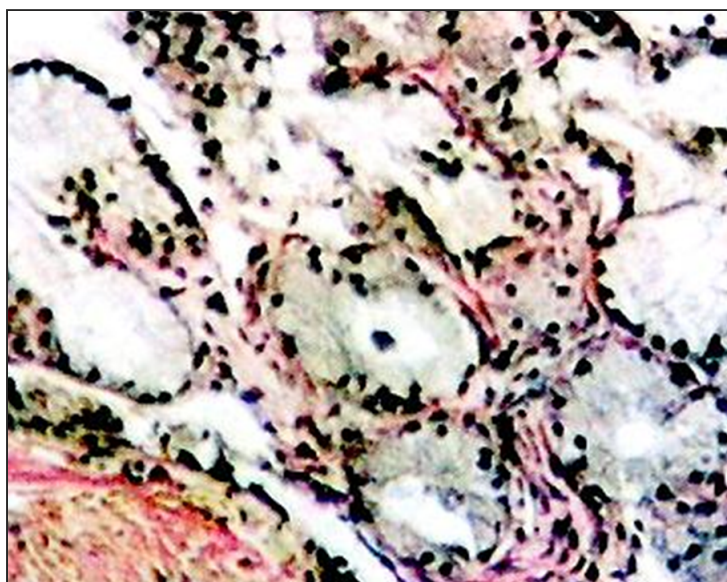


Рис. 12. Тяжелая форма БА. Подслизистая оболочка бронха, в которой располагается большое количество концевых отделов белково-слизистых желез. Преобладают клетки, вырабатывающие слизь, то есть ГАГ, содержащие большое количество хондроитинсульфатов. Окраска по Ван Гизону. Увеличение: 10×100.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Способ прогнозирования прогрессирования обструкции дыхательных путей: пат. 2240725 RU / авторы и заявители В.П.Колосов, А.В.Колосов; патентообладатель Государственное учреждение Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН; заявл. 17.04.2003; опубл. 27.11.2004.
2. Диспергационный и мукоцилиарный транспорт при болезнях органов дыхания / В.П.Колосов, В.А.Добрых, А.Н.Одиреев, М.Т.Луценко. Владивосток: Дальнаука, 2011. 276 с.
3. Луценко М.Т. Состояние здоровья населения Дальневосточного региона и факторы, его определяющие // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1998. Вып.1. С.4–14.
4. Мукоцилиарная активность реснитчатого эпителия бронхов у больных бронхиальной астмой до и после лазеротерапии / М.Т.Луценко, В.Б.Приходько, А.Н.Одиреев, А.А.Галигберов // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1999. Вып.4. С.49–53.
5. Одиреев А.Н. Клинико-морфофункциональные особенности мукоцилиарной системы у больных бронхиальной астмой при базисной противовоспалительной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Благовещенск, 2004. 20 с.
6. Одиреев А.Н., Колосов В.П., Луценко М.Т. Новый подход к диагностике мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой // Сибирский науч. мед. журн. 2009. Т. 29, № 2. С. 75–80.
7. Нарушения мукоцилиарного клиренса при бронхиальной астме / А.Н.Одиреев, С.Д.Чжоу, Ц.Ли, В.П.Колосов, М.Т.Луценко // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.37. С.15–21.
8. Показатели мукоцилиарного клиренса и состояние β-адренергической рецепции у больных бронхиальной астмой при различных вариантах

медикаментозной терапии (сообщение I) / А.Б.Пирогов, И.Н.Лукьянов, А.Н.Одиреев, А.А.Попов, Л.Ю.Зайцева // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1999. Вып.4. С.12–16.

9. Мукоцилиарный клиренс как маркер эффективности контроля базисной терапии больных бронхиальной астмой / А.Б.Пирогов, А.Н.Одиреев, М.Т.Луценко, Б.Е.Бабцев // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2002. Вып.12. С.28–32.

10. Капиллярный кровоток в легких у больных среднетяжелой бронхиальной астмой на фоне стандартной базисной терапии / А.Б.Пирогов, И.Н.Лукьянов, А.Н.Одиреев, Т.И.Тюрикова // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2004. Вып.17. С.29–34.

11. Dynein structure and power stroke / S.A.Burgess [et al.] // Nature. 2003. Vol.421. P.715–718.

12. Cassimeris L. Accessory protein regulation of microtubule dynamics throughout the cell cycle // Curr. Opin. Cell Biol. 1999. Vol.11, №1. P.134–141.

13. Kin I kinesins are microtubule-destabilizing enzymes / A.Desai [et al.] // Cell. 1999. Vol. 96, №1. P.69–78.

14. Desai A., Mitchison T. Microtubule polymerization dynamics // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 1997. Vol.13. P.83–117.

15. Pericentrin and gamma-tubulin form a protein complex and are organized into a novel lattice at the centrosome / J.B.Dictenberg [et al.] // J. Cell Biol. 1998. Vol.141, №1. P.163–174.

16. Gibbons I.R.. Dynein family of motor proteins: present status and future questions // Cell Motil. Cytoskeleton. 1995. Vol.32, №2. P.136–144.

17. Coordination of opposite-polarity microtubule motors / S.P.Gross [et al.] // J. Cell Biol. 2002. Vol.156, №4. P.715–724.

18. Gundersen G.G., Breitscher A. Cell biology. Microtubule asymmetry // Science. 2003. Vol.300, №5628. P.2040–2041.

19. Heald R. A dynamic duo of microtubule modulators // Nat. Cell Biol. 2000. Vol.2, №1. P.11–12.

20. Howard J., Hyman A.A. Dynamics and mechanics of the microtubule plus end // Nature. 2003. Vol.422, №6933. P.753–758.

21. Job D., Valiron O., Oakley B. Microtubule nucleation // Curr. Opin. Cell Biol. 2003. Vol.15, №1. P.111–117.

22. Kries S., Vale R. Guidebook to the Cytoskeletal and motor proteins. NY: Oxford University Press, 1993. 276 p.

23. Lee V.M., Trojanowski J.Q. Neurodegenerative tauopathies: human disease and transgenic mouse models // Neuron. 1999. Vol.24, №3. P.507–510.

24. Mitchison T. Compare and contrast actin filaments and microtubule // Mol. Biol. Cell. 1992. Vol.3, №12. P.1309–1315.

25. Nogales E. Structural insight into microtubule function // Annu. Rev. Biophys. Biomol. Structur. 2001. Vol.30. P.397–420.

26. Song Y.H., Mandelkow E. The anatomy of flagellar microtubules: polarity, seam, junctions, and lattice // J. Cell Biol. 1995. Vol.128, №1-2. P.81–94.

27. Vale R.D., Milligan R.A. Looking under the hood of molecular motor proteins // Science. 2000. Vol.288, №5463. P.88–95.

28. Vallee R.B., Höök P. Molecular motors: a magnificent machine // Nature. 2003. Vol.421, №6924 P.701–702

29. Woehlke G., Schliwa M. Walking on two heads: the many talents of kinesin // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2000. Vol.1, №1. P.50–58.

## REFERENCES

1. Kolosov V.P., Kolosov A.V. Patent 2240725 RU. A method of predicting the progression of airway obstruction; published 27.11.2004 (in russian).

2. Kolosov V.P., Dobrykh V.A., Odireev A.N., Lutsenko M.T. Dispergation and mucociliary transport at respiratory diseases. Vladivostok: Dal'nauka; 2011 (in russian).

3. Lutsenko M.T. Far Eastern population health determining factors. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 1998; 1:4–14 (in russian).

4. Lutsenko M.T., Prikhod'ko V.B., Odireev A.N., Galigberov A.A. Mucociliary activity of bronchial ciliated epithelium in patients with bronchial asthma after and before laser treatment. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 1999; 4:49–53 (in russian).

5. Odireev A.N. Clinical and morphological and functional features of the mucociliary system in patients with bronchial asthma in the basic anti-inflammatory therapy: abstract of thesis...PhD of medical sciences. Blagoveshchensk; 2004 (in russian).

6. Odireev A.N., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal* 2009; 29(2):75–80 (in russian).

7. Odireev A.N., Zhou X.D., Li Q., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. Mucociliary clearance disturbances in bronchial asthma. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2010; 37:15–21 (in russian).

8. Pirogov A.B., Lukianov I.N., Odireev A.N., Popov A.N., Zaytseva L.Yu. Mucociliary clearance indices and  $\beta$ -adrenergic reception in patients treated with drugs of different types. Part I. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 1999; 4:12–16 (in russian).

9. Pirogov A.B., Odireev A.N., Lutsenko M.T., Babtsev B.E. Mucociliary clearance as a marker of basis therapy effectiveness in patients with bronchial asthma. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2002; 12:28–32 (in russian).

10. Pirogov A.B., Luk'yanov I.N., Odireev A.N., Tyurikova T.I. Lung capillary circulation in patients with mild bronchial asthma treated with standard basic therapy. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniâ – Bulletin physiology and pathology of respiration* 2004; 17:29–34 (in russian).

11. Burgess S.A., Walker M.L., Sakakibara H., Knight P.J., Oiwa K. Dynein structure and power stroke. *Nature* 2003; 421:715–718.



12. Cassimeris L. Accessory protein regulation of microtubule dynamics throughout the cell cycle. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 1999; 11(1):134–141.
13. Desai A., Verma S., Mitchison T.J., Walczak C.E. Kin I kinesins are microtubule-destabilizing enzymes. *Cell* 1999; 96(1):69–78.
14. Desai A., Mitchison T. Microtubule polymerization dynamics. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 1997; 13:83–117.
15. Dictenberg J.B., Zimmerman W., Sparks C.A., Young A., Vidair C., Zheng Y., Carrington W., Fay F.S., Doxsey S.J. Pericentrin and gamma-tubulin form a protein complex and are organized into a novel lattice at the centrosome. *J. Cell. Biol.* 1998; 141(1):163–174.
16. Gibbons I.R. Dynein family of motor proteins: present status and future questions. *Cell Motil. Cytoskeleton* 1995; 32(2):136–144.
17. Gross S.P., Welte M.A., Block S.M., Wieschaus E.F. Coordination of opposite-polarity microtubule motors. *J. Cell Biol.* 2002; 156(4):715–724.
18. Gundersen G.G., Breitscher A. Cell biology. Microtubule asymmetry. *Science* 2003; 300(5628):2040–2041.
19. Heald R. A dynamic duo of microtubule modulators. *Nat. Cell Biol.* 2000; 2(1):E11–E12.
20. Howard J., Hyman A.A. Dynamics and mechanics of the microtubule plus end. *Nature* 2003; 422(6933):753–758.
21. Job D., Valiron O., Oakley B. Microtubule nucleation. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2003; 15(1):111–117.
22. Kries S., Vale R., editors. Guidebook to the Cytoskeletal and motor proteins. NY: Oxford University Press; 1993.
23. Lee V.M., Trojanowski J.Q. Neurodegenerative tauopathies: human disease and transgenic mouse models. *Neuron* 1999; 24(3):507–510.
24. Mitchison T. Compare and contrast actin filaments and microtubule. *Mol. Biol. Cell* 1992; 3(12):1309–1315.
25. Nogales E. Structural insight into microtubule function. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Structur.* 2001; 30:397–420.
26. Song Y.H., Mandelkow E. The anatomy of flagellar microtubules: polarity, seam, junctions, and lattice. *J. Cell Biol.* 1995; 128(1-2):81–94.
27. Vale R.D., Milligan R.A. Looking under the hood of molecular motor proteins. *Science* 2000; 288(5463):88–95.
28. Vallee R.B., Höök P. Molecular motors: a magnificent machine. *Nature* 2003; 421(6924):701–702.
29. Woehlke G., Schliwa M. Walking on two heads: the many talents of kinesin. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2000; 1(1):50–58.

Поступила 15.06.2015

Контактная информация

Михаил Тимофеевич Луценко,

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, руководитель лаборатории механизмов этиопатогенеза и восстановительных процессов дыхательной системы при НЗЛ,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Mikhail T. Lutsenko,

MD, PhD, Professor, Academician of RAS,

Head of Laboratory of Mechanisms of Etiopathogenesis and Recovery

Processes of the Respiratory System at Non-Specific Lung Diseases,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: Lucenkomt@mail.ru