

Функциональная морфология мукоцилиарной транспортной системы бронхов у крыс в постнатальном онтогенезе

А.В. Павлов, Н.А. Тюмина
Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Возрастные перестройки мукоцилиарной транспортной системы (МЦТС) воздухоносных путей играют существенную роль в патогенезе респираторных заболеваний. Однако, в доступной научной литературе отсутствуют исследования структурных и функциональных показателей эпителиальной выстилки бронхов в ходе постнатального онтогенеза, выполненные в стандартных условиях и с использованием единых методических подходов, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения данного вопроса.

Цель исследования — изучить возрастные закономерности постнатального морфогенеза мукоцилиарной транспортной системы бронхов у крыс на основе структурно-функционального анализа элементов респираторного эпителия.

Методы. В работе использовали методы прижизненного измерения двигательной активности цилиарного аппарата, световой и электронной микроскопии, иммуногистохимии (с использованием антител к белку пролиферации Ki-67) и морфометрии. Объектом исследования служил респираторный эпителий главных, долевого и сегментарного бронхов лёгких крыс линии Вистар ($n=76$) в возрасте 1, 8, 14 суток, 1, 3, 6, 14, 20 и 26 месяцев, по 6–9 животных на каждую временную точку.

Результаты. Бронхиальное дерево новорождённых крыс выстлано однослойным эпителием, содержащим преимущественно недифференцированные клетки (59–62%), а также немногочисленные реснитчатые клетки (21–26%). В течение первого месяца после рождения дифференцировка элементов МЦТС происходит наиболее интенсивно и отличается асинхронным характером: в первые 2 недели преобладает активный цилиогенез и количество реснитчатых клеток возрастает в 2,2–2,7 раза ($p < 0,001$); с 14 по 30 день — формируются субпопуляции бокаловидных клеток. Развитие цилиарного аппарата идёт опережающими темпами в сегментарных бронхах, а формирование железистых элементов — преимущественно в главных бронхах. Частота биения ресничек в бронхах всех калибров максимальна у новорождённых животных (25,0–25,9 Гц), снижается до 14,9–18,6 Гц к возрасту 1 месяц ($p < 0,001$) и далее стабилизируется на уровне 13,2–16,2 Гц. Завершение формирования типичной структуры респираторного эпителия происходит в период полового созревания; начиная с 3-х месяцев и на протяжении всего репродуктивного периода (6–14 мес.) его основные структурные и функциональные характеристики существенно не изменяются. У стареющих (20 мес.) и у старых (26 мес.) животных количество реснитчатых и бокаловидных клеток достигает максимальных значений, двигательная активность цилиарного аппарата сохраняется. Одновременно происходит снижение количества пролиферирующих клеток, увеличение доли гипертрофированных мерцательных клеток и развитие ультраструктурных признаков повреждения эпителиоцитов.

Заключение. Постнатальный морфогенез МЦТС бронхов у крыс продолжается на протяжении всей жизни, при этом гистогенетические процессы наиболее выражены в течение первого месяца после рождения. Последующие возрастные преобразования сформировавшейся дефинитивной структуры эпителиального пласта направлены на поддержание стабильного уровня мукоцилиарного клиренса.

Ключевые слова: респираторный эпителий; бронхи; мукоцилиарный аппарат; постнатальный онтогенез.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Павлов А.В., Тюмина Н.А. Функциональная морфология мукоцилиарной транспортной системы бронхов у крыс в постнатальном онтогенезе // Морфология. 2025. Т. 163, № 3. С. XX–XX.
DOI: 10.17816/MORPH.677130 EDN: INYOGG

© Эко-Вектор, 2025

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

Рукопись получена: 13.03.2025

Рукопись одобрена: 27.03.2025
Опубликована online: 01.06.2025

Functional morphology of the mucociliary transport system in the bronchi of rats during postnatal ontogeny

Alexey V. Pavlov, Natalya A. Tyumina
Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Age-related changes in the mucociliary transport system (MCTS) of the airways may play a significant role in the pathogenesis of respiratory diseases. However, studies examining the structural and functional parameters of the bronchial epithelial lining throughout postnatal ontogeny, conducted under standardized conditions using uniform methodological approaches, are lacking, highlighting the relevance of investigating this issue.

AIM: To study the age-related patterns of postnatal morphogenesis of the mucociliary transport system in the bronchi of rats based on a structural and functional analysis of its elements within the respiratory epithelium.

METHODS: The respiratory epithelium of the main, lobar, and segmental bronchi from 76 Wistar rats at ages 1, 8, 14 days, and 1, 3, 6, 14, 20, and 26 months (with 6-9 animals per time point) was examined using methods such as in vivo assessment of ciliary activity, light and electron microscopy, immunocytochemistry (proliferation marker Ki-67), and morphometry.

RESULTS: The bronchial tree of newborn rats is lined with a simple epithelium predominantly composed of undifferentiated cells (59-62%) and a small number of ciliated cells (21-26%). Differentiation of MCTS elements is most pronounced during the first month after birth and develops asynchronously: in the first two weeks, active ciliogenesis predominates, with the number of ciliated cells increasing by 2.2-2.7 times ($p < 0.001$); the formation of the goblet cell subpopulation occurs between days 14 and 30. The development of the ciliary apparatus progresses more rapidly in segmental bronchi, while glandular development is more pronounced in the main bronchi. The frequency of ciliary beating in bronchi of all calibers is highest in newborn animals (25-25.9 Hz), decreasing to 14.9-18.6 Hz in one-month-old rats ($p < 0.001$) and stabilizing at 13.2-16.2 Hz for all subsequent time points. The completion of the typical structure of the respiratory epithelium occurs during puberty: starting from 3 months and continuing through the reproductive period (6-14 months), its main quantitative structural and functional characteristics stabilize. In aging (20 months) and old (26 months) animals, the content of ciliated and goblet cells reaches its peak values, while the motility of the ciliary apparatus is preserved. Concurrently, a decrease in the number of proliferating cells, an increase in hypertrophied ciliated cells, and the development of ultrastructural signs of epithelial cell damage are recorded.

CONCLUSION: Postnatal morphogenesis of the MCTS in the bronchi continues throughout the animal's life, with histogenetic processes being most pronounced during the first month of life. After the definitive structure of the epithelial layer is established, subsequent age-related transformations aim to maintain a stable level of mucociliary clearance throughout the animals' later life.

Keywords: respiratory epithelium; bronchi; mucociliary clearance; postnatal ontogeny.

TO CITE THIS ARTICLE:

Pavlov AV, Tyumina NA. Functional morphology of the mucociliary transport system in the bronchi of rats during postnatal ontogeny. *Morphology*. 2025;163(3):XX-XX. DOI: 10.17816/MORPH.677130
EDN: INYOGG

© Eco-Vector, 2025

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

Received: 13.03.2025

Accepted: 27.03.2025

Published online: 01.06.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Многорядный столбчатый реснитчатый (респираторный) эпителий обеспечивает эффективное функционирование мукоцилиарной транспортной системы (МЦТС) воздухоносных путей. Формирование и перемещение слизи по внутренней поверхности бронхов и трахеи происходит за счёт скоординированной работы цилиарного аппарата реснитчатых клеток и секреторных железистых элементов [1, 2]. Возрастные перестройки эпителиального пласта, сопровождающиеся изменениями его барьерной и транспортной функций, могут играть существенную роль в патогенезе респираторных заболеваний [3, 4]. Особенности микроскопической структуры и двигательной активности эпителия воздухоносных путей на различных этапах постнатального развития достаточно подробно изучены в области верхних дыхательных путей [2, 5] и в гораздо меньшей степени — в бронхиальном дереве [6]. Как правило, при изучении бронхов авторы используют ограниченный набор временных контрольных точек, а применяемые методы оценки цилиарной активности существенно различаются, что затрудняет сопоставление результатов. Кроме того, отсутствуют экспериментальные исследования динамики количественных показателей структуры и функции эпителиальной выстилки бронхов на протяжении всего постнатального онтогенеза, выполненные в стандартных условиях с использованием единых методических подходов.

Цель исследования — изучить возрастные закономерности постнатального морфогенеза мукоцилиарной транспортной системы бронхов у крыс на основе структурно-функционального анализа элементов респираторного эпителия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено наблюдательное одноцентровое одномоментное выборочное неконтролируемое исследование на лабораторных животных.

КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

Интактные самцы крыс линии Вистар с известной датой рождения. Группы животных, достигших необходимого для исследования возраста, формировали случайным образом. Крыс выращивали в условиях вивария, соответствующих ГОСТ 33215-2014 от 07.01.2016 г. и ГОСТ 33216-2014 для данного вида животных. Животных содержали при постоянном свободном доступе к воде и специализированному сухому корму (АПК «Стойленская нива», Россия).

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

Исследование проведено на базе кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (проведение экспериментов, гистологические и иммуногистохимические исследования), Центра коллективного пользования электронной микроскопии Института биологии внутренних вод им. И.Д. Папанина РАН (трансмиссионная электронная микроскопия [ТЭМ]) и Ярославского филиала Физико-технологического института РАН (низковакуумная сканирующая электронная микроскопия [СЭМ]).

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в период с 2017 по 2024 год. В первые 3 года выращивали крыс, осуществляли сбор биологического материала на различных этапах постнатального развития (1, 8, 14 суток, 1, 3, 6, 14, 20 и 26 месяцев после рождения), а также гистологическую и морфометрическую обработку образцов. В 2023 году выполнены исследования образцов бронхов с помощью ТЭМ и СЭМ, а также проведён заключительный анализ результатов. В 2024 году — подготовлена рукопись статьи.

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Материал для исследования получали после внутримышечного введения животным смеси тилетамина и золазепам (препарат Золетил 100®; Virbac, Франция) в дозе 10 мг/кг. Правое лёгкое использовали для прижизненного исследования, фрагменты левого лёгкого — для гистологического анализа. Эвтаназию проводили до пробуждения крыс методом декапитации. Морфологический и функциональный анализ выполняли отдельно для главных (ГБ), долевого (ДБ) и сегментарного бронхов (СБ).

Прижизненные наблюдения. Двигательную активность цилиарного аппарата определяли на тонких (до 1 мм) фрагментах лёгких по модифицированной методике, подробно описанной ранее

[7]. Использовали программно-аппаратный комплекс НПО «Азимут-4» (Россия), включающий микроскоп Биомед-2 вар. 3 (АО «ЛМО», Россия) с электронным блоком термостатирования, высокочастотную цифровую видеокамеру Grasshopper 3 2.3 MP Color USB3 Vision (FLIR Integrated Imaging Solutions Inc., Канада) и персональный компьютер со специализированным программным обеспечением MOSFRO (v.4). (НПО «Азимут-4», Россия).

Световая микроскопия. Фрагменты лёгких фиксировали в 10% нейтральном формалине («Элемент», Россия) и заливали в парафин (Deltalab, Испания), срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином (Emmonya Biotech Ltd, Болгария) и реактивом Шиффа (Labiko, Россия) с докраской гематоксилином.

Иммуногистохимическое выявление маркера клеточной пролиферации — белка Ki-67, выполняли на парафиновых срезах с использованием моноклональных кроличьих антител (Ventana Medical Systems, США; каталожный номер 790-4286; разведение 1/100) и системы детекции ultraView Universal DAB Detection Kit (Ventana Medical Systems, США).

Электронная микроскопия. Для ТЭМ образцы фиксировали в 2,5% растворе глутарового альдегида (EMS, США), постфиксировали в 1% растворе четырёхокси осмия (Аурат, Россия), обезвоживали в ацетоне, заливали в эпон (Sigma-Aldrich, США). Ультратонкие срезы получали на ультратоме Leica-EMU6C (Leica Microsystems, Германия), контрастировали уранилацетатом (Sigma-Aldrich, США) и просматривали на трансмиссионном электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL Ltd, Япония), изображения оцифровывали. Для проведения СЭМ фрагменты лёгких фиксировали в 2,5% глутаровом альдегиде (EMS, США) и изучали с помощью сканирующего электронного микроскопа Quanta 3D 200i (FEI Company, США) в режиме низкого вакуума при давлении водяных паров 70–130 Па.

ОСНОВНОЙ ИСХОД ИССЛЕДОВАНИЯ

Конечной точкой исследования стало определение морфометрических и функциональных характеристик клеток эпителия бронхиального дерева крыс на протяжении всего постнатального онтогенеза.

АНАЛИЗ В ГРУППАХ

Распределение животных на возрастные группы проводили в соответствии с периодизацией постнатального развития крыс, которую предложили И.П. Западнюк и соавт. [8]: 1 сутки — новорождённые; 8 и 14 суток — подсосный период; 1 месяц — инфантильные животные; 3 месяца — ювенильные животные; 6 месяцев — молодые; 14 месяцев — взрослые; 20 месяцев — предстарые и 26 месяцев — старые крысы.

МЕТОДЫ РЕГИСТРАЦИИ ИСХОДОВ

Прижизненные наблюдения. Количественную обработку видеоизображений проводили с помощью прикладной программы MOSFRO (v.4), обеспечивающей автоматический расчёт частоты биения ресничек (ЧБР, Гц), а также длительности фаз эффективного и восстановительного удара ресничек (мс) [7].

Морфометрия. Процентное содержание основных морфологических типов эпителиоцитов в пласте рассчитывали на основании подсчёта 1000 клеток у животного. Единицей наблюдения для последующих статистических расчётов являлось 1 животное. Относительное количество Ki-67-положительных клеток определяли на основании подсчёта 500–1000 клеток у животного. Для расчёта частотных показателей использовали прикладную программу «Универсальный гистологический счётчик 2.0»¹. Определение длины ресничек проводили на цифровых изображениях с помощью программы ImageJ [9] при суммарном увеличении ×1000, измеряли по 100 реснитчатых клеток у животного.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Принципы расчёта размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

¹ Кемоклидзе К.Г. *Универсальный гистологический счётчик. Версия 2.0.* Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2012617618 Российская Федерация. Заявка № 2012615714; дата заявки 09.07.2012; дата регистрации 23.08.2012.

Методы статистического анализа данных. Статистическую обработку проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Office Excel 2019 (Microsoft, США) и Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения значений показателей проверяли с помощью теста Шапиро–Уилка, равенство дисперсий подтверждали с помощью F-теста. Количественные данные представлены в виде средней арифметической величины (M) и стандартной ошибки среднего (m). Для определения значимости различий между выборками использовали t-критерий Стьюдента для независимых выборок, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 76 самцах крыс линии Вистар без внешних признаков заболеваний, с точно известной датой рождения. Для прижизненного и гистологического исследований использовали фрагменты главных, долевых и сегментарных бронхов животных разного возраста: 1 сутки ($n=9$), 14 суток ($n=6$), 1 месяц ($n=6$), 3 месяца ($n=6$), 6 месяцев ($n=9$), 14 месяцев ($n=8$), 20 месяцев ($n=6$) и 26 месяцев ($n=5$). СЭМ-исследование проведено на 3 образцах бронхов разного калибра у крыс в возрасте 1, 8, 14 суток и 1 месяц (всего 12 животных). ТЭМ-исследование выполнено на 3 образцах бронхов разного калибра у крыс в возрасте 1 сутки, 6 и 26 месяцев (всего 9 животных).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенностью гистологической структуры бронхиального дерева крыс является отсутствие подслизистых желёз, что делает их удобной моделью для изучения субпопуляций двигательных (реснитчатые эпителиоциты), секреторных (бокаловидные клетки) и камбиальных (базальные клетки) элементов МЦТС в составе единого эпителиального пласта.

Бронхиальное дерево новорождённых крыс во всех отделах выстлано однослойным эпителием, состоящим преимущественно из недифференцированных (промежуточных) клеток, реснитчатые клетки встречаются в небольшом количестве (рис. 1, *a–c*). В течение двух недель после рождения доля реснитчатых клеток в эпителиальном пласте значительно увеличивается в результате активных процессов дифференцировки (цилиогенеза), одновременно пропорционально снижается содержание малодифференцированных элементов. На апикальных полюсах дифференцирующихся реснитчатых клеток можно наблюдать разные этапы формирования ресничек (рис. 1, *d, e*). Созревание реснитчатых клеток происходит группами, это отчётливо видно при сканирующей электронной микроскопии (рис. 1, *f*). Типичная структура многорядного мерцательного эпителия формируется к концу первого месяца после рождения.

В составе дефинитивного эпителиального пласта половозрелых животных (6 месяцев) преобладают реснитчатые эпителиоциты, субпопуляции бокаловидных и базальных клеток представлены в меньшем количестве, безреснитчатые (промежуточные) клетки также относительно немногочисленны (рис. 2, *a, b*). На апикальной поверхности реснитчатых эпителиоцитов отчётливо видны многочисленные дифференцированные реснички (рис. 2, *c*). У стареющих и старых животных (20 и 26 месяцев) эпителий в полной мере сохраняет дифференцированную структуру с хорошо развитым цилиарным аппаратом (рис. 2, *d, e*). Однако у крыс этих возрастных групп регулярно встречаются гипертрофированные реснитчатые клетки обнаруживаются элементы с ультраструктурными признаками повреждения — нарушением структуры органелл и вакуолизацией цитоплазмы, а также появляются участки межклеточного отёка (рис. 2, *f*).

Возрастная динамика количественных характеристик эпителия бронхов разного калибра представлена в табл. 1 и 2. При оценке процентного содержания основных клеточных типов с использованием световой микроскопии выделяли реснитчатые, бокаловидные, базальные и промежуточные (вставочные) клетки.

Реснитчатые эпителиоциты. Содержание мерцательных элементов у новорождённых минимально: 21% — в главных и сегментарных (мелких) бронхах, 26% — в долевых бронхах. На протяжении последующих двух недель количество реснитчатых эпителиоцитов в пласте увеличивается наиболее интенсивно: в 2,2 раза в ГБ, в 2,3 раза — в ДБ и в 2,7 раза — в СБ. К 30-м суткам после рождения плотность реснитчатых элементов возрастает по сравнению с новорождёнными в 2,5–2,7 раза в ГБ и ДБ, в 3,3 раза — в СБ ($p < 0,001$). Эти значения сохраняются на стабильном уровне для каждого калибра бронхов на протяжении всего последующего периода наблюдения; при этом содержание реснитчатых клеток в долевых и сегментарных бронхах в среднем на 25–30% выше, чем в главных бронхах.

Изучение мерцательного аппарата реснитчатых клеток показало, что у новорождённых животных значения средней длины ресничек одинаковы во всех отделах бронхиального дерева (приведен диапазон средних значений длины ресничек для разных типов бронхов: в диапазоне 2,3–2,6 мкм, $p > 0,05$); через 2 недели данный показатель возрастает в 1,2 раза в ГБ и ДБ, в 1,4 раза — в СБ. В возрастном интервале 6–20 месяцев средняя длина ресничек в каждом типе бронхов стабилизируется на уровне: ГБ — 3,8–3,9 мкм, ДБ — 2,8–3,1 мкм, СБ — 2,5–2,6 мкм. У старых животных в главных и сегментарных бронхах средняя длина ресничек ниже, чем у крыс в возрасте 20 месяцев — на 18% и 27% соответственно.

Частота биения ресничек в бронхах всех калибров максимальна у новорождённых (25–26 Гц), а к 14 суткам она снижается на 37–40%. Начиная с 3-х месяцев и на протяжении всего последующего периода наблюдения значения ЧБР стабилизируются в интервале 14,1–16,2 Гц. У крыс в возрасте 1 месяц ЧБР в долевых и сегментарных бронхах на 21–25% ниже, чем в главных. Во все последующие временные точки достоверных различий в двигательной активности ресничек между бронхами разного калибра не выявлено.

При покадровом анализе видеофайлов установлено, что у новорождённых крыс быстрые биения коротких ресничек имеют слабо выраженный волнообразный характер и недостаточно синхронизированы (рис. 3, *b–d*). Появление типичных циклов движения ресничек с чёткими возвратной и эффективной фазами происходит к 14-м суткам постнатального развития. В возрастном периоде 14–26 месяцев волнообразный характер движения длинных ресничек в возвратной фазе наиболее выражен (рис. 3, *f–h*). Эти наблюдения подтверждаются результатами фазового анализа биения ресничек. У новорождённых животных длительность эффективной фазы удара минимальна (16,5–16,6 мс) во всех отделах бронхиального дерева, а к 14-м суткам и во все последующие сроки значения данного показателя устанавливаются на уровне 26–32 мс. При этом, независимо от частоты биения ресничек, базовая структура цикла сохраняется: отношение длительности фазы удара к общей продолжительности цикла (принятой за 1,0) остаётся стабильным во всех временных точках (0,38–0,41).

Бокаловидные экзокриноциты. Первые единичные железистые элементы выявляются в эпителиальном пласте на 14-й день, а к возрасту 6 месяцев в главных и долевых бронхах их доля увеличивается в 10 раз ($p < 0,001$), после чего стабилизируется на уровне 14–17%. Содержание бокаловидных клеток в сегментарных бронхах на протяжении всего периода наблюдения значимо ниже, чем в главных. Количество бокаловидных клеток в СБ с возрастом увеличивается не столь интенсивно и достигает максимума (11,2%) только в возрасте 26 месяцев.

Базальные и промежуточные клетки. Содержание базальных клеток в главных бронхах максимально (25%) у крыс в возрасте 14 суток. В интервале от 1 до 20 месяцев доля камбиальных элементов поддерживается на уровне 20–21% и только у старых крыс наблюдается снижение их количества до 15,5%. В более мелких бронхах (ДБ, СБ) возрастная динамика доли базальных эпителиоцитов имеет сходный характер, однако их количество в подавляющем большинстве наблюдений статистически значимо ниже, чем в ГБ.

Промежуточные (немерцательные) клетки у новорождённых крыс во всех видах бронхов составляют 59–61% эпителиоцитов. К 14-м суткам их количество уменьшается в 2,1 раза в ГБ и в 2,5–2,7 раза — в ДБ и СБ, эта тенденция сохраняется в возрасте 1 и 3 месяца. К 6 месяцам содержание промежуточных клеток во всех отделах бронхиального дерева стабилизируется на уровне 9–11%. У стареющих и старых животных, на фоне высокого содержания дифференцированных элементов, количество промежуточных клеток достигает минимальных значений (3,4–4,6%).

Пролиферация клеток. Результаты оценки количества клеток, экспрессирующих Ki-67, в эпителии бронхов разного калибра представлены в табл. 3. Самое высокое содержание пролиферирующих клеток выявлено в первые 2 недели после рождения с максимумом на 14 сутки (8,2–8,7%). Начиная с 6 месяцев индекс Ki-67-положительных клеток в главных бронхах стабилизируется на уровне 2,5–3,9%. В долевых и сегментарных бронхах доля пролиферирующих эпителиоцитов существенно ниже и составляет в среднем 66 и 51% значений данного показателя в главных бронхах, соответственно. Во всех изученных временных точках экспрессия Ki-67 выявляется только в ядрах базальных и промежуточных (вставочных) эпителиоцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

РЕЗЮМЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Процессы морфогенеза респираторного эпителия бронхов наиболее активны в течение первого месяца жизни крыс и протекают асинхронно. В первые 2 недели после рождения наблюдается ускоренная дифференцировка реснитчатых клеток, а начиная с 14-го дня преобладает формирование субпопуляции бокаловидных клеток. Развитие цилиарного аппарата идёт опережающими темпами в сегментарных, а железистого — в главных бронхах.

Формирование типичной структуры респираторного эпителия завершается в период полового созревания (3 месяца), а в течение репродуктивного периода (6–14 месяцев) его количественные и структурные характеристики стабилизируются на уровне, характерном для данного калибра бронхов. При этом основные параметры цилиарной активности мерцательных клеток во всех отделах поддерживаются на одинаковом уровне. Сохранение высокой функциональной активности МЦТС бронхов при старении сопровождается морфологическими признаками повреждения клеток и снижением интенсивности клеточного обновления эпителиального пласта.

ОБСУЖДЕНИЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

На всех уровнях ветвления бронхиального дерева у крыс структурная и функциональная дифференцировка респираторного эпителия идёт наиболее высокими темпами в течение первого месяца жизни. Наши наблюдения в целом согласуются с данными литературы, описывающими ранние стадии развития воздухоносных путей у лабораторных животных и человека [1, 5, 10]. Основными проявлениями морфогенеза, направленными на формирование МЦТС, являются активная пролиферация недифференцированных клеток и формирование субпопуляций реснитчатых и бокаловидных эпителиоцитов. Процессы дифференцировки этих клеточных линий у крыс протекают асинхронно: активный цилиогенез наиболее выражен в первые две недели после рождения, тогда как система секреторных элементов формируется к концу первого месяца постнатального периода. При этом развитие цилиарного аппарата идёт опережающими темпами в дистальных отделах бронхиального дерева (сегментарных бронхах), а железистого компонента — в главных бронхах. Активные процессы дифференцировки эпителиального пласта на протяжении 1-го месяца (период наиболее высоких темпов роста организма у крыс [8]) обеспечиваются высоким уровнем пролиферативной активности во всех отделах бронхиального дерева.

Частота биения ресничек у новорождённых крыс выше, чем во всех последующих возрастных периодах. Данный феномен, характерный для воздухоносных путей экспериментальных животных и человека [11, 12], в сочетании с недоразвитием реснитчатого аппарата и отсутствием на этом этапе дифференцированных секреторных элементов, свидетельствует о незрелости МЦТС к моменту рождения.

Завершение формирования структурно и функционально дифференцированного эпителиального пласта происходит в период полового созревания. У крыс в возрасте 3-х месяцев количественные характеристики субпопуляции реснитчатых клеток приближаются к таковым у половозрелых животных. Изучение двигательной активности цилиарного аппарата показало, что начиная с 3-х месяцев ЧБР стабилизируется и остаётся неизменной во всех последующих временных точках. При этом различий в мерцательной активности эпителиоцитов между бронхами разного калибра не выявлено. На протяжении всей жизни сохраняются стабильными и временные характеристики циклов биения ресничек. Эти наблюдения согласуются с результатами измерения скорости движения слизи в трахее крыс — формирование стабильного уровня мукоцилиарного клиренса (0,10–0,13 мм/сек) завершается к 3 месяцам после рождения [5]. Сходные по направленности результаты оценки ЧБР для отдельных возрастных периодов получены применительно к бронхиальному дереву грызунов и человека [13, 14].

У животных в репродуктивном периоде (6 и 14 месяцев) МЦТС бронхиального дерева достигает полной структурной и функциональной зрелости. Между бронхами разного калибра в дистальном направлении прослеживается градиент количества основных типов дифференцированных (реснитчатых, бокаловидных) и пролиферирующих клеток в эпителиальном пласте.

В бронхиальном дереве стареющих (20 месяцев) и старых (26 месяцев) животных сохраняется достигнутый ранее уровень структурной и функциональной дифференцировки эпителиального пласта: содержание реснитчатых и бокаловидных клеток достигает максимальных значений, двигательная активность цилиарного аппарата сохраняется. Сходные результаты были ранее получены в нашей лаборатории при изучении возрастных перестроек эпителия трахеи [5]. Эти результаты отличаются от наблюдений ряда авторов, обнаруживших при старении замедление мукоцилиарного транспорта в трахее мышей, морских свинок, а также в носовой полости человека [15, 16]. Помимо видовых особенностей, подобные расхождения могут быть обусловлены различиями в методах прижизненного изучения мерцательной активности. Кроме того, в

исследованиях с участием людей нельзя исключить влияния сопутствующих патологических процессов в дыхательных путях.

Необходимо отметить, что вышеописанные процессы у стареющих и старых крыс происходят на фоне отчётливого снижения доли эпителиальных клеток, вступающих в митотический цикл. При замедлении темпов клеточного обновления ранее дифференцированные реснитчатые клетки вынуждены дольше сохранять свою жизнеспособность и функционировать в условиях повышенной нагрузки. Морфологически это выражается в увеличении количества гипертрофированных мерцательных клеток и появлении ультраструктурных признаков повреждения эпителиального пласта. Обнаруженные возрастные изменения дополняют данные литературы о характере инволютивных перестроек респираторного эпителия при старении: накопление ультраструктурных дефектов в микротрубочках ресничек [15]; нарушение синтеза белков, регулирующих проницаемость эпителиального пласта в зонах межклеточных контактов [3]; ослабление связи с базальной мембраной и усиление десквамации эпителиоцитов [17].

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Факторы, которые могли существенно повлиять на объект исследования, отсутствовали. Однако следует учитывать, что гистологическое строение бронхиального дерева крыс, человека и других млекопитающих имеет ряд существенных отличий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постнатальный морфогенез респираторного эпителия бронхов у крыс продолжается на протяжении всей жизни, при этом гистогенетические процессы наиболее активны в течение первого месяца после рождения. Характер и временная динамика структурной и функциональной дифференцировки двигательного (реснитчатые клетки) и секреторного (бокаловидные клетки) компонентов МЦТС имеют выраженные особенности в разных отделах трахеобронхиальной системы.

Одним из проявлений структурной и функциональной зрелости респираторного эпителия в репродуктивном возрасте является формирование в бронхах разного калибра градиента содержания основных типов дифференцированных и пролиферирующих эпителиоцитов — их доля уменьшается в дистальном направлении. Сохранение высокой функциональной активности МЦТС при старении происходит за счёт повышенной нагрузки на мерцательные и секреторные элементы, приводящей к усилению повреждения клеток и снижению компенсаторных возможностей эпителиального пласта.

В целом, респираторный эпителий всех отделов воздухоносных путей у крыс имеет сходные транспортные характеристики и функционирует как целостная тканевая система, обеспечивающая стабильный уровень мукоцилиарного клиренса на протяжении всей жизни животного.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.В. Павлов — концепция и дизайн исследования, анализ, интерпретация данных, написание и редактирование текста, подготовка иллюстраций, поиск литературных источников; Н.А. Тюмина — проведение исследования, сбор первичных данных и их статистическая обработка, подготовка иллюстраций, сбор и анализ литературных источников, написание текста. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Благодарности. Авторы выражают свою признательность доценту Ярославского государственного медицинского университета, канд. биол. наук Кемоклидзе К.Г. за помощь в получении первичных данных.

Этическая экспертиза. Обращение с животными осуществляли согласно действующим национальным и международным нормативам (ГОСТ 33215-2014 от 07.01.2016 г., ГОСТ 33216-2014, Директива 2010/63/ЕС ЕП и СЕС от 22.09.2010, Рекомендация Коллегии ЕЭК № 33 от 14.11.2023). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (протокол № 07 от 16.02.2016).

Источники финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: A.V. Pavlov — conception and design of the study, analysis, interpretation of data, writing and editing of the text, illustrations, literature sources; N.A. Tyumina — conducting the study, collection of primary data and their statistical processing, preparation of illustrations, collection and analysis of literature sources, writing of the text. All authors confirm their authorship compliance with the ICMJE international criteria (all authors made a significant contribution to the concept development, search and analysis work and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Acknowledgments: Authors would like to thank Kemoklidze K.G., Associate Professor of Yaroslavl State Medical University, Russia, for assistance in obtaining primary data for this study.

Ethics approval:

Funding sources: This study was not supported by any external sources of funding.

Disclosure of interests: The authors declare that they have no competing interests.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Zavalij MA. Morphogenesis of the ciliated epithelium. *Rinology*. 2014;1:38–49. (In Russ.) EDN: [LUYPMR](#)
2. Whitsett JA. Airway epithelial differentiation and mucociliary clearance. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(Suppl 3):S143–S148. doi: 10.1513/AnnalsATS.201802-128AW
3. de Vries M, Nwozor KO, Muizer K, et al. The relation between age and airway epithelial barrier function. *Respir Res*. 2022;23(1):43. doi: 10.1186/s12931-022-01961-7 EDN: [MLJKFY](#)
4. Yuksel H, Turkeli A. Airway epithelial barrier dysfunction in the pathogenesis and prognosis of respiratory tract diseases in childhood and adulthood. *Tissue Barriers*. 2017;5(4):e1367458. doi: 10.1080/21688370.2017.1367458
5. Pavlov AV, Yesev LI. Histophysiology of the tracheal epithelium in rats in postnatal ontogenesis. *Morphology*. 2014;146(6): 60–65. EDN: [SUEIMR](#)
6. Ortega-Martínez M, Rodríguez-Flores LE, Ancer-Arellano A, et al. Analysis of cell turnover in the bronchiolar epithelium through the normal aging process. *Lung*. 2016;194(4):581–587. doi: 10.1007/s00408-016-9890-3 EDN: [RKZJBJ](#)
7. Pavlov AV, Korablyova TV, Yesev LI, et al. Methodical approaches to experimental study of histophysiology of mucociliary transport system in the uterine tubes. *Morphology*. 2019;155(1): 73–76. EDN: [ZND0XL](#)
8. Zapadniuk IP, Zapadniuk VI, Zakharia EA. *Laboratory animals. Breeding, housing, use in experiments*. 3rd ed. Kiev: Vyscha shkola; 1983. (In Russ.) Available at: https://bioethics.msu.ru/knowledge/standarts/zapadniuk_ip_zapadniuk_vi_zakharii_ea_zapadniuk_bv_laborato.pdf
9. Schneider C, Rasband W, Eliceiri K. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods*. 2012;9:671–675. doi: 10.1038/nmeth.2089
10. Wansleeben C, Bowie E, Hotten DF, et al. Age-related changes in the cellular composition and epithelial organization of the mouse trachea. *PLoS One*. 2014;9(3):e93496. doi: 10.1371/journal.pone.0093496
11. O'Callaghan C, Smith K, Wilkinson M, et al. Ciliary beat frequency in newborn infants. *Arch Dis Child*. 1991;66(4 Spec No):443–444. doi: 10.1136/adc.66.4_spec_no.443
12. Francis RJ, Chatterjee B, Loges NT, et al. Initiation and maturation of cilia-generated flow in newborn and postnatal mouse airway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;296(6):L1067–L1075. doi: 10.1152/ajplung.00001.2009
13. Yager JA, Ellman H, Dulfano MJ. Human ciliary beat frequency at three levels of the tracheobronchial tree. *Am Revol Respir Dis*. 1980;121(4):661–665. doi: 10.1164/arrd.1980.121.4.661
14. Joki S, Saano V. Influence of ageing on ciliary beat frequency and on ciliary response to leukotriene D4 in guinea-pig tracheal epithelium. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997;24(2):166–169. doi: 10.1111/j.1440-1681.1997.tb01802.x
15. Ho JC, Chan KN, Hu WH, et al. The effect of aging on nasal mucociliary clearance, beat frequency, and ultrastructure of respiratory cilia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(4):983–988. doi: 10.1164/ajrcm.163.4.9909121
16. Bailey KL, Bonasera SJ, Wilderdyke M, et al. Aging causes a slowing in ciliary beat frequency, mediated by PKCε. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(6):L584–L589. doi: 10.1152/ajplung.00175.2013
17. Kozlova AN. *Morphofunctional characteristics of bronchial epithelium during human ontogenesis and under experimental conditions* [dissertation abstract]. Orenburg, 1997. 21 p. (In Russ.) EDN: [ZJKXYN](#)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

AUTHORS INFO

Автор, ответственный за переписку:	
*Павлов Алексей Владимирович , д-р мед. наук, профессор; адрес: Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID: 0000-0001-8227-9997 ; eLibrary SPIN: 8854-7083; e-mail: pavlov@ysmu.ru	*Alexey V. Pavlov , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor; address: 5 Revoljucionnaya st, 150000, Yaroslavl, Russia; ORCID: 0000-0001-8227-9997 ; eLibrary SPIN: 8854-7083; e-mail: pavlov@ysmu.ru
Соавторы:	
Тюмина Наталья Андреевна ; ORCID: 0000-0001-7001-0851 ; eLibrary SPIN: 8839-8300; e-mail: Natellamail@mail.ru	Natalya A. Tyumina ; ORCID: 0000-0001-7001-0851; eLibrary SPIN: 8839-8300; e-mail: Natellamail@mail.ru

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Количественные показатели строения и функции мукоцилиарного аппарата бронхов крыс в постнатальном онтогенезе — реснитчатые клетки

Table 1. Quantitative indicators of the structure and function of the bronchial mucociliary apparatus of rats in postnatal ontogenesis

Тип бронхов	Возраст							
	1 сутки	14 суток	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	14 месяцев	20 месяцев	26 месяцев
Содержание в пласте, %								
Главные	20,6±1,2	46,7±1,5 ³	49,5±2,5	59,3±2,3 ¹	56,9±3,0	58,0±2,1	64,3±2,1	64,0±2,3
Долевые	26,5±1,7 [*]	60,8±1,6 ^{#3}	70,5±0,7 ^{#3}	68,0±2,4 [*]	63,4±2,4	69,0±1,9 ^{&}	70,6±2,7	71,0±1,6 [*]
Сегментарные	21,0±0,5	58,4±0,7 ^{#3}	71,7±0,9 ^{#3}	71,1±1,8 ^{&}	69,1±1,9 ^{&}	75,8±1,7 ^{&}	70,2±1,5 [*]	71,8±0,9 [*]
Длина ресничек, мкм								
Главные	2,5±0,2	3,0±0,1 ¹	3,2±0,1	3,8±0,2 ¹	3,8±0,3	3,9±0,2	3,7±0,2	3,2±0,2
Долевые	2,8±0,1	3,3±0,1 ²	3,6±0,1 [*]	4,5±0,3 ¹	3,1±0,1 ^{*:2}	2,9±0,1 ^{&}	2,8±0,2 [*]	2,9±0,2
Сегментарные	2,3±0,2	3,2±0,1 ²	3,1±0,1	3,3±0,1 [*]	2,6±0,2 ^{*:1}	2,5±0,1 [#]	2,6±0,2 ^{&}	1,9±0,2 ^{&}
Частота биения ресничек, Гц								
Главные	25,3±0,8	16,6±0,9 ³	18,6±0,8	15,1±1,2 ¹	14,1±0,6	16,2±0,6	15,9±0,6	15,3±0,7
Долевые	25,9±0,6	15,2±1,0 ³	13,6±0,7 ^{&}	13,6±0,6	13,2±0,4	15,1±0,4	16,1±0,7	14,2±0,9
Сегментарные	25,0±0,8	14,1±1,2 ³	14,9±0,8 ^{&}	13,9±0,9	14,1±0,3	14,6±1,5	15,7±0,8	15,0±0,7
Абсолютная (мсек) и относительная (доля от 1,0) длительность фазы эффективного удара ресничек								
Главные	16,6±0,9 0,41	26,1±2,1 ² 0,42	22,2±2,2 0,41	27,7±2,8 0,41	28,3±1,4 0,39	21,8±1,4 ¹ 0,35	25,8±1,2 0,40	27,2±1,7 0,40
Долевые	16,5±0,7 0,42	27,0±1,8 ³ 0,40	30,7±3,0 0,41	30,7±3,0 0,42	32,2±2,5 0,42	25,1±1,0 0,38	23,4±0,8 0,37	28,9±2,0 0,40
Сегментарные	16,6±0,3 0,41	31,1±3,4 ² 0,42	28,2±2,0 0,41	30,3±3,5 0,41	27,0±1,3 0,37	30,1±4,2 0,41	24,8±1,2 0,38	27,7±2,2 0,41

Примечание. Данные приведены как $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего; ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$ по сравнению с предыдущей возрастной группой для бронхов того же типа; * $p < 0,05$, & $p < 0,01$, # $p < 0,001$ по сравнению с бронхами главного типа.

Морфология / Morphology
 Оригинальные исследования / Original Study Articles
 DOI <https://doi.org/10.17816/MORPH.677130>

Таблица 2. Количественные показатели строения и функции мукоцилиарного аппарата бронхов крыс в постнатальном онтогенезе — содержание бокаловидных, базальных и промежуточных основных типов клеток в эпителиальном пласте

Table 2. Quantitative indicators of the structure and function of the bronchial mucociliary apparatus of rats in postnatal ontogenesis

Тип бронхов	Возраст							
	1 сутки	14 суток	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	14 месяцев	20 месяцев	26 месяцев
Бокаловидные клетки, %								
Главные	-	1,3±0,2	9,7±2,6 ²	8,7±1,3	13,3±1,2 ¹	16,8±2,2	16,6±1,5	16,6±1,5
Долевые	-	1,3±0,2	4,5±0,6 ³	8,2±1,0 ²	13,1±2,0 ¹	17,2±1,7	14,3±1,1	13,9±1,8
Сегментарные	-	0,7±0,1 [*]	0,8±0,1 [#]	2,1±0,4 ^{#,1}	5,0±0,6 ^{#,2}	6,1±1,3 ^{&}	9,4±0,6 ^{&,1}	11,2±1,0 [*]
Базальные клетки, %								
Главные	20,7±1,8	24,6±1,7	18,4±2,0 ¹	21,3±1,3	16,5±2,4	19,6±0,4	20,7±0,7	15,5±0,9 ²
Долевые	12,1±1,4 ^{&}	15,5±0,7 [#]	8,5±0,5 ^{#,3}	9,3±1,1 [#]	10,2±2,0	11,7±0,9 [#]	12,6±0,9 [#]	12,1±0,5 ^{&}
Сегментарные	17,3±0,9	15,7±0,7 [#]	12,3±0,7 ^{*,2}	19,1±2,0 ²	14,3±3,1	13,2±0,7 [#]	10,7±1,1 [#]	14,4±1,3
Промежуточные клетки, %								
Главные	58,7±0,7	27,4±1,6 ³	22,4±1,6	17,1±1,0 ¹	10,9±1,6 ¹	6,7±0,9 ¹	4,6±0,6	3,6±0,8
Долевые	61,5±2,0	22,3±1,9 ³	16,5±0,2 ^{&,1}	11,5±0,9 ^{&,3}	8,6±1,4	7,7±1,1	4,2±0,3 ¹	3,4±0,8
Сегментарные	61,7±0,5	25,2±0,8 ³	15,2±0,5 ^{&,3}	11,1±1,1 ^{&,2}	9,5±1,6	6,8±1,4	4,1±0,5	4,1±0,8

Примечание. Данные приведены как $M \pm m$, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего; ¹ $p < 0,05$, ² $p < 0,01$, ³ $p < 0,001$ по сравнению с предыдущей возрастной группой для бронхов того же типа; * $p < 0,05$, & $p < 0,01$, # $p < 0,001$ по сравнению с бронхами главного типа.

Таблица 3. Содержание Ki-67-позитивных эпителиоцитов в бронхах крыс в постнатальном онтогенезе

Table 3. Content of bronchial epithelial cells with Ki-67 expression in postnatal ontogenesis, % (X±sx)

Тип бронхов	Возраст					
	1 сутки	14 суток	1 месяц	6 месяцев	20 месяцев	26 месяцев
Главные	6,7±0,5	8,7±0,4 ¹	6,3±0,4 ²	3,9±0,4 ²	3,2±0,3	2,5±0,2
Долевые	5,6±0,4	8,2±0,4 ²	5,5±0,3 ²	2,7±0,3 ^{*,3}	2,1±0,2 [*]	1,8±0,2 [*]
Сегментарные	8,2±0,5	8,0±0,4	4,5±0,3 ³	1,9±0,2 ^{&,3}	1,7±0,2 ^{&}	1,5±0,2 ^{&}

Примечание. Данные приведены в %, как M±m, где M — среднее арифметическое, m — стандартная ошибка среднего; ¹ p < 0,05, ² p < 0,01, ³ p < 0,001 по сравнению с предыдущей возрастной группой для бронхов того же типа; * p < 0,05, & p < 0,01 по сравнению с бронхами главного типа.

РИСУНКИ

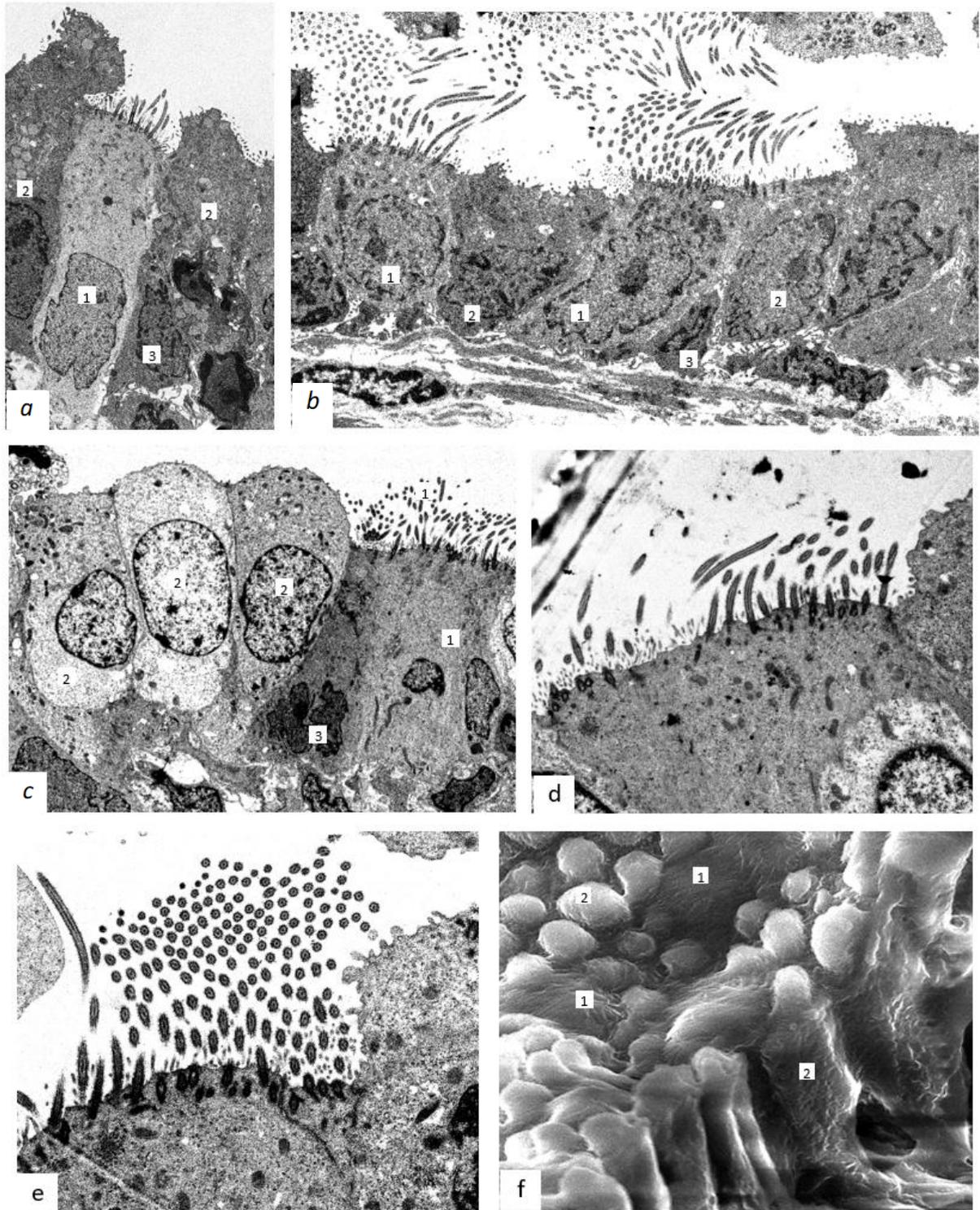


Рис. 1. Эпителиальная выстилка бронхов крыс: а — главного бронха, б — долевого бронха, с–е — сегментарных бронхов у новорождённых; ф — сегментарного бронха у крыс в возрасте 8 суток. 1 — реснитчатые, 2 — щёточные (безреснитчатые), 3 — базальные клетки. Трансмиссионная электронная микроскопия а–с — увеличение $\times 5000$, d, e — $\times 8000$; f — сканирующая электронная микроскопия, увеличение $\times 4500$.

Fig. 1. Epithelium of rat bronchi: a — main; b — lobar; c, d, e — segmental of newborns; f — segmental at the age of 8 days. 1 — ciliated, 2 — brush (non-ciliated), 3 — basal cells. TEM, magnification $\times 5000$ (a, b, c), $\times 8000$ (d, e); SEM, magnification $\times 4500$ (f).

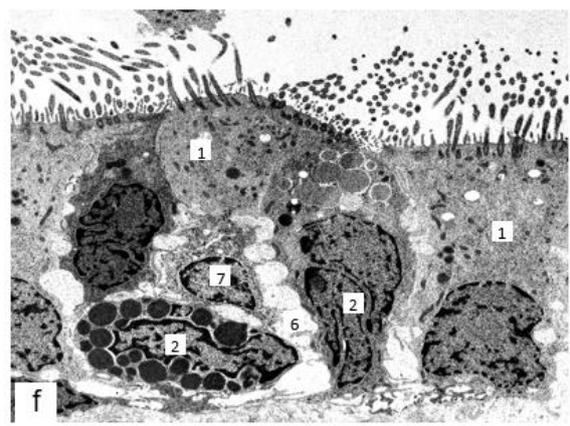
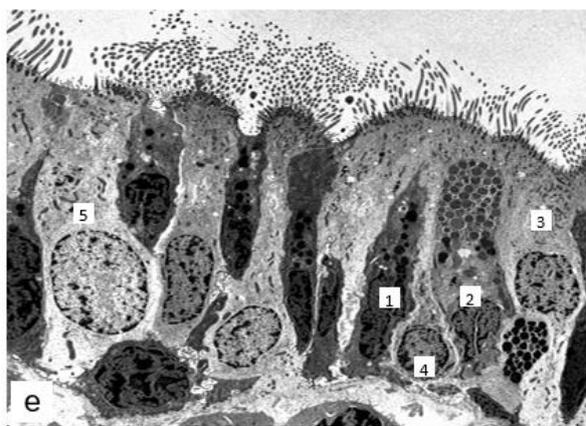
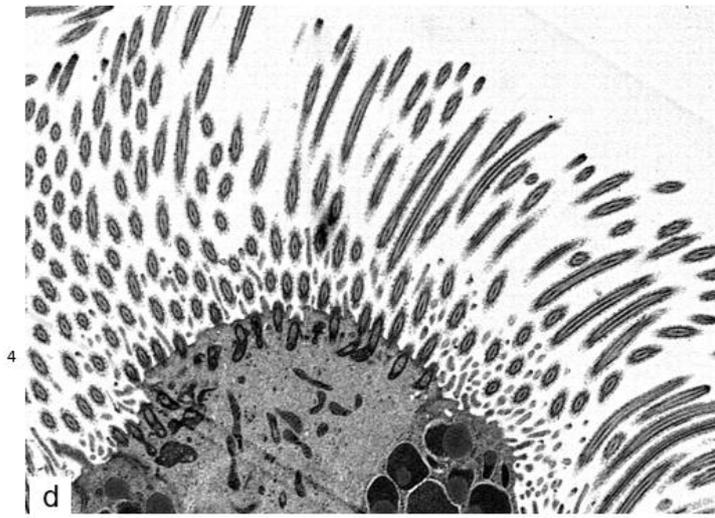
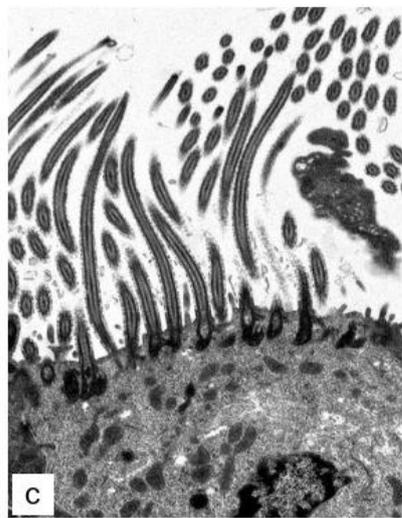
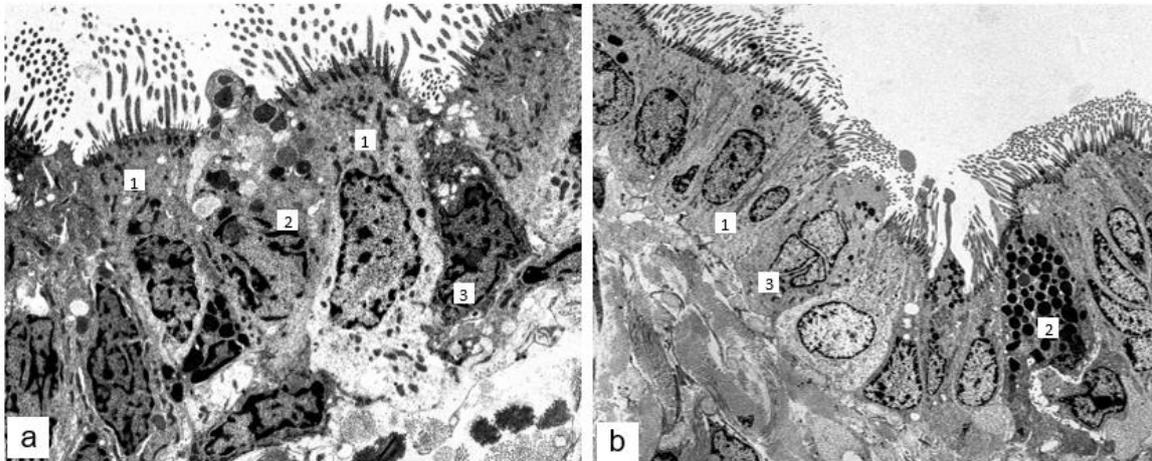


Рис. 2. Эпителиальная выстилка бронхов у крыс: в возрасте 6 месяцев *a* — главного бронха, *b* — сегментарного бронха; в возрасте 26 месяцев *c* — сегментарного бронха, *d-f* — главных бронхов. 1 — реснитчатые, 2 — бокаловидные, 3 — щёточные (безреснитчатые), 4 — базальные клетки, 5 — гипертрофированная реснитчатая клетка, 6 — участки межклеточного отёка, 7 — эпителиоцит с морфологическими признаками повреждения. Трансмиссионная электронная микроскопия *a, b, e, f* — увеличение $\times 5000$, *c, d* — $\times 10000$.

Fig. 2. Epithelium of rat bronchi: *a* — main, *b* — segmental at the age of 6 months; *c* — segmental, *d, e, f, g* — main at the age of 26 months. 1 — ciliated; 2 — goblet; 3 — brush (non-ciliated); 4 — basal cells; 5 — hypertrophied ciliated cell, 6 — areas of intercellular edema, 7 — epithelial cell with morphological signs of damage. TEM, magnification $\times 5000$ (*a, b, e, f*), $\times 10000$ (*c, d*).

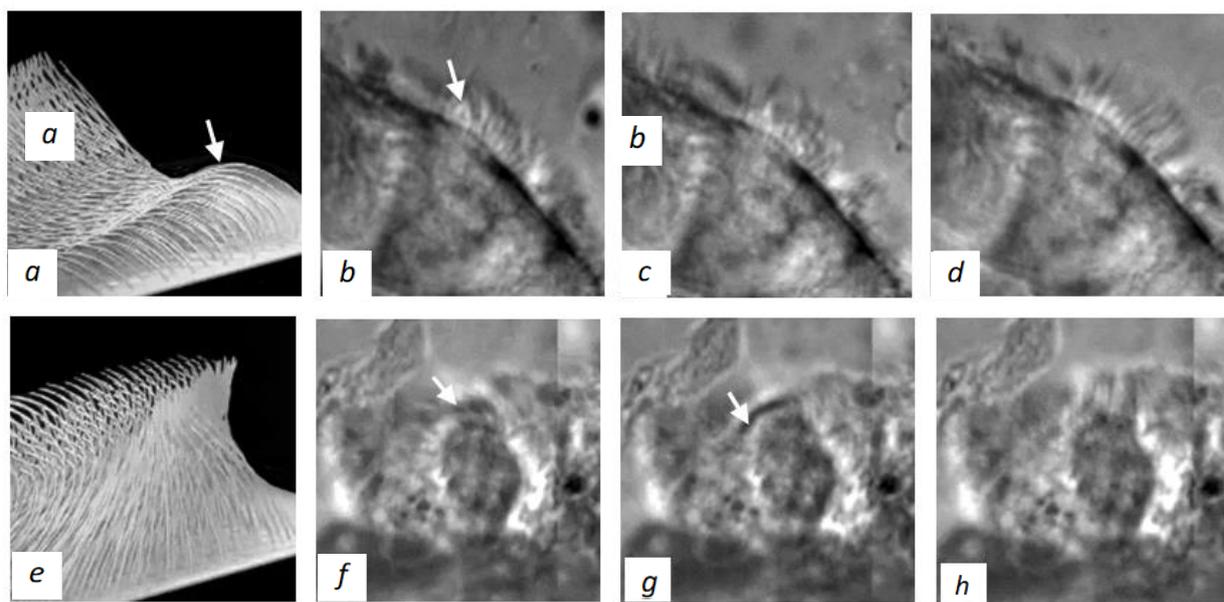


Рис. 3. Фазы биения ресничек эпителиоцитов главных бронхов крыс: *a, e* — схема; *b-d, f-h* — кадры прижизненной микровидеосъёмки; *b-d* — новорождённые крысы, *f-h* — крысы в возрасте 26 месяцев; *a, b, f, g* — возвратная фаза биения, стрелками указаны линии изгиба ресничек; *c-e, h* — эффективная фаза. Объектив — $\times 40$.

Fig. 3. Phases of ciliary beating in epithelial cells of the main bronchi of rats at the age of: *b-d* — newborns; *f-h* — 26 months; *a, b, f, g* — return phase; *c-e, h* — effective phase. Arrows — lines of curvature of cilia in the return phase. Scheme (*a, e*). Frames of intravital microvideo filming (*b-d, f-h*). Objective $\times 40$.