https://doi.org/10.17116/patol20188005163

Хронические заболевания, предрак и рак легких, ассоциированные с патологией булавовидных клеток респираторных и терминальных бронхиол

С.А. ДЕМУРА, Е.А. КОГАН, В.Л. ГОРЯЧКИНА

ФГБАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Обзор литературы посвящен участию клеток Клара, или, как их сейчас принято называть, булавовидных клеток (БК) эпителия респираторных и терминальных бронхиол в пато- и морфогенезе хронических воспалительных заболеваний, предрака и рака легкого, развивающихся на территории респираторных отделов. Обобщены данные о гистофизиологии БК и их участии в патогенезе и морфогенезе хронических интерстициальных заболеваний легких, пневмокониозов, хронических обструктивных болезней, аденоматоза и аденокарциномы легкого. В данной области располагается одна из самых важных ниш стволовых клеток — зона бронхиолоальвеолярного перехода (ЗБАП). БК располагаются в ЗБАП, являются прогениторными тканевыми стволовыми клетками и играют важную роль в регенерации эпителия респираторных бронхиол и альвеол. Патология БК в ЗБАП приводит к поддержанию хронического воспаления, разрушению эластического каркаса легкого, нарушениям регенерации эпителия, интерстициальному фиброзу и аденоматозу. При этом развиваются декомпенсированное воспаление, патологическая регенерация и фиброз, которые наряду с действием канцерогенных агентов могут способствовать накоплению мутаций и эпигенетических перестроек в БК, что впоследствии заканчивается возникновением атипической аденоматозной гиперплазии и аденокарциномы легкого.

Ключевые слова: булавовидные клетки (Клара), пато- и морфогенез хронических воспалительных заболеваний легких, предрака и рака легких.

Chronic diseases, precancer, and cancer of the lung, which are associated with pathology of the club cells of respiratory and terminal bronchioles

S.A. DEMURA, E.A. KOGAN, V.L. GORYACHKINA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The review of the literature deals with the participation of Clara cells now called club cells (CCs) of the epithelium in the respiratory and terminal bronchioles in the pathogenesis and morphogenesis of chronic inflammatory diseases, precancer, and cancer of the lung, which develop in the respiratory segments. The review summarizes data on the histophysiology of CCs and their participation in the pathogenesis and morphogenesis of chronic interstitial lung diseases, pneumoconiosis, chronic obstructive diseases, adenomatosis, and adenocarcinoma of the lung. In this area, there is a bronchioloalveolar junction area (BAJA), one of the most important stem cell niches. CCs are located in the BAJA; they are progenitor tissue stem cells and play an important role in the regeneration of the epithelium of the respiratory bronchioles and alveoli. Pathology of CCs in the BAJA leads to the maintenance of chronic inflammation, to the destruction of the lung elastic frame, and to impaired epithelial regeneration, interstitial fibrosis, and adenomatosis. In this case, decompensated inflammation, pathological regeneration, and fibrosis develop, which, along with the action of carcinogenic agents, can contribute to the accumulation of mutations and epigenetic rearrangements in the CCs, which subsequently results in atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the lung.

Keywords: club (Clara) cells, pathogenesis and morphogenesis of chronic inflammatory diseases, precancer, and cancer of the lung.

Патологическая анатомия заболеваний респираторных отделов легких изучает большой спектр хронических обструктивных заболеваний с развитием хронической обструктивной эмфиземы, интерстициальных болезней легких, пневмокониозов и рака легкого [1]. При этом вопросы этиологии, патогенеза, а также клеточной биологии этих заболеваний остаются во многом дискуссионными и недостаточно изученными [2]. Исследования в области молекулярной и клеточной биологии позволили по-новому оценить механизмы развития и прогрессирования данных заболеваний с позиций вовлеченности ниш стволовых клеток (НСК) и самих стволовых клеток (СК) [1—3].

НСК — термин, впервые предложенный еще в 1978 г. Р. Скофилдом [4] для определения микроокружения СК, необходимого для ее жизнедеятельности и координации поведения с нуждами организма. В НСК входят сосуды ка-

© Коллектив авторов, 2018

Демура Софья Александровна — канд. мед. наук., доц. каф. патологической анатомии; https://orcid.org/0000-0001-9717-5496; e-mail: sarah3618@gmail.com
Коган Е.А. — https://orcid.org/0000-0003-1775-3060
Горячкина В.Л. — https://orcid.org/0000-0003-1775-3060

пиллярного русла, стромальные клетки, экстрацеллюлярный матрикс, нейроны и их отростки, факторы, секретируемые прогениторными тканеспецифичными СК и мезенхимальными СК, а также их молекулы адгезии. НСК обеспечивает СК факторами, необходимыми для ее жизнедеятельности [5]. Благодаря анатомическим особенностям НСК способствует взаимному контролю и обмену информацией между клетками, координирует их действия; обеспечивает координацию между различными популяциями клеток, регулируя их ориентацию и местоположение в тканевом компартменте, следовательно, влияет на морфогенез и функции тканей. Таким образом, именно НСК определяет исходы повреждения, репарации и опухолевого роста [6].

Установлено, что в респираторных отделах легкого располагается одна из самых важных НСК — зона бронхиоло-альвеолярного перехода (ЗБАП), компоненты которой (как клеточные, так и структурные) участвуют в процессах воспаления, регенерации и опухолевого роста [1—3] в респираторных отделах легкого и могут подвергаться первичному или вторичному повреждению. В ЗБАП располагается три типа тканеспецифичных СК: альвеолоциты II порядка, булавовидная клетка (БК), или, как ее называли ранее, клетка Клара, и стромальная мезенхимальная клетка.

БК — важнейшая СК ЗБАП, от которой происходит как альвеолярный, так и бронхиолярный эпителий. Впервые БК описаны в конце XIX века A. Kolliker (1881 г.) как секретирующие нереснитчатые клетки в бронхиолах кроликов. В 1937 г. M. Clara [7] опубликовал данные о наличии секреторных клеток в бронхиолах человека и кроликов. Следует отметить, что в медицинской терминологии эпоним клетки Клара впервые появился в 1955 г. A. Policard и соавт. [8] подробно описали ультраструктуру бронхиолярных клеток. Именно тогда была предложена французская версия «cellue de Clara». В дальнейшем этот термин был использован учеником М. Клара в 1963 г. [9]. С тех пор нереснитчатые секреторные клетки стали называть клетками Клара.

Однако 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 БК [10]. Это переименование связано с тем, что Макс Клара в годы фашизма сотрудничал с нацистскими медиками, использовавшими останки жертв Третьего рейха для своих исследований, в том числе для работы, приведшей к обнаружению этих клеток [11].

Гистофизиология БК

БК имеют цилиндрическую форму с булавовидным выпячиванием апикальной части за счет расположения ядра. В апикальной части клетки сосредоточено небольшое количество округлых секреторных гранул. Характерными для БК являются обильная гладкая цитоплазматическая сеть и цитоплазматические выросты на базолатеральных поверхностях клетки [1].

В цитоплазме БК выявлены липиды, белки, ферменты: щелочная и кислая фосфатаза, каталаза, неспецифические эстеразы, липазы. БК являются активно метаболизирующими клетками, секретирующими широкий спектр низкомолекулярных белков, одни из которых обладают антипротеазными свойствами, другие являются модуляторами местной воспалительной реакции, третьи играют роль в регуляции состава легочного сурфактанта [12—14]. Иммуногистохимически в БК выявляются цитохром Р-450, монооксидазы, апопротеины А и В сурфактанта, а также секреторные протеины CC10-16 [13]. CC10 и апопротеины сурфактанта используются как маркерные молекулы БК. Как известно, в состав сурфактанта, помимо фосфолипидов, нейтральных липидов, входят гидрофильные белки Sp-A и Sp-D и гидрофобные белки Sp-B и Sp-C. Причем Sp-B синтезируют не только БК, но и эпителий желудочно-кишечного тракта и слуховой трубы, в то время как Sp-C синтезируют только альвеолоциты II порядка. Следует 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 интерстициальные пневмониты как у детей (до 2 лет), так и у взрослых. Показано участие Sp-C в модуляции воспалительной реакции макрофагами [15].

БК являются прогениторными тканевыми СК [16—18] и играют важную роль в регенерации эпителия респираторных бронхиол и альвеол. При этом для восстановления реснитчатых клеток бронхиол необходима определенная субпопуляция БК: одна из них так называемая эмбриональная, которая образовалась в пренатальном периоде, другая образовалась в результате пролиферации и дифференцировки после рождения. Полагают, что БК, 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 [17]. Изучение участия БК 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. Установлено, что БК участвуют в регенерации альвеолоцитов II порядка в ответ на повреждение последних, вызванное вирусной инфекцией или применением блеомицина [18]. При этом у новорожденных БК являются источником образования не только альвеолоцитов I и II типов, но и реснитчатых клеток [19, 20]. И наконец, есть данные о том, что БК при идиопатическом легочном фиброзе мигрируют в поврежденные альвеолы, где индуцируют апоптоз альвеолярных клеток, что приводит к угнетению репарации [21].

БК играют исключительную роль в организации защитных механизмов бронхолегочной системы и участвуют в формировании бронхиолярного цилиарно-макрофагального клиренса. БК вырабатывают бронхиолярный секрет, располагающийся 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 бронхиолярный цилиарно-макрофагальный 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 [14, 22]. Бронхиолярный секрет является своеобразным «цитоэкологическим форпостом», охраняющим респираторный отдел легких от загрязнения. В настоящее время твердо установлено, что БК — один из первичных клеточных элементов ацинусов легких, где осуществляется метаболизм ксенобиотиков и канцерогенных веществ

[23]. Это определяет участие БК в различных патологических процессах в легких при воспалении, аллергических реакциях, фиброзировании и опухолевом росте, захватывающих терминальные бронхиолы и респираторные отделы легкого.

Именно поэтому необходимо напомнить, что БК могут регулировать воспаление, секретируя CC16. Как результат регуляции — продукция простагландинов и ряда факторов, участвующих в свертывании крови, усиление миграции и фагоцитоз. БК, проявляя противовоспалительную функцию, оказывают супрессорное действие на опухолевый рост. Хотя механизм этого феномена изучен недостаточно, можно предположить, что белки БК CC10—CC16 являются хорошими кандидатами для экспериментальной иммунотерапии рака легкого.

Роль БК в патогенезе интерстициальных болезней легких

Патогенез хронических интерстициальных заболеваний легких связан с развитием повреждения, воспаления и фиброзирования в интерстиции респираторных отделов легких [1, 2]. В результате повреждения и воспалительной реакции происходят гибель и слущивание эпителия ЗБАП, оголение и разрушение базальной мембраны. Это приводит к активации тканевой мезенхимальной СК, которая трансформируется в клетки с фенотипом миофибробластов и фибробластов с образованием миофибробластических фокусов на месте разрушенных базальных мембран альвеолярных мешков и вокруг сосудов, в которых эти клетки «латают» дефекты в базальных мембранах [24, 25]. В последующем происходит мезенхимально-эпителиальная трансформация, что приводит к патологическому восстановлению эпителиальной выстилки в этих отделах с возникновением полей интерстициального фиброза. Однако возможен и другой путь регенерации — через гиперплазию сохранных БК и альвеолоцитов II типа [26]. Гиперплазированные альвеолоциты II типа продуцируют различные факторы роста: ФНО-α, КФР, ТФР-β, ИФР-1, ФФР, которые привлекают мезенхимальные клетки в очаги повреждения. Эти факторы роста стимулируют пролиферацию клеток с фенотипом фибробластов и миофибробластов и продукцию компонентов межклеточного пространства [27]. Фибробластические клеточные элементы в свою очередь способствуют повреждению альвеолоцитов путем индукции апоптоза альвеолоцитов и модулируют альвеолярный фенотип через взаимодействующий комплекс, так называемой эпителиально-мезенхимальной трофической единицы [28]. Эпителиально-фибробластический путь характерен для идиопатического легочного фиброза, ключевым моментом в развитии которого является повреждение базальной мембраны и нарушение ее целостности [24, 29]. Потеря альвеолоцитарного защитного барьера приводит к тому, что базальная мембрана под действием кислорода разрушается.

Одна из главных секреторных функций БК 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 [30]. На долю CC16 приходится до 7% всех белков альвеолярного смыва бронхоальвеолярной лаважной жидкости человека. Количество этого белка достоверно уменьшается в бронхоальвеолярной лаважной жидкости при идиопатическом легочном фиброзе. На фоне этого при указанных заболеваниях резко (в 3—9 раз) возрастает активность фосфолипазы А2 (PLA2), которая способствует хемотаксису фибробластов и развитию фиброза. Подавление хемотаксиса фибробластов CC16 осуществляется в дозозависимой концентрации и реализуется посредством угнетения активности фосфолипазы А2 в цитозоле фибробластов. Это объясняет развитие фиброза легких на фоне дефицита CC16 [4]. Можно предположить, что, ингибируя фосфолипазу А2, CC16, возможно, предотвращает дегенерацию легочных сурфактантных фосфолипидов. CC16 может также ингибировать продукцию интерферона- γ (IFN-γ) периферическими мононуклеарными клетками. Биологическое действие IFN-γ, а именно его антивирусная активность и стимуляция фагоцитоза, снижается за счет CC16 [13].

Роль булавовидных клеток в патогенезе пневмокониозов

Оказалось, что изменение концентрации CCSP может служить хорошим маркером для ранней диагностики силикоза [31] и пневмокониоза [23]. Участие БК в метаболизме ксенобиотиков и канцерогенных веществ, о котором уже упоминалось, — одна из важных функций этих клеток. Занимая стратегическое положение у начала альвеолярной зоны, БК обеспечивают детоксикационные процессы в легких благодаря присутствию цитохром Р-450 – монооксидазной системы, упомянутой выше. В настоящее время накоплен обширный материал, демонстрирующий ряд изменений в ультраструктуре БК в процессе метаболизации ксенобиотиков, таких как нафтален и его метаболиты, озон, бензопирен и его производные, сигаретный дым, кумарин, трихлорэтилен, двуокись азота и др. [32].

На основании приведенных данных можно с уверенностью утверждать, что клетки БК – это своеобразный «цитоэкологический форпост», охраняющий респираторный отдел легкого от загрязнения [22].

Роль булавовидных клеток в патогенезе хронических обструктивных заболеваний легких

Хронические обструктивные заболевания легких сопровождаются, с одной стороны, обструкцией дыхательных путей на любом уровне дыхательного дерева, а с другой — развитием хронической обструктивной эмфиземы легких [1]. При этом поражаются и респираторные отделы легких, только морфология и патогенез этого поражения иной. В респираторных отделах легких — респираторных бронхиолах и альвеолах развивается фактически атрофия тканей со спадением альвеолярных капилляров и расщеплением эластического каркаса. Основным звеном патогенеза является дисбаланс между протеазами и ингибиторами протеаз в сторону относительного преобладания активности протеаз, что в ряде случаев генетически детерминировано. Основной источник α_1-антитрипсина — гепатоциты и БК терминальных и респираторных бронхиол. Существует генетическая предрасположенность к развитию этой патологии, связанная с М-геном. У больных с хронической обструктивной эмфиземой легких описаны два патологических фенотипа этого гена: *PiZZ*, *PiSS*. При патологическом фенотипе α_1-антитрипсина — ингибитора протеаз, разрушающих соединительнотканный каркас альвеолярных перегородок, развиваются лизис эластики и расширение альвеол [33].

Ингибиторами протеаз в БК являются также низкомолекулярные белки CC10, CC16 и др. [34]. При хроническом воспалении, особенно у курильщиков, развивается бокаловидно-клеточная и плоскоклеточная метаплазия брон-

хиолярного эпителия с потерей БК, что и приводит к развитию эмфиземы. Особо следует отметить влияние на этот процесс вдыхания сигаретного дыма, так как одним из основных этиологических факторов развития хронической обструктивной болезни легких является курение. Показано, что при курении противовоспалительные свойства белков БК значительно снижаются [35].

Особый интерес представляет изучение заметного снижения уровня экспрессии CCSP у реципиентов, перенесших трансплантацию легких. Как правило, в большинстве случаев эта операция приводит к развитию «bronchiolitis obliterans syndrome» [36].

Не менее интересные данные опубликовали ряд авторов, изучавших секретоглобин (SCGB1A1), обладающий противовоспалительными свойствами, концентрация которого уменьшается при рецидивирующей легочной обструкции и астме. Обнаружено заметное уменьшение хемотаксиса нейтрофилов, а также образования межклеточных ловушек [37].

Роль булавовидных клеток в патогенезе предрака и рака легкого

Рак легкого — наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль легкого, на долю которой приходится 90—95% новообразований этого органа, и по праву считается убийцей номер 1 человека в индустриально развитых странах [1]. В последнее 10-летие теория канцерогенеза, в том числе развития рака легкого, основывается на возникновении раковой СК в результате накопления генетических и эпигенетических перестроек нормальной СК [3]. При этом остается открытым вопрос о том, какая из СК во взрослом организме может подвергаться злокачественной трансформации: тканевая СК, или мезенхимальная костно-мозговая клетка, или эмбриональная СК, или СК, образовавшиеся в результате перепрограммирования нормальных нестволовых клеток, или перепрограммированные опухолевые клетки. В легких к таким стволовым тканевым клеткам—предшественникам раковой СК, безусловно, относится и БК. Учитывая локализацию БК в периферических отделах легкого, а именно в терминальных и респираторных бронхиолах, а также в ЗБАП, речь идет о развитии периферического предрака и рака легкого, что и подтверждено в экспериментальных исследованиях.

Установлено, что БК в результате накопления мутаций могут инициировать неопластические процессы в легких, приводящие к образованию аденокарциномы [38, 39]. Особый интерес представляют данные, опубликованные за последние 10—15 лет, демонстрирующие происхождение у человека мальформаций, гиперплазий, некоторых доброкачественных опухолей (аденом), а также ряда форм предрака и рака легкого из БК и альвеолоцитов II порядка [16—18]. С БК связывают происхождение предрака легкого – атипической аденоматозной гиперплазии, локализующейся в субплевральных отделах легкого, и периферических аденокарцином [40, 41].

Можно заключить, что злокачественная трансформация БК приводит к развитию периферической аденокарциномы и свойственного для этой опухоли и предракового процесса — атипической аденоматозной гиперплазии.

Возникновение периферического рака легкого и атипической аденоматозной гиперплазии может быть связано не только с курением и другими канцерогенными агентами, попадающими с вдыхаемым воздухом [1, 3]. В мелкие бронхи, бронхиолы и альвеолы канцерогенные агенты могут не только попадать с вдыхаемым воздухом, но и приноситься с кровью и лимфой. Однако, вероятно, концентрации поступаемых таким образом в легкие канцерогенных агентов бывают недостаточными для индукции процессов малигнизации. Это подтверждается результатами эксперимента и клиническими наблюдениями [40].

Для развития периферического рака и атипической аденокарциномы необходимы также и дополнительные условия, способствующие накоплению генетических и эпигенетических перестроек, которые закрепляются в пролиферирующих клетках. Такими условиями являются хроническое воспаление и пневмосклероз, благоприятствующие также нарушению иммунологического контроля за появлением мутированных клеток, нарушениям межклеточных регуляторных взаимодействий [42, 43].

Ранее нами было установлено, что наибольшее значение для развития периферического рака легкого имеют «декомпенсированное» хроническое воспаление и пневмосклероз при туберкулезе, идиопатическом фиброзирующем альвеолите, в рубцах после перенесенного инфаркта легкого, вокруг инородных тел (рак в рубце) [44]. В очагах хронического воспаления и пневмосклероза возникают фокусы пролиферации эпителия бронхиол и ЗБАП, прежде всего БК и альвеолоцитов II порядка. При прогрессировании процесса развиваются метаплазия и дисплазия бронхиального и бронхиолярного эпителия, очаги аденоматоза с атипией эпителиальных клеток и атипическая гиперплазия эпителия в овальных и щелевидных структурах в очагах пневмосклероза [44]. Само развитие склеротических изменений в ЗБАП также может являться результатом нарушенного функционирования мезенхимальной СК и инициации феномена эпителиально-мезенхимального перехода [44].

Поэтому дискуссия о том, существует рак в рубце или же очаги склероза в периферическом раке развиваются вторично, должна учитывать возможность развития обоих вариантов. О взаимосвязи периферического рака легкого с пневмосклерозом свидетельствуют данные о частоте обнаружения рубцов в периферическом раке, а также развитие рака легкого на фоне пневмосклероза туберкулезной этиологии и при идиопатическом фиброзирующем альвеолите. Было изучено 346 операционных наблюдений периферического рака легкого, рак в рубце выявлен в 83% случаев. Среди опухолей стадии Т1 рак в рубце встречается значительно чаще. Различия в частоте рака в рубце среди опухолей на стадиях Т1 и Т2—Т3, вероятнее всего, связаны с разрушением предсуществующего рубца в ходе роста опухоли [45]. Эпителиально-мезенхимальная трансформация раковых клеток периферического рака с одновременной экспрессией цитокератинов и виментина является причиной возникновения метастатического фенотипа раковых клеток, инвазивного роста и метастазирования опухоли, но не склеротических изменений [1].

На территории очагов пневмосклероза и на поздних стадиях фиброзирующего альвеолита, характеризующихся выраженным интерстициальным фиброзом, с большим постоянством обнаруживаются различные варианты предраковых изменений эпителия с нарушенным содержанием ядерной ДНК, с экспрессией различных онкогенов и ростовых факторов [44, 45].

Резюмируя представленные данные, следует подчеркнуть, что хроническое воспаление и пневмосклероз различной этиологии могут служить благоприятным фоном для аденоматозной атипической гиперплазии и перифери-

ческой аденокарциномы легкого. В то же время склеротические изменения на территории опухоли могут иметь и вторичный характер.

Заключение

Патогенез и морфогенез хронических заболеваний, предрака и рака, развивающихся на территории респираторных отделов легкого, ассоциированы с патологией ЗБАП и СК, находящихся в этой зоне. Наиболее выраженные изменения развиваются при хронических интерстициальных заболеваниях легких, пневмокониозах, обструктивных болезнях, аденоматозе и аденокарциноме легкого. При этих заболеваниях патология БК приводит к поддержанию хронического воспаления, разрушению эластического каркаса легкого, нарушениям регенерации эпителия, интерстициальному фиброзу, аденоматозу. Накопление мутаций, эпигенетических перестроек в БК приводит к развитию аденокарциномы легкого.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Hasleton PS, Flieder DB, eds. *Spencer's pathology of the lung.* Vol. 1-2. 6th ed. Cambridge University Press; 2013. https://doi.org/10.1017/CBO9781139018760
2. Аверьянов А.В., Лесняк В.Н., Коган Е.А. *Редкие заболевания легких: диагностика и лечение.* М.: МИА; 2016. [Aver'yanov AV, Lesnyak VN, Kogan EA. *Rare lung diseases diagnostic and treatment (Redkie zabolevaniya legkikh: diagnostika i lechenie).* Moscow: MIA; 2016. (In Russ.)].
3. Grande E, Aparicio LA, eds. *Stem cells in cancer: should we believe or not?* Dordrecht, Heidelberg, New York, London: Springer; 2014. https://doi.org/10.1007/978-94-017-8754-3
4. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells*. 1978;4(1-2):7-25.
5. O'Brien LE, Bilder D. Beyond the niche: tissue-level coordination of stem cell dynamics. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2013;29(1):107-136. https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-101512-122319
6. Chenhui Wang, Pei Wen, Pei Sun, Rongwen Xi. Stem cell niche. In: Steinhoff G, ed. *Regenerative medicine: from protocol to patient.* 2nd ed. Dordrecht, Heidelberg, New York London: Springer; 2013: 79-106. https://doi.org/10.1007/978-94-007-5690-8_3
7. Clara M. Zur Histobiologie des Bronchialepithels. *Z Microsk Anat Forsch*. 1937;41:321-347.
8. Policard A, Collet A, Giltaire-Ratyle L. Observations microélectroniques sur l'infrastructure des cellules bronchiolaires. *Les Broches.* 1955;5:87-196. https://doi.org/10.1007/bf02158477
9. Schiller E. Histobiology and histochemistry of the bronchial epithelium. *Verh Anat Ges*. 1963;57:163-172.
10. Irwin RS, Augustyn N, French CT, Rice J, Tedeschi V, Welch SJ. 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;143(1):1-4. https://doi.org/10.1378/chest.12-2762
11. Winkelmann A, Noack T. The Clara cell: a «Third Reich eponym»? *Eur Respir J*. 2010;36(4):722-727. https://doi.org/10.1183/09031936.00146609
12. Guy J, Dhanireddy R, Mukherjee AB. Surfactant-producing rabbit pulmonary alveolar type II cells synthesize and secrete an anti-inflammatory protein, uteroglobin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;189(2):662-669. https://doi.org/10.1016/0006-291x(92)92252-s
13. Dierynck I, Bernard A, Roels H, De Ley M. Potent inhibition of both human interferon-gamma production and biologic activity by the Clara cell protein CC16. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;12(2): 205-210. https://doi.org/10.1165/ajrcmb.12.2.7865218
14. Gortner L, Hilgendorff A. Surfactant-associated proteins B and C: molecular biology and physiologic properties. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2004;208*(3)*:91-97. https://doi.org/10.1055/s-2004-819002
15. Katavolos P, Ackerley CA, Clark ME, Bienzle D. Clara cell secretory protein increases phagocytic and decreases oxidative activity of neutrophils. *Vet Immunol Immunopathol.* 2011;139(1):1-9. https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2010.07.021
16. Kim CF, Jackson EL, Woolfenden AE, Lawrence S, Babar I, Vogel S, Crowley D, Bronson RT, Jacks T. Identification of bronchioalveolar stem cells in normal lung and lung cancer. *Cell.* 2005; 121(6):823-835. https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.03.032
17. Rawlins EL, Okubo T, Xue Y, Brass DM, Auten RL, Hasegawa H, Wang F, Hogan BL. The role of Scgb1a1+ Clara cells in the long-term maintenance and repair of lung airway, but not alveolar, epithelium. *Cell Stem Cell*. 2009;4(6):525-534. https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.04.00
18. Zheng D, Limmon GV, Yin L, Leung NH, Yu H, Chow VT, Chen J. A cellular pathway involved in Clara cell to alveolar type II cell differentiation after severe lung injury. *PLoS One*. 2013;8(8): e71028. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071028
19. Reynolds SD, Malkinson AM. Clara cell: progenitor for the bronchiolar epithelium. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(1):1-4. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2009.09.002
20. 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;137(5):825-833. https://doi.org/10.1242/dev.040535
21. Akram KM, Lomas NJ, Spiteri MA. Club cells inhibit alveolar epithelial wound repair via TRAIL-dependent apoptosis. *Eur Respir J.* 2013;41(3):683-694. https://doi.org/10.1183/09031936.00213411/
22. Романова Л.К., Горячкина В.Л. Цитофизиология секреторных бронхиолярных клеток легкого — источник «антимедиаторов» воспаления. *Архив патологии*. 1999;61(2):20-27. [Romanova LK, Goryachkina VL. Cytophysiology of secretory bronchiolar cells of the lung — a source of «anti-mediators» of inflammation. *Arkhiv patologii*. 1999;61(2):20-27. (In Russ.)].
23. 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;44(6):560-562. https://doi.org/10.1258/000456307782268110
24. Коган Е.А., Тыонг Ф.В., Демура С.А. Механизм ремоделирования легочной ткани при прогрессировании идиопатического легочного фиброза. *Архив патологии*. 2010;72(4):32-36. [Kogan EA, Tyong FV, Demura SA. Mechanism of pulmonary tissue remodeling with progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Arkhiv patologii*. 2010;72(4):32-36. (In Russ.)].
25. Демура С.А., Коган Е.А., Пауков В.С. Морфология и молекулярные основы повреждения ниши стволовых клеток респираторного ацинуса при идиопатических интерстициальных пневмониях. *Архив патологии*. 2014;76(6):28-36. [Demura SA, Kogan EA, Paukov VS. Morphology and molecular basis of damage to the niche of stem cells of the respiratory acinus in idio-

pathic interstitial pneumonia. *Arkhiv patologii*. 2014;76(6):28-36. (In Russ.)].

26. Monaghan H, Wells AU, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Prognostic implications of histologic patterns in multiple surgical lung biopsies from patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Chest*. 2004;125(2):522-526. https://doi.org/10.1378/chest.125.2.522
27. Selman M, Pardo A. The epithelial/fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;29(3:Suppl.):S93-S97.
28. Selman M, King TE, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med*. 2001;134(2): 136-151. https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-2-200101160-00015
29. Polak J, ed. *Cell therapy for lung disease*. Imperial College Press; 2010.
30. Blandell R. The biology of Clara cells – review paper. *Int J Mol Med Adv Sci*. 2006;2(3):307-311.
31. Wang SX, Liu P, Wei MT, Hevi L, Guo Y, Wang RY, Tu ZG, Liang XC. Roles of serum clara cell protein 16 and surfactant protein-D in the early diagnosis and progression of silicosis. *J Occup Environ Med*. 2007;49(8):834-839. https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e318124a927
32. Sporn T, Roggli VI. Occupational lung disease. In: Hasleton PS, Flieder DB, eds. *Spencer's pathology of the lung*. 6th ed. Cambridge University Press; 2013;1:512-562. https://doi.org/10.1017/CBO9781139018760
33. DeMeo L, Silverman EK. Alpha1-antitrypsin deficiency: phenotypesand genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax*. 2004;59(3): 259-264. https://doi.org/10.1136/thx.2003.006502
34. Rokicki W, Rokicki M, Wojtacha J, Dżeljijli A. The role and importance of club cells (Clara cells) in the pathogenesis of some respiratory diseases. *Cardiochir Torakochir Pol*. 2016;13(1):26-30. https://doi.org/10.5114/kitp.2016.58961
35. Zhu L, Di PY, Wu R, Pinkerton KE, Chen Y. Repression on CC16 by cigarette smoke (CS) exposure. *PLoS One*. 2015;10(1):e0116159. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116159
36. Kelly FL, Kennedy VE, Jain R, Sindhwani NS, Finlen Copeland CA, Snyder LD, Eu JP, Meltzer EB, Brockway BL, Pavlisko E, Stripp BR, Palmer SM. Epithelial Clara cell injury occurs in bronchiolitis obliterans syndrome after human lung transplantation. *Am J Transplant*. 2012;12(11):3076-3084. https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04201.x
37. Côté O, Clark ME, Viel L, Labbé G, Seah SY, Khan MA, Douda DN, Palaniyar N, Bienzle D. Secretoglobin 1A1 and 1A1A differentially regulate neutrophil reactive oxygen species production, phagocytosis and extracellular trap formation. *PLoS One*. 2014;9(4): e0096217. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096217
38. Cho HC, Lai CY, Shao LE, Yu J. Identification of tumorigenic cells in Kras(G12D)-induced lung adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2011;71(23):7250-7258. https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-11-0903
39. Kycko A, Reichert M. Current views on the mechanism of oncogenic cell transformation in ovine pulmonary adenocarcinoma. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2007;61:797-804.
40. Коган Е.А. *Биология рака легкого*. В кн.: Чучалин А.Г., ред. *Респираторная медицина. Руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017;2:234-305. [Kogan EA. *Biology of lung cancer*. In: Chuchalin AG, ed. *Respiratory medicine. The manual (Respiratornaya meditsina. Rukovodstvo)*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017;2:234-305. (In Russ.)].
41. Flider DB, Borczuk AC, Noguchi M. Adenocarcinoma of the lung. In: Hasleton PS, Flieder DB, eds. *Spencer's pathology of the lung*. 6th ed. Cambridge University Press; 2013;2:1043-1092. https://doi.org/10.1017/CBO9781139018760
42. Коган Е.А., Шехтер А.Б. *Соединительная ткань легких при пневмосклерозе*. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К., ред. *Клеточная биология легких в норме и при патологии*. М.: Медицина; 2000;410-422. [Kogan EA, Shekhter AB. *Soedinitel'naya tkan' legkikh pri pnevmoskleroze*. In: Erokhin VV, Romanova LK, eds. *Kletochnaya biologiya legkikh v norme i pri patologii*. Moscow: Meditsina; 2000;410-422. (In Russ.)].
43. Петров С.В., Райхлин Н.Т., ред. *Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека*. 4-е изд. Казань: Татмедиа; 2012. [Petrov SV, Raikhlin NT, eds. *Mannual on immunohistochemical diagnosis of human tumors (Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoi diagnostike opukholei cheloveka)*. 4th ed. Kazan': Tatmedia; 2012. (In Russ.)].
44. Коган Е.А., Демура С.А., Пальцев М.А. Патология митоза и апоптоза при опухолевом росте. *Врач*. 2001;9:35-40. [Kogan EA, Demura SA, Pal'tsev MA. Pathology of mitosis and apoptosis in case of tumor growth. *Vrach*. 2001;(9):35-40. (In Russ.)].
45. Коган Е.А. Молекулярно-генетические основы канцерогенеза. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002;12(3):32-36. [Kogan EA. Molecular-genetic bases of carcinogenesis. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2002;12(3):32-36. (In Russ.)].

Поступила 23.03.18