

УДК 616.233-053.2

DOI:10.54503/0514-7484-2022-62.2-38

Этапы развития и морфофункциональная характеристика бронхиальных желез в пренатальном онтогенезе и при патологии легких у детей

Ф. М. Хамидова, Ж. М. Исмаилов

*Самаркандский государственный медицинский университет,
140100, Самарканд, ул. Амира Темура, 18, Республика Узбекистан*

Ключевые слова: легкие, бронхи, бокаловидные клетки, слизистая оболочка

У плода на 13-14-й неделе внутриутробного развития в области эпителия слизистой оболочки трахеи и бронхов появляются отдельные скопления эпителиальных клеток, которые являются источниками развития желез слизистой оболочки и отличаются по гистохимической характеристике от соседних участков эпителия. В цитоплазме этих клеток выделяют кислые и нейтральные мукополисахариды. Во время внутриутробного развития желез слизистой оболочки бокаловидные клетки относят к слизистым секреторным элементам. С учетом того, что бокаловидные клетки респираторного эпителия выделяют только муцины, подслизистые железы являются единственными источниками белкового компонента поверхностного слоя слизи.

Дыхательные пути и легочная ткань имеют индивидуальные особенности морфофункционального внутриутробного развития, когда легкие выполняют не основную свою функцию – дыхательную, а метаболическую, направленную на развитие легочной ткани, дифференцировку тканевых структур. Выделяют следующие периоды пренатального развития легких: ранний эмбриональный, железистый, каналикулярный периоды, период терминального мешка, период сочетания мешотчатых и альвеолоподобных структур. Каждому периоду пренатального развития легких соответствует своя морфофункциональная характеристика [10].

Дыхательная система представлена двумя основными частями – воздухоносные пути и респираторный отдел. Воздухоносные пути состоят из носа, носоглотки, гортани, трахеи, бронхов и бронхиол. Основная функция воздухоносных путей – проведение воздуха к легким и от них. Выстилка воздухоносных путей, образованная слизистой оболочкой, фильтрует, очищает, нагревает или охлаждает, а также увлажняет воздух, который направляется к респираторному отделу [13].

Слизистая оболочка неравномерно складчатая, выстлана многорядным реснитчатым эпителием с умеренно эозинофильной цитоплазмой, мелкими округлыми базально расположенными ядрами, с наличием бокаловидных клеток. Базальная мембрана эпителия тонкая, непрерывная. Собственная пластинка слизистой оболочки представлена продольно расположенными тонкими соединительноткаными волокнами, которые при окраске пикрофуксином по Ван-Гизону окрашиваются в кирпично-красный цвет [1].

Эпителиальная выстилка трахеи и бронхов образована многорядным реснитчатым эпителием с бокаловидными клетками (многорядный цилиндрический мерцательный эпителий). Бокаловидные клетки выделяют слизь, а реснитчатые клетки перемещают слизь по поверхности эпителия. Благодаря этому свободная поверхность верхних дыхательных путей постоянно покрыта пленкой слизи, в которую погружены реснички реснитчатых клеток. Реснички совершают ритмичные движения, в результате которых пленка слизи перемещается в одном направлении, так что частицы, попадающие в дыхательные пути с вдыхаемым воздухом, обволакиваются слизью и переносятся, не повреждая нежную ткань легких [13].

В ранний эмбриональный период появляются первые признаки дифференцировки дыхательной системы, образование ларинготрахеальной борозды, ограниченной областью глотки. Затем в области передней кишки появляется трахеальный зачаток, растущий в каудальном направлении – параллельно пищеводу. Трахеальный зачаток дает начало первичным бронхолегочным выростам. Затем происходит погружение энтодермального зачатка в мезодерму, которая играет определяющую роль в развитии эпителиальных структур дыхательной системы. В конце 6-й недели внутриутробного развития зачаток легких представлен ветвящимися эпителиальными тяжами и трубками, погруженными в мезенхимальный синцитий мезодермального происхождения [6].

Пролиферативные процессы в легких и их дифференцировка выражены во время железистого периода с 7-й по 16-ю недели развития. В это время происходят значительные морфологические преобразования: рост, ветвление бронхиальных структур и формирование ацинусов; дифференцировка эпителиальных и мезенхимальных клеток. Для железистого периода характерны формирование преацинарных ветвлений бронхов; появление хрящей в стенках трахеи и крупных бронхов, а также подслизистых желез. Происходит дифференцировка эпителиальных клеток на секреторные, в том числе клетки Клара, базальные, реснитчатые. Начинают развиваться бронхиальные артерии и гладкомышечные элементы в стенках сосудов и бронхов. Эти изменения способствуют формированию и развитию сложного по клеточному и тканевому составу органа. Легкие во время этого периода выглядят как железа: бронхиальные ветвления выстланы однорядным цилиндрическим эпителием, концевые отделы ветв-

лений, бронхиальные почки, состоящие из скопления клеток без просвета, а мезенхимальная строма на 10-й неделе внутриутробного развития преобладает над эпителиальными структурами [18].

В норме частота биения ресничек составляет 12-15 в 1 с, при этом гель движется по поверхности бронхиального эпителия со скоростью около 1 мм/мин. При повышении гидратации геля скорость его движения увеличивается. На частоту биения ресничек влияют агонисты пуринергических, адренергических, холинергических и аденозиновых рецепторов, а также химические раздражители. Другим механизмом продвижения слизи по дыхательным путям является кашель. Именно благодаря кашлю многие заболевания легких, сопровождающиеся ухудшением цилиарной функции, протекают менее тяжело, чем заболевания, сопровождающиеся дегидратацией бронхиальной слизи [21].

Эпителий мелких дыхательных путей состоит из цилиндрических, бокаловидных, резервных и базальных клеток, при этом реснитчатых клеток меньше, чем в бронхах более крупного калибра, и они становятся совсем редкими в респираторных бронхиолах [8]. В участках подслизистой основы, лишенных гиалинового хряща, заложены группы бронхиальных желез, выстланных крупными эпителиоцитами со светлой, в части клеток оптически пустой цитоплазмой и овальным базофильным ядром. Выводные протоки желез проникают в слизистый слой и открываются на поверхности реснитчатого эпителия [1].

У людей со здоровыми дыхательными путями сопротивление, скорость воздушного потока и наличие гладкой мускулатуры в бронхиальных стенках уменьшаются от больших (диаметр > 2 мм) до небольших (< 2 мм) путей с увеличением площади поверхности поперечного сечения [14].

Серозные железы появляются только после рождения. После рождения выделение секрета из выводных протоков желез и концевых отделов усиливается. Слой секреторной массы остается более жидким, однородным. Движение ресничек обеспечивает выделение секреторной массы из просвета трахеи. С момента возникновения слизистые и серозные отделы желез имеют структурные и функциональные отличия, сглаживания которых с возрастом у человека не наблюдается, т.е. превращения слизистых отделов в серозные и наоборот не происходит [16].

По данным световой микроскопии, формирование подслизистых желез начинается на 2-4-й день постнатальной жизни с появлением железистой почки – сферического образования диаметром 35-40 мкм, состоящего из плотно прилежащих друг к другу клеток с полукруглыми, округлыми или вытянутыми ядрами. Во всех «почках» имеется тонкий просвет диаметром 1-2 мкм, в части клеток «почки» наблюдаются фигуры митоза. На 6-е сутки «почка» своим базальным концом располагается в рыхлой соединительной ткани подслизистой основы неровными и узкими удлинениями; на 8-е сутки в подслизистой оболочке появлялись простые

трубчатые разветвлённые пролиферативные образования. Многие из этих клеток имеют различную степень зернистости и ШИК-позитивную реакцию в надъядерной зоне. На 14-е сутки поверхностный сегмент развивающейся железы остаётся неизменным по внешнему виду и тинкториальным свойствам, а концевые отделы представляют собой более сложные, с длинными ветвлениями, трубчатые и альвеолярные структуры. Кроме надъядерной ШИК-позитивной реакции гранул, некоторые клетки демонстрируют интенсивную реакцию на кислые мукополисахариды. Часть клеток крупных трубочек также выглядят похожими на зрелые слизистые клетки. На этом этапе в просвете трубочек обнаруживается положительная реакция содержимого секрета на альциановый синий и альдегид-фусцин. Окончательное формирование трахеальных и бронхиальных желез завершается к концу первого месяца жизни; сформировавшиеся тубуло-ацинарные структуры содержат преимущественно ШИК-позитивные секреторные гранулы [27].

В составе желез различают 4 отдела: слизистые, серозные и смешанные каналы – ацинусы, открывающиеся в собирательный и реснитчатый каналы; в стенке слизистых, серозных и собирательного каналов встречаются миоэпителиальные клетки; между секреторными клетками и базальной мембраной обнаруживаются двигательные нервные окончания, строму желез образует рыхлая соединительная ткань [17,24]. С учетом того, что бокаловидные клетки респираторного эпителия выделяют только муцины, подслизистые железы являются единственными источниками белкового компонента поверхностного слоя слизи. Поэтому в составе секреторных отделов количественно преобладают клетки серозного (белкового) типа, слизистые клетки расположены в проксимальных участках трубочек и ацинусов [25]. В тесной кооперации с плазматическими клетками подслизистой основы трахеобронхиальные железы также участвуют в выработке секреторного иммуноглобулина А, обладающего выраженной активностью против вирусов и бактерий [17,28].

У одной железы как у правого, так и левого главных бронхов, вне зависимости от области их расположения (в перепончатой или хрящевой стенках органов), насчитывается от одного до пяти начальных отделов. В детском возрасте, по нашим данным, у желез преимущественно наблюдается по одному-двум начальным отделам, в 1-м периоде зрелого возраста, когда форма желез наиболее многообразна, процентное количество желез с четырьмя-пятью начальными отделами составляет более 42% от общей совокупности желез на тотальном препарате [2].

В период полового созревания и в репродуктивном периоде число, размер и сложность ветвления трубчатых концевых отделов увеличиваются. В альвеолярных концевых отделах серозного типа исчезает реакция на кислые мукополисахариды, за исключением некоторых ШИК-позитивных клеток; в проксимальных сегментах желёз отчётливо визуализи-

зируются реснитчатые и муцинсодержащие клетки. Общий объем подслизистых желез в трахее и в крупных бронхах человека на протяжении всей жизни вплоть до старческого возраста по одним наблюдениям существенно не меняется [11,29], по данным других авторов – отчетливо снижается в пожилом и старческом возрасте за счет уменьшения доли паренхимы и разрастания стромального компонента [21]. При этом, по сравнению со старческим возрастом, у долгожителей (90 и более лет) регрессии железистого аппарата трахеи не происходит. При старении в слизистой бронхов описано уменьшение количества белковых секреторных отделов за счет их трансформации в слизистые клетки [5].

Значительное увеличение концентрации желез наблюдается в области бифуркации трахеи, где плотность их расположения в 1,5-2 раза больше, чем в соседних участках трахеи и главных бронхов. В местах сужений трахеобронхиального дерева у людей всегда располагаются целые железистые массивы, образующие мощные «железистые кольца» [12].

В перепончатой стенке трахеи начальные отделы желез находятся на разной глубине и располагаются неравномерно на протяжении длины этого органа. У обоих главных бронхов начальные отделы желез снаружи от мышечных пучков выявляются эпизодически или отсутствуют [4].

Снижение процентного содержания паренхимы на срезе желез всего трахеобронхиального дерева при атрезии трахеи сопровождается увеличением доли стромы. В строме (соединительнотканый компонент железы) наблюдается утолщение коллагеновых волокон и уменьшение количества аргирофильных волокон. Так, при атрезии трахеи плотность расположения клеток лимфоидного ряда (их количество, приходящееся на площадь 1 кв. мм среза) в строме желез трахеи в 4,10 раза меньше, чем у группы сравнения, в стенках правого главного бронха – в 3,73 раза меньше, левого главного бронха – в 2,67 раза меньше, в сравнении с нормативами [3].

Одну из важнейших проблем детской пульмонологии представляют хронические неспецифические заболевания бронхолегочной системы. Следует отметить, что многие вопросы, касающиеся обструктивных болезней легких у детей, остаются до сего времени дискуссионными. В бронхиолах эвакуация секрета затруднена из-за вязкости, так как слизь в основном вырабатывается бокаловидными клетками. Ателектазам способствует гибель клеток Клара терминальных бронхиол, вырабатывающих сурфактант [7].

В последнее время, в связи с неблагоприятной экологической обстановкой, воздействием физических факторов и мутацией штаммов микроорганизмов, все чаще стал подниматься вопрос о раздражающем их действии на слизистую оболочку трахеи и бронхов. Особенно актуален этот вопрос для лиц, занятых во вредном производстве, и для подрастающего поколения. Замечено, что при длительном раздражении количество сек-

реторных элементов начинает увеличиваться, при этом наблюдается полное замещение мерцательных клеток секреторирующими. Из-за чего дренажная функция снижается. В частности, ионизация в сочетании с запылением усиливает секреторную функцию эпителия и желез слизистой оболочки [15].

Согласно современным эпидемиологическим данным наиболее серьезными причинами смертности являются четыре неинфекционные болезни: сердечно - сосудистые болезни, рак, хронические респираторные болезни и диабет. Доля заболеваний органов дыхания в общей заболеваемости составляет от 41 до 53%. По данным ВОЗ, в 2020 г. из 68 млн смертей 11,9 млн (18%) вызваны заболеваниями органов дыхания, из них 4,7 млн – ХОБЛ, 2,5 млн – пневмонии, 2,4 млн – туберкулез и 2,3 млн – рак легкого [9].

Бронхиальная слизь у больных бронхиальной астмой крайне вязкая за счет высокой концентрации муцинов и белков плазмы. Постоянное наличие мокроты у больных астмой является признаком отдельного фенотипа заболевания, как правило с более тяжелым течением. Бронхиальная обструкция при ХОБЛ коррелирует с изменениями экспрессии генов, кодирующих синтез муцинов, увеличением числа и размеров бокаловидных клеток, гипертрофией подслизистых желез и с обтурацией дыхательных путей слизью [23].

Важным морфологическим признаком, отражающим экспериментальное воздействие влажного воздуха, является увеличение клеточных элементов в слизи на поверхности клеток. Характер слизистого секрета бывает различным. В ряде случаев это мелкопористый материал слизи, располагающийся на поверхности клеток. Однако в некоторых случаях этот секрет достигает значительных размеров, образуя сложные полимеризованные структуры мукополисахаридов с большим количеством клеток, представленных эритроцитами, лейкоцитами, макрофагами, слущенным эпителием на различных стадиях деградации [20].

Работами многих исследователей доказано, что ряд заболеваний дыхательной системы или действие экспериментальных факторов приводит к возникновению воспалительного процесса в бронхолегочном аппарате, и главным местом проявления является слизистая оболочка и соединительная ткань воздухоносного отдела легких.

В стенке бронхов и в межалвеолярных перегородках отмечен рост числа тучных клеток, содержащих многочисленные вакуоли и включения. Вышеописанные изменения наиболее характерны для стадии адаптивного напряжения. При воздействии холодового фактора типично последовательное развитие гуморальных и клеточных фаз воспаления, в ходе которых создаются предпосылки для перехода в стадию стабилизации [19].

Таким образом, бронхолегочная система новорожденных и детей значительно отличается от взрослой, имеет свои характерологические и

функциональные особенности. Ткани, слизистые оболочки органов дыхания детей очень нежные и чувствительные. Отдельные составляющие бронхолегочной детской системы, в частности бронхиальные железы, полностью формируются и развиваются только к подростковому возрасту. Эти факторы очень важно учитывать при патологии органов дыхания. Выявленные различные патоморфологические изменения органов дыхания у новорожденных и детей при воздействии различного рода экзо- и эндогенных факторов носят противоречивый характер. Установлению их особенностей будут посвящены наши дальнейшие исследования.

Поступила 02.05.22

**Բրոնխիալ խեցուկների զարգացման փուլերը և
մորֆոֆունկցիոնալ բնութագրերը նախածննդյան օնտոգենեզում
և մանուկների թոքերի ախտաբանության մեջ**

Ֆ.Մ. Համիդովա, Ջ.Մ. Իսմաիլով

Սամարղանդի պետական բժշկական համալսարան, Ուզբեկստանի Հանրապետություն, Սամարղանդ

Մարդու պտղի զարգացման 13-14 շաբաթվա ընթացքում շնչափողի և բրոնխների լորձաթաղանթի էպիթելում հայտնվում են էպիթելային բջիջների առանձին կուտակումներ, որոնք լորձաթաղանթի գեղձերի զարգացման աղբյուրներ են և հարևան էպիթելի հատվածներից տարբերվում են իրենց հյուսվածաքիմիական բնութագրերով: Այս բջիջների ցիտոպլազմայում արտադրվում են թթու և չեզոք մուկոպոլիսախարիդներ: Ներարգանդային զարգացման ընթացքում գեղձերը և գավաթային բջիջները կոչվում են լորձաթաղանթի արտազատման տարրեր: Հաշվի առնելով, որ շնչական էպիթելի գավաթային բջիջներն արտազատում են միայն մուցիններ, ենթալորձային գեղձերը լորձի մակերեսային շերտի սպիտակուցային բաղադրիչի միակ աղբյուրն են:

**The Development and Morphofunctional Characteristics of
Bronchial Glands in Prenatal Ontogenesis and Pediatric Lung
Pathology**

F. M. Khamidova, J. M. Ismailov

In humans, at 13-14 weeks of fetal development, separate accumulations of epithelial cells appear in the epithelium of the mucous membrane of the trachea and bronchi, which are sources of development of the glands of the

mucous membrane and differ in their histochemical characteristics from neighboring epithelial sections. In the cytoplasm of these cells, acidic and neutral mucopolysaccharides are secreted. During intrauterine development, glands and goblet cells are referred to as mucous secretory elements. Given that the goblet cells of the respiratory epithelium secrete only mucins, the submucosal glands are the only sources of the protein component of the surface layer of mucus.

Литература

1. Бойко В.В., Смоляник К.Н., Козин Ю.И., Наумова О.В. Характер морфологических изменений в стенках бронхов, влияющий на риск возникновения послеоперационной несостоятельности культы бронха. Медицина неотложных состояний, 2014, 6 (61), с. 113-120.
2. Гусейнов Б.М. Макро-микроскопическая и топографическая характеристика желез главных бронхов у людей разного возраста. Биомедицина, 2006, 1, с. 21-24.
3. Гусейнов Б.М. Микроанатомические особенности желез трахеи и главных бронхов новорожденных детей при частичной атрезии трахеи Журнал «Биомедицина», 2007, 1, с. 32-34.
4. Гусейнов Б.М. Морфологические особенности желез в области бифуркации трахеи человека. Саратовский научно-медицинский журнал, 2010, т. 6, 2, с. 242-244.
5. Козлова А.Н. Морфофункциональная характеристика эпителия бронхов в онтогенезе человека и в экспериментальных условиях. Автореф. дис... канд.мед.наук.: 14.00.23. Оренбург, 1997.
6. Милованов А.П., Савельева С.В. Внутриутробное развитие человека. Руководство для врачей. М.: МДВ, 2006.
7. Мустафаев И.А. Болезни мелких бронхов у детей. Журнал «Биомедицина», 2015, 2, с. 9-12.
8. Ненашева Н.М. Роль мелких дыхательных путей при бронхиальной астме. Журнал «Пульмонология и аллергология», 2010, 4, с. 27-33.
9. Пушкина Д.С., Пушкин С.Ю., Меренкова И.В. Прикладные аспекты вариативной анатомии бронхиального дерева на основе прижизненных морфометрических данных. Журнал «Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области», 2016, т. 3, 4 (15), с. 17-22.
10. Романова Л.К. Пренатальный и постнатальный рост и развитие легких. Руководство для врачей. Клеточная биология легких в норме и при патологии. М., 2000, с.72.
11. Сапин М.Р., Акматов Т.А. Макро- и микроскопическая характеристика желез трахеи и главных бронхов человека в постнатальном онтогенезе. Арх. анат., 1989, т.97, 8, с.41-46.
12. Сапин М.Р., Николенко В.Н., Никитюк Д.Б., Чава С.В. Вопросы классификации и закономерности морфогенеза желез стенок полых внутренних органов. Сеченовский вестник, 2012, 4 (10), с. 62-69.
13. Убайдуллаева В.У., Магруппов Б.А., Вerveкина Т.А., Камилов У.Р. Морфологические изменения в верхних дыхательных путях при термоингаляционных ожогах. Журнал «Вестник экстренной медицины», 2014, 4, с. 38-43.
14. Фассахов Р.С. Большая роль малых дыхательных путей: новые возможности циклесонида в терапии бронхиальной астмы. Журнал «Медицинский совет», 2017, 18, с. 56-60.
15. Харченко В.В., Мантулина Л.А., Никишина Е.И., Бахмет А.А., Ключкова С.В. Состояние слизистой оболочки трахеобронхиального дерева в норме у людей зрелого возраста. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье», 2016, 3, с. 89-99.

16. Хэм А., Кормак Д. Гистология. В 5-ти томах. Пер. с англ. М., 1983.
17. Целуйко С.С. Дыхательная система. Руководство по гистологии, В 2 томах, т. II, СПб., 2011, гл.4, с.207-240.
18. Целуйко С.С. Идентификация и локализация стволовых клеток в органах дыхательной системы. Бюл. физиологии и патологии дыхания, 2014, 52, с.121-128.
19. Целуйко С.С., Красавина Н.П., Семенов Д.А., Чжоу С.Д., Ли Ц. Гистохимическая характеристика углеводных соединений в воздухоносном отделе легких крыс под действием холодного воздуха. Бюл. физиологии и патологии дыхания, 2012, вып. 46, с. 69-76.
20. Целуйко С.С., Семенов Д.А., Перельман Ю.М., Одириев А.Н. Морфофункциональная характеристика слизиобразующих компонентов воздухоносного отдела легких крыс при осмотическом стрессе. Бюл. физиологии и патологии дыхания, 2015, вып. 57, с.70-76.
21. Цой А.Н. Факторы эффективности ингаляционной терапии и выбор порошкового ингалятора. Журнал «Пульмонология и аллергология», 2009, 3, с.16-22.
22. Чикина С.Ю., Белевский А.С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии. Журнал «Пульмонология и аллергология», 2012, 1, с. 2-5.
23. Gartner L. P. Color textbook of Hystology / Gartner L.P., Hiatt J. L. Elsevier, 2007, p. 573.
24. Hoegger M. J., Fischer A. J., McMenimen J. D., Ostedgaard L. S., Tucker A. J., Awadalla M. A., et al. Impaired mucus detachment disrupts mucociliary transport in a piglet model of cystic fibrosis. Science, 2014, v. 345, N 698, pp. 818-822.
25. Kurjak, Asim, Chervenak, Frank Textbook of Perinatal Medicine, 2006, (2nd ed.), CRC Press. ISBN 978-1-4398-1469-7.
26. Leigh M.W., Gambling T. M., Carson J. L. Postnatal development of tracheal surface epithelium and submucosal glands in the ferret. Exp. Lung. Res., 1986, v.10 (2). pp.153-169.
27. Lim M., Elfman F., Dohrman A., Cunha G., Basbaum C. Upregulation of the 72-kDa type IV collagenase in epithelial and stromal cells during rat tracheal gland morphogenesis. Dev. Biol., 1995, v. 171 (2), pp. 521-530.
28. Liu L., Chu K. K., Houser G. H., Diephuis B. J., Li ., et al. Method for quantitative study of airway functional microanatomy using micro-optical coherence tomography. PLoS One, 2013, v. 8, e54473.
29. Semi-Ossareh M., Borthwell R., Stevens J. Distribution and size of mucous glands in the ferret tracheobronchial tree. Anat. Rec. (Hoboken), 2013, v. 296 (11), pp.1768-1774.
30. Yang B., Yu S., Cui Y., He J., Jin X., Wang R. Histochemical and ultrastructural observations of respiratory epithelium and gland in yak (Bos grunniens). Anat. Rec., 2010, v. 293 (7), pp. 1259-1269.