

В. Л. Горячкина, Д. А. Цомартова, Е. В. Черешнева, М. Ю. Иванова, С. Л. Кузнецов

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГИСТОФИЗИОЛОГИИ БРОНХИОЛЯРНЫХ ЭКЗОКРИНОЦИТОВ

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — проф. С. Л. Кузнецов), ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет)

В обзоре приводятся новые данные о структуре и функции бронхиоллярных экзокриноцитов. Впервые нереснитчатые клетки в бронхиолах были описаны ещё А. фон Кёлликером в 1881 г. Детальное изучение этих клеток в бронхиолах человека и кроликов было проведено М. Клара в 1937 г., в честь которого они были названы. В обзоре обсуждаются следующие функции клеток Клара (КК), или бронхиоллярных экзокриноцитов:

- защитная функция, обусловленная секрецией специфических белков, а также жидкого субстрата, располагающегося на поверхности слизистой оболочки;
- участие в восстановлении повреждённых реснитчатых клеток в качестве своеобразных стволовых (прогениторных) клеток;
- функция детоксикации вредных веществ, попадающих в лёгкие, а именно: метаболизация ксенобиотиков и канцерогенных веществ;
- участие в развитии многих форм рака лёгких, источником формирования которых являются бронхиоллярные экзокриноциты, включая аденокарциному — наиболее часто диагностируемую опухоль лёгкого.

Ключевые слова: *бронхиоллярные экзокриноциты, бронхиола, бронхиоллярный эпителий, лёгкое*

В конце XIX в. А. von Kolliker описал секреторные нереснитчатые клетки в бронхиолах кроликов. Более 50 лет эти клетки не привлекали внимание исследователей. В 1937 г. М. Clara опубликовал данные о наличии экзокриноцитов в бронхиолах человека и кроликов. Следует отметить, что в медицинской терминологии эпоним «клетки Клара» впервые появился в 1955 г. А. Polycard и соавт. подробно описали ультраструктуру бронхиоллярных экзокриноцитов. Именно тогда была предложена французская версия «cellule de Clara».

Прежде, чем перейти к описанию гистофизиологии бронхиоллярных экзокриноцитов, необходимо подчеркнуть, что, начиная с 1 января 2013 г., по решению американских и европейских медиков вместо термина «клетки Клара» следует использовать термин «Club Cell» (от англ. — club — булава) или булавовидные клетки [10]. Это переименование связано с тем, что М. Клара был нацистским врачом, использовавшим останки жертв Третьего рейха для своих исследований, в том числе для работы, приведшей к обнаружению этих клеток [26].

К настоящему времени опубликованы многочисленные данные о строении и расположении бронхиоллярных экзокриноцитов в воздухоносных путях, а также в респираторных отделах лёгкого. Бронхиоллярные экзокриноциты составля-

ют примерно 9% от общего числа эпителиальных клеток лёгкого человека, причем эти клетки отсутствуют в эпителии трахеи и бронхов. Приблизительно 11–22% бронхиоллярных экзокриноцитов располагаются в терминальных бронхиолах [21]. Необходимо также подчеркнуть, что бронхиоллярные экзокриноциты обнаружены в матке (gravid uterus), почках и простате.

Ультраструктура и гистохимия бронхиоллярных экзокриноцитов

Бронхиоллярные экзокриноциты взрослого человека имеют призматическую или кубическую форму. На апикальной поверхности клеток встречаются редкие невысокие микроворсинки. Бронхиоллярные экзокриноциты контактируют друг с другом и с рядом лежащими клетками при помощи плотных контактов. Ядро, как правило, расположено в центре и занимает приблизительно одну треть объема клетки. В этой же области обнаруживается хорошо развитый аппарат Гольджи. В апикальной части цитоплазмы сосредоточено небольшое число овальных электронно-плотных секреторных гранул, ограниченных одинарной мембраной и имеющих размер 0,3×0,4 мкм. Палочкообразные митохондрии длиной 0,25 мкм распределены в цитоплазме рав-

Сведения об авторах:

Горячкина Валерия Львовна, Цомартова Дибакан Асланбековна (e-mail: dtsomartova@mail.ru), Черешнева Елизавета Васильевна, Иванова Марина Юрьевна, Кузнецов Сергей Львович, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

номерно. Цистерны гранулярной эндоплазматической сети расположены около ядра и составляют около 10% объемной плотности клеток. Характерным для бронхиоллярных экзокриноцитов человека является наличие обильной гладкой эндоплазматической сети и сравнительно большие цитоплазматические выросты на базолатеральных поверхностях клеток.

Каждая клетка содержит примерно 6 плотных мембранно-окаймленных гранул диаметром 0,3 мкм, расположенных преимущественно в базальной части клеток. Эти гранулы содержат белки, гликопротеины и липиды [21].

Приведенная выше ультраструктурная организация бронхиоллярных экзокриноцитов человека отличается от ультраструктуры этих клеток в лёгких различных животных. Для бронхиоллярных экзокриноцитов взрослых крыс, мышей и кроликов характерно то, что апикальная часть клетки значительно выступает в просвет бронхиол и напоминает булаву. У многих млекопитающих, таких как мышь, крыса, хомяк, морская свинка, кролик, свинья, овца, лошадь, гладкая эндоплазматическая сеть занимает около 40% объёма цитоплазмы.

В цитоплазме бронхиоллярных экзокриноцитов при помощи гистохимических методов исследования выявлены липиды, стойкие к метанолу и хлороформу, белки, щелочная и кислая фосфатазы, каталазы, неспецифические эстеразы, липазы. Иммуногистохимически обнаружены изоферменты цитохрома P-450. Показано, что белок P-450 локализуется в зонах, богатых гранулярной эндоплазматической сетью. Помимо этого, в бронхиоллярных экзокриноцитах были найдены и другие ферменты, участвующие в метаболизации ксенобиотиков: NADPH — цитохром P-450 — редуктаза, эпоксигидролаза, цитохром-450 — монооксигеназа [29].

В бронхиоллярных экзокриноцитах обнаружен низкомолекулярный белок — CCSP (Clara cell specific protein). В современной литературе этот белок упоминается под разными названиями, включая утероглобин или бластокинин (Ug), относящиеся к семейству белков — секретоглобинов (Scgb). Нередко встречаются и другие термины: человеческий протеин 1 (Human Urinary protein 1 — UP1), белок 10 килодальтон КК (CC10), белок 16 килодальтон КК (CC16), секретоглобин 1A1, утеропротеин и др. [4, 16].

Функции бронхиоллярных экзокриноцитов. Секреторная функция

Бронхиоллярные экзокриноциты играют исключительную роль в образовании бронхио-

лярного секрета, располагающегося на поверхности слизистой оболочки бронхиол. Этот секрет, состоящий из гликозаминогликанов, гликопротеинов, воды и сурфактантных белков — Sp-A, Sp-B и Sp-D, служит жидким, вязким слизистым субстратом, благодаря перемещению которого осуществляется бронхиоллярный мукоцилиарный клиренс. Помимо этого, наличие секрета на поверхности бронхиол препятствует их спадению, особенно при выдохе, а также этот субстрат связывает сурфактант, стабилизируя его структуру и, тем самым, выполняет защитную функцию [9].

Одна из главных секреторных функций бронхиоллярных экзокриноцитов связана с синтезом упомянутых выше низкомолекулярных белков (CC10, CC16 и др.), идентичных по своим функциональным свойствам. Прежде всего эти белки являются ингибиторами нейтрофильных протеаз, особенно эластазы [2]. На долю CC16 приходится до 7% от всех белков альвеолярного смыва человека. Количество этого белка достоверно уменьшается в бронхоальвеолярной лаважной жидкости человека при идиопатическом фиброзе. На фоне этого при указанных заболеваниях резко (в 3–9 раз) возрастает активность фосфолипазы A2 (PLA2), которая способствует хемотаксису фибробластов и развитию фиброза. Подавление хемотаксиса фибробластов CC16 осуществляется в дозозависимой концентрации и реализуется через угнетение активности фосфолипазы A2 в цитозоле фибробластов. Становится понятным, почему дефицит CC16 сопровождается развитием фиброза лёгких. Можно предположить, что, ингибируя фосфолипазу A2, CC16 предотвращает дегенерацию лёгочных сурфактантных фосфолипидов. CC16 может также ингибировать продукцию интерферона-γ (IFN-γ) в периферических мононуклеарных клетках. Биологическое действие интерферона IFN-γ, а именно его антивирусная активность, а также стимуляция фагоцитоза снижается за счет CC16 [2].

Как известно, в состав сурфактанта, помимо фосфолипидов, нейтральных липидов, входят гидрофильные белки Sp-A, Sp-D и гидрофобные белки Sp-B и Sp-C. Причем Sp-B синтезируют не только КК, но и эпителий желудочно-кишечного тракта и слуховой трубы; в то время как Sp-C синтезируют только альвеолоциты II типа.

Интересно отметить, что отсутствие Sp-B, ответственного за поверхностное натяжение, приводит к нарушению сурфактанта в постнатальном периоде, а также к снижению взаимодействия с воспалительными медиаторами. Отсутствие Sp-C вызывает хронические интерсти-

циальные пневмониты как у инфантов (до 2 лет), так и у взрослых. Показано участие Sp-C в модуляции воспалительной реакции с макрофагами [9].

Помимо этого, обнаружено, что количество секреторного белка (CCSP) заметно уменьшается в течение активного воспаления, когда нейтрофилы преобладают в воздухоносных путях, а также при астме, аллергическом рините и хроническом риносинусите. Проведенные эксперименты на животных показали, что секреторный белок бронхиолярных экзокриноцитов увеличивает фагоцитоз и уменьшает окислительную активность нейтрофилов [4, 11].

При исследовании детей с аллергическим ринитом, установлено, что уровень секреторного белка в серозной жидкости слизистой оболочки носовой полости может служить маркером повреждения воздухоносных путей лёгкого. Причём, именно определённый уровень белка CCSP в серозной жидкости, а не в лаваже (nasal lavage), является указателем аллергического ринита [6]. В связи с вышеизложенным интересно также отметить интенсивную инфильтрацию эозинофилов у больных со стойким аллергическим ринитом (persistent allergic rhinitis — PAR). При этом наблюдается заметное снижение концентрации CC16 в назальной жидкости [17].

По мнению ряда авторов, в данном случае происходит угнетение функции бронхиолярных экзокриноцитов, обусловленное повреждающим действием эозинофильного катионного белка, главного основного белка и пероксидаз [7]. Увеличение количества эозинофилов у больных с PAR, возможно, связано с продукцией неселективных хемокинов, вызывающих миграцию не только эозинофилов, но лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, селективного хемокина eotaxin-1, -2, -3, привлекающего только эозинофилы благодаря специфическому рецептору (CCR3) [5, 18].

Следует также отметить использование уровня CCSP в легочной жидкости и сыворотке крови для установления диагноза ряда болезней лёгких [27].

Кроме того, изменение концентрации CCSP может служить хорошим маркером для ранней диагностики силикоза [24] и пневмокониоза [13], а также при вдыхании воздуха с мелко распыленными частицами при смоге [23, 25].

Особый интерес представляет изучение заметного снижения уровня экспрессии CCSP у реципиентов, перенесших трансплантацию лёгких. Как правило, в большинстве случаев эта операция приводит к синдрому облитерирующего бронхолита [12].

Не менее интересные данные опубликовали ряд авторов, изучавших секретоглобин (SCGB1A1), обладающий противовоспалительными свойствами, концентрация которого уменьшается при рецидивирующей лёгочной обструкции и астме. Было обнаружено заметное уменьшение хемотаксиса нейтрофилов, а также образования внеклеточных ловушек [4].

Участие в метаболизме ксенобиотиков и канцерогенных веществ

Участие в метаболизме ксенобиотиков и канцерогенных веществ — это одна из важных функций бронхиолярных экзокриноцитов. Эти клетки, занимая стратегическое положение у начала альвеолярной зоны, обеспечивают детоксикационные процессы в легких благодаря присутствию цитохром — P-450 — монооксидазной системы, упомянутой выше. В настоящее время накоплен обширный материал, демонстрирующий ряд изменений в ультраструктуре бронхиолярных экзокриноцитов в процессе метаболизации ксенобиотиков, таких как нафтаген и его метаболиты, озон, бензопирен и его производные, сигаретный дым, кумарин, трихлорэтилен, двуокись азота и др. Особо следует отметить сигаретный дым, так как одним из основных этиологических факторов хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является курение. Показано, что при курении противовоспалительные свойства белков бронхиолярных экзокриноцитов значительно снижаются [31].

На основании приведенных данных можно с уверенностью утверждать, что бронхиолярные экзокриноциты — это своеобразный «цитозкологический» форпост, охраняющий респираторный отдел лёгкого от загрязнения.

Участие бронхиолярных экзокриноцитов в восстановлении повреждённого эпителия лёгких

Изучение участия бронхиолярных экзокриноцитов в регенерации эпителия дыхательных путей млекопитающих представляет большой интерес, так как имеющиеся в литературе данные нередко противоречивы, а представленные экспериментальные результаты не всегда дают ясный ответ на поставленные вопросы. Бронхиолярные экзокриноциты рассматриваются многими исследователями в качестве основного кандидата на роль стволовых клеток [8]. При этом для восстановления реснитчатых клеток бронхиол необходима определённая субпопуляция бронхиолярных экзокриноцитов: одна из них так называемая «эмбриональная», которая образовалась в пре-

натальном периоде, другая — в постнатальном. Полагают, что бронхиолярные экзокриноциты, обладающие специфическими прогениторными функциями, являются «эмбриональными» клетками, которые в постнатальном периоде митотически неактивны, но при повреждении реснитчатых клеток они пролиферируют и дифференцируются только в реснитчатые клетки и не проявляют прогениторных свойств в альвеолярном эпителии [19].

В связи с вышеизложенным следует отметить данные относительно участия бронхиолярных экзокриноцитов в регенерации альвеолоцитов II типа в ответ на повреждение последних, вызванного вирусной инфекцией или применением блеомицина [30]. Интересно отметить, что бронхиолярные экзокриноциты у новорожденных являются источником образования не только альвеолоцитов I и II типов, но и реснитчатых клеток [20, 28]. И наконец, совсем противоречивы данные, свидетельствующие о том, что бронхиолярные экзокриноциты при идиопатическом лёгочном фиброзе мигрируют в повреждённые альвеолы, где индуцируют апоптоз альвеолярных клеток, что приводит к угнетению репарации [1].

Особый интерес представляют данные, опубликованные за последние 10–15 лет, демонстрирующие происхождение многих форм опухолей лёгкого из бронхиолярных экзокриноцитов.

Было установлено, что бронхиолярные экзокриноциты под влиянием мутации могут вызывать неопластические процессы в легких, приводящие к образованию аденокарциомы [3]. В свою очередь, другие экспериментальные исследования продемонстрировали нарушение сигнала катенина, с которым, как полагают, вызвана инициация канцерогенеза в лёгких, причем в этот процесс могут быть вовлечены и бронхиолярные экзокриноциты [14]. Как известно, воспаление способствует неоплазии. Повышенный риск рака лёгкого наблюдается при ХОБЛ [15].

Именно поэтому необходимо напомнить, что бронхиолярные экзокриноциты могут регулировать воспаление, секретируя (CC16) CCSP. Как результат регуляции — продукция простагландинов и ряда факторов, участвующих в свертывании крови, усиление миграции и фагоцитоз. Бронхиолярные экзокриноциты, проявляя противовоспалительную функцию, оказывают супрессорные действия на опухолевый рост. Хотя механизм этого феномена изучен недостаточно, можно предположить, что белок КК CCSP (CC10 — CC16) является хорошим кандидатом для экспериментальной иммунотерапии рака лёгкого. Среди факторов, участвующих в регуляции воспали-

ния, можно отметить белок p53. Как известно, этот белок у многих клеточных типов выполняет не только противовоспалительное действие, но и ингибирует опухолевый рост, вызывая апоптоз, остановку клеточного цикла, а также старение. Показано, что p53 в ответ на повторяющиеся повреждения способствует старению бронхиолярных экзокриноцитов, причем старение этих клеток усиливает хроническое воспаление лёгких [22].

Поэтому дальнейшее исследование гистофизиологии бронхиолярных экзокриноцитов внесет существенный вклад в изучение процессов канцерогенеза и исследования в области регенеративной медицины.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. Л. Г.

Сбор и обработка материала: В. Л. Г., Е. В. Ч., Д. А. Ц., М. Ю. И., С. Л. К.

Статистическая обработка данных: В. Л. Г., Е. В. Ч., Д. А. Ц., М. Ю. И., С. Л. К.

Анализ и интерпретация данных: В. Л. Г.

Написание текста: В. Л. Г.

Авторы сообщают об отсутствии в статье конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akram K.M., Lomas N.J., Spiteri M.A., Forsyth N.R. Club cells inhibit alveolar epithelial wound repair via TRAIL-dependent apoptosis // *Eur. Respir. J.* 2013. Vol. 41, № 3. P. 683–694.
2. Blandell R. The biology of Clara cells — Review Paper // *Int. J. Mol. Med. Adv. Sci.* 2006. Vol. 2. P. 307–311.
3. Cho H.C., Lai C.Y., Shao L.E., Yu J. Identification of tumorigenic cells in Kras(G12D)-induced lung adenocarcinoma // *Cancer Res.* 2011. Vol. 1, № 23. P. 7250–7258.
4. Côté O., Clark M.E., Viel L. et al. Secretoglobulin 1A1 and 1A1A differentially regulate neutrophil reactive oxygen species production, phagocytosis and extracellular trap formation // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, № 4. P. 117–126.
5. De Corso E., Baroni S., Romitelli F., Luca L., Di Nardo W., Passali G.C., Paludetti G. Nasal lavage CCL24 levels correlate with eosinophils trafficking and symptoms in chronic sino-nasal eosinophilic inflammation // *Rhinology.* 2011. Vol. 49, № 2. P. 174–179.
6. Deras T.E., Kamel T.B., El-Mogy M.L., Monstafa E.H. Serum and nasal lavage fluid Clara cell decreases in children with allergic rhinitis // *Int. J. Pediatr. Otorhinaryngol.* 2012. Vol. 76, № 9. P. 1241–1244.
7. Eliashar R., Levi-Schaffer F. The role of the eosinophil in nasal diseases // *Curr. Opin. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 2005. Vol. 13, № 3. P. 171–175.
8. Giangreco A., Arwert E.N., Rosewell J.R. et al. Stem cells are dispensable for lung homeostasis but restore airway after injury // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. Vol. 106, № 23. P. 9286–9291.
9. Gortner L., Hilgendorff A. Surfactant-associated proteins B and C: molecular biology and physiologic properties // *Z. Geburtshilfe Neonatol.* 2004. Vol. 208, № 3. P. 91–97.

10. Irwin R.S., Augustyn N., French C.T., Rice J., Tedeschi V., Welch S.J. Editorial Leadership Team. Spread the word about the journal in 2013: from citation manipulation to invalidation of patient-reported outcomes measures to renaming the Clara cell to new journal features // *Chest*. 2013. Vol. 143, № 1. P. 1–4.
11. Katavolos P., Ackerley C.A., Clark M.E., Bienziele D. Clara cell secretory protein increases phagocytic and decreases oxidative activity of neutrophils // *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2011. Vol. 139, № 1. P. 1–9.
12. Kelly F.L., Kennedy V.E., Jain R., Sindhwani N.S., Finlen Copeland C.A., Snyder L.D., Eu J.P., Meltzer E.B., Brockway B.L., Pavlisko E., Stripp B.R., Palmer S.M. Epithelial Clara cell injury occurs in bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation // *Am. J. Transplant.* 2012. Vol. 12, № 11. P. 3076–3084.
13. Kotani K., Kawabata I., Mu H., Kurozawa Y., Itoh Y. Urinary protein 1/Clara cell 16 concentrations and lung functions in male subjects with pneumoconiosis // *Ann. Clin. Biochem.* 2007. Vol. 44, № 6. P. 560–562.
14. Kycko A., Reichert M. Current views on the mechanism of oncogenic cell transformation in ovine pulmonary adenocarcinoma // *Postepy. Hig. Med. Dosw.* 2007. Vol. 61. P. 797–804.
15. MaLkinson A.M. Role of inflammation in mouse lung tumorigenesis: a review // *Exp. Lung. Res.* 2005. Vol. 31, № 1. P. 57–82.
16. Mukherjee A.B., Zhang Z., Chilton B.S. Uteroglobin: a steroid-inducible immunomodulatory protein that founded the Secretoglobulin superfamily // *Endocr. Rev.* 2007. Vol. 28, № 7. P. 707–725.
17. Peric A., Microkovic C.S., Durdevic B.V., Peric A.V., Vojvodic D. Eosinophil chemokines and Clara cell protein 16 production nasal mucosa of patients with persistent allergic rhinitis // *Eurasian J. Med.* 2017. Vol. 49, № 3. P. 178–182.
18. Perić A., Sotirović J., Špadijer-Mirković C., Matković-Jožin S., Perić A.V., Vojvodić D. Nonselective chemokine levels in nasal secretions of patients with perennial nonallergic and allergic rhinitis // *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016. Vol. 6, № 4. P. 392–397.
19. Rawlins E.L., Okubo T., Xue Y. et. al. The role of Scgb1a1+ Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium // *Cell Stem Cell.* 2009. Vol. 4, № 6. P. 525–534.
20. Reynolds S.D., Malkinson A.M. Clara cell: progenitor for the bronchiolar epithelium // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010. Vol. 42, № 1. P. 1–4.
21. Rokicky W., Rokicky M., Wojtacha J., Dzeljijli A. The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases // *Kardiochir. Torakochirurgia.* 2016. Vol. 13, № 1. P. 26–30.
22. Sagiv A., Bar-Shai A., Levi N., Hatzav M., Zada L., Ovadya Y., Roitman L., Manella G., Regev O., Majewska J., Vadai E., Eilam R., Feigelson S.W., Tsoory M., Tauc M., Alon R., Krizhanovsky V. p53 in Bronchial Club Cells Facilitates Chronic Lung Inflammation by Promoting Senescence // *Cell. Rep.* 2018. Vol. 22, № 13. P. 3468–3479.
23. Wang C., Cai J., Chen R., Shi J., Yang C., Li H., Lin Z., Meng X., Liu C., Niu Y., Xia Y., Zhao Z., Li W., Kan H. Personal exposure to fine particulate matter, lung function and serum club cell secretory protein (Clara) // *Environ. Pollut.* 2017. Vol. 225. P. 450–455.
24. Wang S.X., Liu P., Wei M.T., Chen L., Guo Y., Wang R.Y., Tu Z.G., Liang X.C. Roles of serum clara cell protein 16 and surfactant protein-D in the early diagnosis and progression of silicosis // *J. Occup. Environ. Med.* 2007. Vol. 49, № 8. P. 834–839.
25. Wang Y., Duan H., Meng T., Shen M., Ji Q., Xing J., Wang Q., Wang T., Niu Y., Yu T., Liu Z., Jia H., Zhan Y., Chen W., Zhang Z., Su W., Dai Y., Zhang X., Zheng Y. Reduced serum club cell protein as a pulmonary damage marker for chronic fine particulate matter exposure in Chinese population // *Environ. Int.* 2018. Vol. 112. P. 207–217.
26. Winkelmann A., Noack T. The Clara cell: a «Third Reich eponym»? // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 36, № 4. P. 722–727.
27. Wutzler S., Backhaus L., Henrich D., Geiger E., Barker J., Marzi I., Laurer H. Clara cell protein 16: a biomarker for detecting secondary respiratory complications in patients with multiple injuries // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2012. Vol. 73, № 4. P. 838–842.
28. Xing Y., Li C., Li A., Sridurongrit S., Tiozzo C., Bellusci S., Borok Z., Kaartinen V., Minoo P. Signaling via Alk5 controls the ontogeny of lung Clara cells // *Development.* 2010. Vol. 137, № 5. P. 825–833.
29. Zhang Ji Y., Wang Yue Fen, Prakash Ch. Xenobiotic-metabolizing enzymes in human lung // *Curr. Drug. Metab.* 2006. Vol. 7, № 8. P. 939–948.
30. Zheng D., Limmon G.V., Yin L., Leung N.H., Yu H., Chow V.T., Chen J. A cellular pathway involved in Clara cell to alveolar type II cell differentiation after severe lung injury // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, № 8. E. 71028.
31. Zhu L., Peter J.D., Reen W.U. Repression of CC16 by Cigarette Smoke (CS) Exposure // *Plos One.* 2015. Vol. 10, № 1. E. 0116159.

CURRENT VIEWS ON HISTOPHYSIOLOGY OF BRONCHIOLAR EXOCRINE CELLS

V. L. Goriachkina, D. A. Tsomartova, E. V. Cheresheva, M. Yu. Ivanova, S. L. Kuznetsov

This review provides new data on the structure and function of bronchiolar exocrine cells. The nonciliary cells in the bronchioles were first described by Kolliker as early as in 1881. The detailed study of these cells in human and rabbit bronchioles was carried out by M. Clara in 1973, and the cells were named after him. The review discusses the following functions of Clara cells or bronchiolar exocrine cells:

- a protective function due to the secretion of specific proteins, as well as a liquid substrate located on the surface of the mucous membrane;
- participation in the restoration of damaged ciliary cells as a kind of stem (progenitor) cells;
- the function of detoxification of harmful substances that enter the lungs, namely: the metabolism of xenobiotics and carcinogens;
- participation in the development of many forms of lung cancer, the source of the formation of which are bronchiolar exocrine cells, including adenocarcinoma, the most commonly diagnosed lung tumor.

Key words: bronchiolar exocrine cells, bronchiole, bronchiolar epithelium, lung

Department of Histology, Cytology, Embryology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation