

УДК: 611.24

АЛЬВЕОЛОЦИТЫ 2-го ТИПА: ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ



Блинова Софья Анатольевна, Хамидова Фарида Муиновна
Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

2-ТИП АЛЬВЕОЛОЦИТЛАР: ТУЗИЛИШИ ХУСУСИЯТЛАРИ ВА ФУНКЦИОНАЛ АҲАМИЯТИ

Блинова София Анатольевна, Хамидова Фарида Муиновна
Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

ALVEOLOCYTES OF THE 2nd TYPE: STRUCTURAL FEATURES AND FUNCTIONAL SIGNIFICANCE

Blinova Sofia Anatolyevna, Khamidova Farida Muinovna
Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: sofiya2709@mail.ru

Резюме. Адабиётлар таҳлилида 2-тип алвеолоцитларнинг морфофункционал хусусиятлари бўйича замонавий маълумотларни тақдим этилди. 2-тип алвеолоцитлар алвеоляр эпителий хужайраларининг махсус популяцияси бўлиб, уларнинг фаолияти сурфактант синтези билан bogлиқ. Уларнинг алвеоляр хужайраларни янгиланда илгари тахмин қилинган роли аниқланган. 2-тип алвеолоцитлар алвеолалар учун ўзак хужайра ҳисобланиб, улар ўз-ўзини янгилashi ва 1-тип алвеолоцитларни ҳосил қилиши мумкин. Бундан ташқари, 2-тип алвеолоцитлар иммун, яллигланиши ва фибропролифератив жараёнларда иштирок этади. Ўпканинг нормал ва патологик шароитида 2-тип алвеолоцитларнинг ишлаш механизмини аниқлаш учун молекуляр-генетик тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Калит сўзлар: ўпка, нафас олиш бўлими, 2-тип алвеолоцитлар.

Abstract: The literature review presents current data on the morphofunctional properties of type 2 alveolocytes. Type 2 alveolocytes are a special population of alveolar epithelial cells whose activity is associated with the synthesis of surfactant. Their previously assumed role in the regeneration of alveolar cells has been established. Alveolocytes of the 2nd type for the alveoli are stem cells, they can both self-renew and generate alveolocytes of the 1st type. In addition, type 2 alveolocytes are involved in immune, inflammatory, and fibroproliferative responses. Molecular genetic studies are being carried out to determine the mechanism of functioning of type 2 alveolocytes in normal and pathological conditions of the lungs.

Key words: lungs, respiratory department, type 2 alveolocytes.

Легкое взаимодействует с окружающей средой через непрерывный эпителий, состоящий из различных типов клеток, расположенных вдоль проксимальных и дистальных дыхательных путей. В респираторном отделе эпителий, состоящий из альвеолоцитов типов 1 и 2 (АТ1 и АТ2), представляет собой важнейший компонент гомеостаза легких. Его фундаментальная роль заключается в обеспечении обширной поверхности для газообмена. Уже в канальцевом периоде эмбрионального развития легких происходит дифференцировка клеток кубического эпителия на АТ1 и АТ2. Сроки начала дифференцировки варьируют от 20 до 24 недели гестации [11]. АТ2 в легких

человека имеют кубическую или призматическую форму. К 24 неделе внутриутробного развития около 40% всех эпителиальных клеток имеют признаки АТ2 [1,8]. В той части клетки, где находится ядро цитоплазматические выросты отсутствуют, в отличие от АТ1, в которых они наблюдаются. Ядро овальной или неправильной формы занимает 30-40% клетки. Признаком структурной и функциональной зрелости АТ2 является наличие в их цитоплазме осмиофильных пластинчатых телец. Их предложено называть цитофосфолипосомами, что отражает локализацию этих ультраструктур и их химический состав [12]. В постнатальном периоде эти клетки способствуют разви-

тию соединительнотканых волокон стромы респираторного отдела [2].

В настоящее время выявляются дополнительные функции альвеолоцитов, которые способствуют сохранению способности к газообмену. Альвеолярный эпителий представляет собой барьер, который защищает от воздействия окружающей среды, он отделяет вдыхаемые инородные вещества и регулирует транспорт воды и ионов, способствует поддержанию баланса жидкости на поверхности альвеол. Гомеостатическая роль альвеолярного эпителия зависит от выработки АТ2 сурфактанта, который не только определяет механическую стабильность альвеол, но и участвует в перекрестном взаимодействии между окружающими клетками, иммунной и воспалительной реакцией легких. В отношении этих критических функций важным моментом является поддержание целостности альвеолярной поверхности, которая зависит от способности к обновлению альвеолярных эпителиальных клеток 2-го типа и вклада популяций предшественников в легких [15].

Белки сурфактанта, которые секретируют АТ2, важны для защиты легких от воздействия патогена. Более того, белки сурфактанта помогают поддерживать гомеостаз в дистальных отделах легких и снижают поверхностное натяжение на границе раздела воздух-жидкость легких, тем самым предотвращая ателектаз и уменьшая работу дыхания. АТ2 служат предшественниками клеток АТ1, способствуя восстановлению и регенерации альвеолярного эпителия. В здоровом легком клетки АТ2 координируют защитные механизмы организма, не только создавая ограничительный альвеолярный эпителиальный барьер, но и управляя его защитными механизмами. Клетки АТ2 также могут способствовать фибропролиферативной реакции, выделяя факторы роста и провоспалительные молекулы после повреждения. Действительно, различные острые и хронические заболевания связаны с интенсивным воспалением. К ним относятся отек, острый респираторный дистресс-синдром, фиброз и многочисленные интерстициальные заболевания легких. Эти заболевания характеризуются гиперплазией АТ2, которые считаются важной частью процесса эпителизации и, следовательно, заживления ран. Несмотря на то, что многое было изучено за последние несколько десятилетий исследований, происхождение, фенотипическая регуляция и значение этих клеток все еще частично остаются загадкой [21]. Механическая стабильность паренхимы легких обеспечивается двумя компонентами: сетью волокон соединительной ткани и системой сурфактанта. Волокна соединительной ткани образуют непрерывный каркас, состоящий из осевых, периферических и септальных волокон. Сурфактант

(секреторный продукт АТ2) покрывает альвеолярный эпителий в виде биофизически активной тонкой и непрерывной пленки. Повреждение легких может нарушить альвеолярную микромеханику, что в конечном итоге приводит к фиброзу легких [17]. АТ2 (описано три их вида), имеют в физиологических условиях среднюю продолжительность жизни от

2-х до 8-ми суток, со средней скоростью обновления – 8-11 суток, тогда как средняя скорость обновления альвеолоцитов I типа составляет от 56 до 62 суток. Уже спустя 18-24 часов после развития острого респираторного дистресс-синдрома возникает дефицит сурфактанта, источником которого являются АТ2 [4].

АТ2 представляют собой гетерогенную популяцию, они играют важную секреторную и регенеративную роль в альвеолах для поддержания гомеостаза легких. Нарушение их нормальной функциональной способности способствуют развитию идиопатического легочного фиброза [20]. АТ2 активно участвуют в иммунном легочном ответе, поскольку обладают свойством откладывать секреторный иммуноглобулин А в своей цитоплазме. В условиях хронического воспаления количество АТ2, активно связывающих иммуноглобулин А, уменьшается. Вследствие этого местный иммунитет в альвеолах снижается что является причиной частого перехода неспецифических заболеваний легких в хронические формы [6].

В эксперименте при интратрахеальном инфицировании крыс различными бактериальными патогенами возникают ответные дифференцированные гисто- и органотипические реакции в респираторных отделах легких. Альвеолоциты наряду со стромальными элементами респираторных отделов легких экспериментальных животных играют существенную роль в патогенезе пневмоний, так как обеспечивают аутоотбор дегенеративно измененных клеток [5]. В условиях нормы обновление эпителиальных клеток легких обычно происходит медленно. При повреждении легких эпителиальные стволовые клетки быстро размножаются и дифференцируются для поддержания структуры и функции легких. Для альвеол стволовыми клетками являются АТ2, поскольку они могут как самообновляться, так и генерировать клетки АТ1. Аномальная пролиферация и регуляция клеток АТ2 приводит к серьезным заболеваниям легких, включая рак [22]. У мышей, инфицированных вирусами гриппа А/Н1N1, в течение 10 дней после заражения альвеолоциты погибали преимущественно в результате некроза, в то время у мышей, инфицированных А/Н5N1, доминирующим механизмом гибели альвеолоцитов был апоптоз [13].

На нейнейных крысах-самцах воспроизводили острый респираторный дистресс-синдром,

методом иммуногистохимии определяли экспрессию матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) клетками легких. И в опытной, и в контрольной группах ММП-9 экспрессировали кроме нейтрофилов, макрофагов, фибробластов, эндотелиоцитов также и альвеолоциты 2-го типа. В АТ2 она снижалась на 6-е сутки эксперимента. В экссудативную стадию острого респираторного дистресс-синдрома происходил значительный прирост экспрессии ММП-9 в АТ2. В пролиферативную стадию экспрессия ММП-9 снижалась только в АТ2. В фибротическую стадию в АТ2 экспрессия ММП-9 возвращалась к уровню контрольной группы [9].

Во время старения подмножество клеток АТ2, экспрессируемые каноническим геномишенью *Wnt*, *Axin2*, функционируют как стволовые клетки, обновляя себя и генерируя новые клетки АТ1 и АТ2. Активность *Wnt* наделяет клетки АТ2 пролиферативной способностью, позволяя им реагировать на активирующие сигналы, и одновременно блокирует трансдифференцировку клеток АТ2 в АТ1. Острое повреждение альвеол быстро расширяет пул стволовых клеток АТ2, временно индуцируя сигнальную активность *Wnt* в "объемных" клетках АТ2, способствуя быстрому восстановлению эпителия. Таким образом, "стволовость" клеток АТ2 жестко регулируется доступом к *Wnt*, поставляемым специализированной одноклеточной нишей фибробластов во время обслуживания и самими клетками АТ2 во время восстановления повреждения. Две не-АТ2 "резервные" клеточные популяции, находящиеся в дистальных дыхательных путях, также способствуют восстановлению альвеол, но только после обширного повреждения эпителия, когда они быстро пролиферируют, мигрируют и дифференцируются в дыхательные пути и альвеолярные клетки [16]. Не только факторы внешней среды, но и старение АТ2 может вызвать прогрессирующий легочный фиброз [24].

В легких 35 умерших от гриппа А/Н1N людей выявлено, что вне зависимости от стадии острого респираторного дистресс-синдрома наибольшая экспрессия белка теплового шока 70 (HSP-70) осуществляется нейтрофилами, самая низкая – эндотелием, АТ2 и фибробластами. В АТ2 в экссудативную и пролиферативную фазы она была ниже, чем при развитии фиброза. Сделан вывод, что одним из механизмов развития острого респираторного дистресс-синдрома при гриппозной пневмонии является сравнительно невысокий синтез HSP-70 эндотелиоцитами легочных капилляров и АТ2 [10].

При посмертном исследовании легочной ткани пациентов с COVID-19 происходит диффузное повреждение альвеол [18], которое проявлялось наряду с появлением гиалиновых мембран

и интерстициального отека пролиферацией АТ2 в 65,2% случаев [7]. Гиперплазия АТ2 чаще наблюдалась у умерших пациентов с инфекцией COVID-19 в анамнезе, по сравнению с теми, кто выжил [14]. SARS-CoV-2 попадает в организм через дыхательные пути и взаимодействует в первую очередь с Толл-рецепторами (TLR) эпителиальных клеток бронхов, альвеол, кишечника и эндотелиоцитов сосудов, а также с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2. TLR активируют в данных клетках ядерный фактор каппа В (NF-κB), который, в свою очередь, инициирует образование в большом количестве цитокинов («цитокиновая буря»). SARS-CoV-2, поражая АТ2, вызывает прекращение образования сурфактанта, что приводит к сморщиванию альвеол, возникновению острого респираторного дистресс-синдрома, а также образованию фиброза на альвеолярно-капиллярной мембране и возникновению острой дыхательной недостаточности [3].

Таким образом, АТ2 представляют собой особую популяцию клеток альвеолярного эпителия. Их деятельность связана с синтезом сурфактанта. Установлена ранее предполагаемая их роль в регенерации клеток альвеол. АТ2 для альвеол являются стволовыми клетками, они могут как самообновляться, так и генерировать клетки АТ1. Кроме того, АТ2 участвуют в иммунных, воспалительных и фибропролиферативных реакциях. Проводятся молекулярно-генетические исследования для определения механизма функционирования АТ2 в условиях нормы и патологии легких.

Литература:

1. Биркун А. А., Загоруйко А. К., Ле Фук Фат и др. Состояние сурфактанта лёгких при их незрелости. *Арх. патологии* 1990; 52 (2):10-14.
2. Блинова С.А., Хамидова Ф.М., Юлдашева Н.Б., Хотамова Г.Б. Постнатальное развитие респираторного отдела легких // *Проблемы биологии и медицины*. - 2022.- №3 (136).-С. 141-144.
3. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19 // *Сеченовский вестник*. - 2020.-Т. 11, № 2.- 50-61.
4. Килесса В.В., Жукова Н.В., Шкадова М.Г. и др. Медикаментозная индукция регенерации легких при их поражении COVID-19 инфекцией // *Крымский терапевтический журнал*. - 2021.- №2.- С. 34-38.
5. Лабутин И. В., Стадников А. А., Козлова А. Н., Вахитов Э. М. Структурно-функциональная характеристика респираторных отделов легкого крыс в условиях интратрахеального инфицирования // *Оренбургский медицинский вестник*. - 2013.- Т.1, № 1.- С. 53-55.
6. Луценко М.Т., Целуйко С.С., Савенко И.А. Альвеолоцит II типа - вспомогательная клетка

иммунного ответа в легких. *Арх. анат. гистол эмбриол.* -1991.- 100(7-8):62-7.

7. Одилов А.А., Цимбалист Н.С., Волков А.В., Бабиченко И.И. Изменения органов, выявленные при посмертном исследовании пациентов с COVID-19 // *Арх Патол.* 2020;82(6):63-69.

8. Перепелица С. А., Голубев А. М., Мороз В. В., Шмакова М. А. Пренатальный морфогенез легких и предпосылки для развития РДС у недоношенных новорожденных // *Общая реаниматология.* - 2010. -VI, № 6. - С.53-58.

9. Пруткина Е.В., Сепп А.В., Цыбиков Н.Н. Особенности синтеза матриксной металлопротеиназы-9 в легких при развитии дистресс-синдрома в эксперименте // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* -2013.-1 (89).- С. 121-124.

10.Ризаев Ж. А. и др. Значение коморбидных состояний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // *Достижения науки и образования.* – 2022. – №. 1 (81). – С. 75-79.

11.Ризаев Ж. А. и др. Анализ активных механизмов модуляции кровотока микроциркуляторного русла у больных с пародонтитами на фоне ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью // *Вісник проблем біології і медицини.* – 2019. – №. 4 (1). – С. 338-342.

12.Ризаев Ж. А., Азимов А. М., Храмова Н. В. Догоспитальные факторы, влияющие на тяжесть течения одонтогенных гнойно-воспалительных заболеваний и их исход // *Журнал "Медицина и инновации".* – 2021. – №. 1. – С. 28-31.

13.Черданцева Л.А., Ковнер А.В., Шаркова Т.В., Шкурупы В.А., Шестопалов А.М., Потапова О.В. Механизмы гибели легочных альвеолоцитов у мышей, инфицированных вирусами гриппа А/Н1N1/Калифорния/04/2009 и А/Н5N1/Гусь/Красноозерское/627/05. *Бюлл. эксп. биол и мед.* – 2019.- 166(5):637-640.

14.Chrabańska M., Mazur A., Stęplewska K. Гистопатологические легочные находки выживших и вскрытие случаев COVID-19: двухцентровое исследование. *Медицина (Балтимор).* 2022. - 101 (47): e32002.

15.Guillot L., Nathan N., Tabary O. et al. Alveolar epithelial cells: master regulators of lung homeostasis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013 Nov;45(11):2568-73.

16.Juul N.H., Stockman C.A., Desai T.J. Niche Cells and Signals that Regulate Lung Alveolar Stem Cells

In Vivo // *Cold Spring Harb Perspect Biol.*2020. - 12(12):a035717.

17.Knudsen L., Ochs M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components // *Histochem Cell Biol.* -2018; 150(6): 661–676.

18.Konopka K.E., Nguyen T., Jentzen J.M. et al. Diffuse alveolar damage (DAD) resulting from coronavirus disease 2019 Infection is Morphologically Indistinguishable from Other Causes of DAD. *Histopathology.* 2020.-77(4):570-578.

19.Morens D.M., Taubenberger J.K., Fauci A.S. Rethinking next-generation vaccines for coronaviruses, influenzaviruses, and other respiratory viruses // *Cell Host Microbe.* - 2023;31(1):146-157.

20.Parimon T., Yao C., Stripp B.R. et al. Alveolar Epithelial Type II Cells as Drivers of Lung Fibrosis in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. // *Int J Mol Sci.* 2020.-21(7):2269.

21.Ruaro B., Salton F., Braga L. et al. The History and Mystery of Alveolar Epithelial Type II Cells: Focus on Their Physiologic and Pathologic Role in Lung. // *Int J Mol Sci.* 2021.-22(5):2566.

22.Wu A., Song H. Regulation of alveolar type 2 stem/progenitor cells in lung injury and regeneration. // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2020.- 52(7):716-722.

23.Yao C., Guan X., Carraro G. et al. Senescence of Alveolar Type 2 Cells Drives Progressive Pulmonary Fibrosis. // *Am J Respir Crit Care Med.* 2021.- 203(6):707-717.

АЛЬВЕОЛОЦИТЫ 2-го ТИПА: ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Блинова С.А., Хамидова Ф.М.

Резюме. В обзоре литературы представлены современные данные о морфофункциональных свойствах альвеолоцитов 2-го типа. Альвеолоциты 2-го типа представляют собой особую популяцию клеток альвеолярного эпителия, деятельность которых связана с синтезом сурфактанта. Установлена ранее предполагаемая их роль в регенерации клеток альвеол. Альвеолоциты 2-го типа для альвеол являются стволовыми клетками, они могут как самообновляться, так и генерировать клетки альвеолоциты 1-го типа. Кроме того, альвеолоциты 2-го типа участвуют в иммунных, воспалительных и фибропролиферативных реакциях. Проводятся молекулярно-генетические исследования для определения механизма функционирования альвеолоцитов 2-го типа в условиях нормы и патологии легких.

Ключевые слова: легкие, респираторный отдел, альвеолоциты 2-го типа.