

Роль клеток Клара в гистофизиологии бронхиолярного эпителия и их значение в развитии легочной патологии

Оренбургская государственная медицинская академия, Областная клиническая больница № 2, г. Оренбург

A.N.Borkina

Role of Clara cells in histophysiology of bronchiolar epithelium and in lung pathology

Не снабженные ресничками, неслизистые эпителиальные бронхиолярные клетки в человеческом дыхательном эпителии были описаны более 60 лет назад периферических воздухоносных путей гистологом Максом Клара, который определил эти клетки по отличительным цитоплазматическим гранулам, указывающим на их секреторную функцию [1]. С тех пор многочисленные исследования под электронным микроскопом показали значительную разнородность и в структуре, и в распределении этих клеток у различных млекопитающих [2].

Клетки Клара (КК) — это кубические или цилиндрические эпителиальные клетки, выстилающие наиболее дистальные воздухопроводящие пути. Они расположены на базальной мембране и выступают в просвет бронхиол. КК не имеют ресничек [3].

По одним источникам, КК у человека и приматов обнаружены только в эпителиальной выстилке респираторных бронхиол [3]. По другим данным, КК расположены не только в респираторных, но и в терминальных бронхиолах. По сведениям *J.E.Boers et al.* [4] и *N.Shijubo et al.* [5], количество КК в терминальных бронхиолах в два раза меньше, чем в респираторных бронхиолах. У кошек и у собак они выявлены и в респираторных, и в терминальных бронхиолах. Пропорция КК в легком взрослого человека пока еще четко не определена. Пропорция КК в общей популяции бронхиолярного эпителия широко варьирует между видами животных: кошка (100 %), морская свинка (74 %), мышь (67 %), овца (66 %), лошадь (61 %), кролик (61 %), рогатый скот (54 %) и крыса (25 %) [7].

КК в легком человека могут иметь цилиндрическую или кубическую форму.

К настоящему времени ультраструктурная организация КК изучена у 14 представителей млекопитающих животных и у человека. Популяция КК эпителиальной выстилки бронхиол — один из наиболее гетерогенных и полифункциональных клеточных типов в легких млекопитающих. КК в легких различных представителей млекопитающих имеют сходную, но не идентичную ультраструктурную организацию. Это может быть связано с особенностями функции этих клеток в каждом конкретном случае [3].

При помощи гистохимических методов исследования в цитоплазме КК выявлены липиды, стойкие к метанолу и хлороформу, белки, ферменты — щелочная и кислая фосфатазы, каталаза, неспецифические эстеразы, липазы. При помощи иммуноцитохимии обнаружены изоферменты цитохрома Р-450 в КК крыс, мышей, кроликов. Показано, что белок Р-450 локализуется в плазматической мембране и в зонах, богатых гранулярной эндоплазматической сетью. В КК крысы найдены и другие ферменты, участвующие в метаболизации ксенобиотиков: NADPH-цитохром-Р-450-редуктаза, изофермент глутатион-S-трансфераза и эпоксигидролаза [3]. В изолированных КК выявлена активность цитохром-Р-450-монооксигеназы. При этом содержание Р-450-ферментов в микросомальной фракции на изолированных КК легкого кролика в 4 раза больше, чем в микросомальной фракции изолированных альвеолоцитов 2-го типа, а также альвеолярных макрофагов [3].

В КК легких человека обнаружен низкомолекулярный белок — ингибитор протеаз [3]. Продукция специфического белка нецилиндрическими бронхиолярными КК у человека и грызунов была впервые описана в середине 80-х гг. XX в. *G.Singh et al.* [8].

Белок КК является гомодимером, состоящим из 70 аминокислотных субъединиц в антипараллельной ориентации и соединенных двумя дисульфидными мостиками [9]. Этот белок был изучен у широкого круга видов, включая крыс, мышей, кроликов, собак и человека [9]. В зависимости от вида и источника выделения он фигурировал в литературе под разными названиями, включая утероглобин, человеческий протеин 1, уропротеин 1, секреторный протеин КК (CCSP), протеин 10 кДа КК (CC10) и протеин 16 кДа КК (CC16) [10].

И у человека, и у грызунов иммуногистохимические исследования, выполненные с анти-CC16 антителами, выявили, что CC16, по существу, локализуется в КК терминальных бронхиол [5, 11–13]. CC16, однако, не является полностью специфическим и исключительным продуктом КК или только легких. Гибридизация *in situ* CC16 показала экспрессию в нереснитчатых клетках трахеобронхиального эпителия [14]

и, как утероглобин, в урогенитальном тракте и особенно в простате [15], что объясняет его зависимость от пола мочевую экскрецию, также как и его присутствие в сперме [16–18]. У крыс экспрессия СС16 ограничена легкими и трахеей [19].

Точная молекулярная масса этого протеина — 15,840; она определена масс спектрометрией, что оправдывает аббревиатуру СС16 для обозначения названия белка [20]. Однако аномальная электрофоретическая подвижность белка на SDS-PAGE показывает очевидность молекулярных размеров 10 и 7,8 кДа, что часто обозначается как СС10 [21, 22].

В небольших количествах СС16 был выявлен в жидкости бронхоальвеолярного лаважа (ЖБАЛ), составляя только 0,14 % от общего количества белка [23]. Уровни СС16 в человеческой ЖБАЛ были первоначально определены в 1989 г. с помощью не-изотопного иммунотеста, разработанного против неизвестного белка мочи, названного протеином 1. В ЖБАЛ здоровых субъектов средняя концентрация колебалась от 0,5 до 1,5 мг/л, в зависимости от используемой процедуры легочного лаважа [20, 16, 5, 24]. Эти концентрации представлены средним показателем 6,3 % от альбуминов и 2,3 % от общего содержания лаважного белка [24]. Концентрации СС16 в БАЛ здоровых людей показывают значительную дисперсию, которая не может быть объяснена исключительно различным растворением в БАЛ образцах, предполагая различия между индивидами в синтезе и секреции СС16 в респираторном тракте [24].

Концентрация СС16 в сыворотке определена с помощью различных иммунотестов и колеблется от 5 до 50 мг/л [5, 24–26]. Наиболее высокое значение — выше 1,000 мг/л было получено *H. Nomori et al.* [27], но достоверность этих результатов недавно была подвергнута сомнению [26]. Концентрация СС16 в сыворотке примерно в 50 раз ниже, чем в ЖБАЛ [24]. Следует отметить, что в отличие от большинства плазменных белков с низким молекулярным весом (такие как β_2 -микроглобулин, цистатин-С, ретинолсвязанный белок), концентрации которых колеблются в узких пределах, концентрации СС16 значительно варьируют в сыворотке здоровых людей (10 мг/л и выше) [5, 24, 26]. В настоящее время нет объяснения этой значительной лабильности, которая может быть связана с межиндивидуальными различиями в легочно-кровяном пассаже СС16, с различиями в синтезе и секреции СС16 в респираторном тракте [24]. На концентрацию СС16 в сыворотке оказывают влияние различные экстрапульмональные факторы. Подобно другим низкомолекулярным белкам, плазменный СС16 быстро элиминируется клубочковой фильтрацией и реабсорбцией в почечных канальцах [16, 18, 28]. Сывороточный СС16 повышается, если падает клубочковая фильтрация [25, 26, 29]. Небольшое увеличение уровня СС16 в сыворотке наблюдается с возрастом [30], возможно, из-за снижения клубочковой филь-

рации. Уровень СС16 не зависит от уровня липидов, индекса массы тела и пола [26] и не показал ночных колебаний [31].

В 1992 г. новый белок мочи, названный протеином 1, изолирован и очищен из мочи пациентов почечной тубулярной дисфункцией и был идентифицирован как легочный секреторный протеин СС16 [16, 32–34]. Идентичность этого протеина с СС10 основывалась на аминокислотной последовательности и была подтверждена обнаружением высокой концентрации протеина 1 в мокроте и БАЛ жидкости [32]. СС16 похож некоторыми чертами на утероглобин, секреторный протеин легких и эндометрия у кроликов [39, 21, 41]. Генетически оба протеина кодируются единственными копирующими генами подобной структуры (т. е. 2 интрона и 3 экзона) [35–37], чьи промоторные области содержат транскрипционные регуляторные элементы, сохраняющиеся между видами. У человека ген СС16 локализован на 11 хромосоме (p12-q13), в области, занятой генами, вовлеченными в регуляцию воспаления [36, 38].

Функции белка КК

Точные функции СС16 все еще не известны, но появляется все больше свидетельств того, что, подобно утероглобину, СС16 играет важную иммуносупрессивную и противовоспалительную роль в легких [39–43]. СС16, как было показано, ингибирует активность цитоплазматической фосфолипазы А2 (PLA2), ключевого фермента в воспалительном процессе [42, 11]. Ингибируя PLA2, СС16 может также предотвращать дегенерацию легочных сурфактантных фосфолипидов [63]. СС16 может также ингибировать продукцию интерферона- γ (IFN- γ) в периферических кровяных мононуклеарных клетках [44]. Биологическое действие IFN- γ , а именно его анти-вирусная активность, а также стимуляция фагоцитарной активности снижается за счет СС16 [44]. Потенциальная роль СС16 как уменьшающего воспаление регулятора подтверждается повышенной чувствительностью к озон-индуцированным легочным повреждениям и усиленным воспалительным ответом мышей с дефицитом СС16 [45, 46]. СС16 производит дозозависимое подавление фактора роста тромбоцитов, индуцирующего хемотаксис фетальных легочных фибробластов, и уменьшает доступность СС16, который может облегчить рекрутирование фибробластов при фиброзирующих легочных расстройствах [11]. Помимо этого, СС16 содержит центральную гидрофобную полость, которая связывает фосфолипиды, прогестерон и ксенобиотики, среди которых широко распространены поллютанты полихлоринатные бифенилы [47, 48]. СС16, таким образом, может также играть важную роль в секвестрации и клиренсе некоторых вредных субстанций, депонирующихся в респираторном тракте.

При помощи иммунобиохимических методов исследования с использованием моноклональных

антител показано, что белок СС16 появляется в амниотической жидкости человека на 15-й нед. беременности. Это свидетельствует о появлении дифференцированных КК в легком плода и начале секреции СС16. С увеличением срока беременности возрастает содержание СС16 в амниотической жидкости, и к 39-й нед. его концентрация увеличивается в 25 раз, отражая тем самым морфогенез и рост ацинарных структур, а также дифференцировку КК фетального легкого. Половые различия в содержании СС16 в амниотической жидкости не выявлены [3]. Иммуногистохимически и гибридизацией *in situ* СС16 мРНК показано, что эти белки начинают синтезироваться на 12-й нед. внутриутробного развития [3]. Таким образом, СС16 могут служить маркером степени дифференцировки популяции КК в развивающемся легком плода человека.

Функции дифференцированных КК

Функции секреторных бронхиальных КК окончательно не выяснены, так как неизвестен полностью состав секрета, который эти клетки синтезируют и в огромном количестве секретируют в просвет бронхиол. Однако к настоящему времени накоплены сведения, которые позволяют рассмотреть значение КК для функционирования респираторного отдела легкого.

Барьерно-защитная роль КК

КК входят в состав непрерывной эпителиальной выстилки бронхиол, которая является продолжением эпителиального пласта проксимальных воздухоносных путей и которая плотно контактирует с выстилкой респираторного отдела легкого. Как все пограничные эпителии, бронхиальная выстилка играет роль биологического защитного барьера.

Участие КК в клиренсе бронхиол

Механическое очищение ацинарных структур осуществляется благодаря цилиарно-макрофагальному клиренсу, в котором немаловажную роль играет секрет КК. Эпителиальная выстилка бронхиол покрыта жидким слоем, состоящим из 2 фаз: сурфактанта, расположенного в бронхиолах на разделе фаз "воздух—жидкость" и структурно представленного в виде мембраны, и гипофазы, расположенной под этой пленкой и соприкасающейся с апикальными поверхностями клеток. Ранее высказывалось предположение о том, что КК секретируют фосфолипиды сурфактанта, а альвеолоциты 2-го типа их утилизируют [3]. Однако это заключение не нашло убедительного подтверждения в последующих работах [3]. Считается, что материалом для гипофазы служит жидкий нелипидный компонент секрета КК. Физиологический смысл наличия бронхиального сурфактанта и гипофазы очень важен, так как позволяет объяснить стабильность респираторных бронхиол в процессе акта дыхания в условиях колебания внутрилегочного давления.

Метаболизация ксенобиотиков и канцерогенных веществ

Это одна из главных функций КК. КК, занимая стратегическое положение у начала альвеолярной зоны, обеспечивают детоксикационные процессы в легких. В настоящее время твердо установлено, что КК — один из первичных и, пожалуй, самых главных клеточных элементов ацинуса легкого, где осуществляется метаболизация ксенобиотиков и канцерогенных веществ. Изучение воздействия сероводородсодержащей газовой смеси на органы дыхания крыс показало следующую реакцию КК: расширение перинуклеарного пространства, увеличение количества ядерных пор, увеличение цистерн гладкой ЭПС, на мембранах которой локализованы ферменты — цепочки оксидаз, которые осуществляют метаболизацию ксенобиотиков [49]. По мнению Л.К.Романовой, КК — это своеобразный "цитозологический форпост", охраняющий респираторный отдел легкого от загрязнения. Доказательством этого служит прекрасно развитая внутриклеточная цитохром-Р-450-монооксидазная система [3].

При помощи иммуногистохимических методов исследования и гибридизации мРНК *in situ* на срезах нормального легкого и различных легочных опухолей установлено, что в норме СС10 мРНК локализуется в стенках бронхиол, и лишь изредка наблюдается экспрессия гена этого белка в альвеолярной области. Однако при бронхиальном раке, когда происходит так называемая "бронхиолизация" альвеол, в клетках отмечен высокий уровень СС10 мРНК. Следовательно, СС10 может служить маркером опухолей легких, когда их источником являются КК.

Секреторная функция КК

КК играют исключительную роль в образовании бронхиального секрета. Л.К.Романова и соавт. [3] считают, что тип секреции определяется видом и возрастом индивидуума, а также условиями, в которых он находится. Так, в обычных физиологических условиях секреция КК в легких человека протекает главным образом по мерокриновому типу. При действии раздражителей или в условиях фармакологической стимуляции секреции начинает преобладать апокриновый способ выделения секрета или секреция путем "декапитации", когда апикальная часть цитоплазмы отделяется от клетки и попадает в гипофазу и далее в просвет бронхиолы [3]. Вопрос о способах секреции очень важен, так как от него зависят состав и физические свойства секрета.

Участие КК в обновлении клеточных популяций

Пролиферативная активность нормального эпителия воздухоносных путей и вклад в пролиферативную активность нейроэндокринных, базальных и парабазальных клеток у человека определены [50, 51], однако степень участия КК в обновлении клеток была неизвестна. Разнообразие эпителиального состава воздухоносных путей, а также особенности

ультраструктурной организации делают невозможным применить данные, полученные на моделях животных, к человеческому легкому [2, 52].

Полная пролиферация эпителия воздухоносных путей была определена в работе *J.E.Boers et al.* [4] и составила $0,83 \pm 0,47 \%$, за счет КК — 9 %.

Установлено, что КК служат источником для пополнения их собственной популяции, а также популяции реснитчатых клеток. КК обновляют клетки бронхиального эпителия у хомяка в нормальном состоянии [53]. Пролиферативный ответ бронхиального эпителия у крыс, подвергшихся воздействию NO₂ [54] или O₃ [55] газов происходит преимущественно из-за деления КК. В легких взрослых животных в обычных условиях КК обновляются очень медленно. Поскольку КК играют вероятную, если не определяющую роль в заболеваниях легких, опухолевой и неопухолевой природы [1, 3, 56], знание распределения клеток Клара и их пролиферации в нормальном человеческом легком важны, когда заболевание диагностируется морфологически.

Таким образом, КК играют существенную роль в пролиферации нормального трахеобронхиального эпителия у человека, а также в нормальном функционировании эпителия дистальных воздухоносных путей.

Регуляция секреции КК

Регуляция секреторной деятельности КК представлена в работах *И.С.Серебрякова* [7], *Л.К.Романовой и соавт.* [6]. Изучая эти клетки при помощи трансмиссионной электронной микроскопии после введения пилокарпина, действие которого соответствует эффекту, наблюдаемому при возбуждении парасимпатического звена нервной системы, и после фармакологической десимпатизации гуанидином, авторы сделали вывод, что парасимпатическая нервная система стимулирует их секрецию, а симпатическое звено ее ограничивает.

Уровни СС16 в ЖБАЛ и в сыворотке при легочных заболеваниях

Уровни СС16 в ЖБАЛ были определены при различных легочных заболеваниях, значительное снижение было обнаружено у курильщиков и больных с раком легких или ХОБЛ [3, 24]. Легочный саркоидоз не вызывает изменений уровня СС16 [24]. Содержание СС16 было также значительно снижено в ЖБАЛ пациентов с идиопатическим фиброзирующим альвеолитом (ИФА) и при блеомицин индуцированных легочных повреждениях [11]. Небольшое снижение СС16 наблюдается в ЖБАЛ астматиков, но это снижение не было значительным после определения в БАЛ содержания альбуминов [57]. Снижение уровней СС16 было обнаружено в ЖБАЛ пациентов с риском развития или развившимся респираторным дистресс-синдромом (РДС) [58]. Среди выживших пациентов с РДС, уровни СС16 в ЖБАЛ были в сред-

нем выше, чем у умерших [58]. Незначительное повышение уровней СС16 было также обнаружено в ЖБАЛ рабочих с асбестозом [59]. Интересно, что в мокроте концентрация СС16 в среднем на один порядок выше, чем в ЖБАЛ (в среднем от 10 до 20 мг/л) [60].

В настоящее время разработан чувствительный латексный иммунотест, применимый для определения и крысиного, и мышинного СС16 [13]. У этих грызунов были получены высокие уровни СС16 в ЖБАЛ (в среднем от 2 до 4 мг/л). Как и у людей, у этих грызунов СС16 является одним из основных легочных секреторных белков (в среднем 7 % от альбуминов) [13]. Введение крысам системных токсических веществ, которые повреждают КК, приводит к снижению уровня СС16 в ЖБАЛ [13, 61].

Влияние курения

Курение оказывает разнообразное воздействие на структуру и функцию легких. Оно способствует снижению уровней белка КК СС16 в жидком содержимом альвеол, но влияние курения на уровень СС16 в сыворотке крови все еще обсуждается, и в этом вопросе пока нет ясности.

Уменьшение СС16 в сыворотке курильщиков обоих полов описано в нескольких исследованиях [5, 26, 30, 62]. Это снижение уровня СС16 негативно коррелировало и с длительным стажем курения, и с небольшим [30]. После учета возрастных критериев линейное отношение "доза—ответ" между стажем курения и сывороточным СС16 было очевидным, далее характерно снижение в среднем на 15 % на каждые 10 пачко-лет стажа курения [30]. *N.Shijubo et al.* [5] подтвердили эти наблюдения. Они указали на то, что концентрация СС16 ниже в сыворотке и ЖБАЛ у здоровых курильщиков, чем у здоровых некурящих.

Кроме того, в иммуногистохимическом исследовании было показано, что плотность СС16-позитивных бронхиальных эпителиальных клеток значительно снижается относительно общего количества эпителиальных бронхиальных клеток в образцах легочной ткани курильщиков с нормальными результатами функциональных легочных тестов [5].

Заключение

С учетом многофункциональности КК в бронхиальном эпителии (участие в клиренсе бронхиол, в синтезе апопротеинов сурфактанта и белка-ингибитора протеаз, обеспечение детоксикационных процессов в легких), их морфофункциональная реорганизация и численность влияют на развитие большинства заболеваний легких. Имеющиеся единичные иммуноцитохимические и электронномикроскопические исследования этих клеток у человека, особенно при легочной патологии, убеждают в необходимости их детального изучения.

Литература

1. Clara M. Zur Histobiologie des Bronchialepithels. Z. Mikr. Anat. Forsch. 1937; 4: 321–347.
2. Plopper C.G., Hyde D.M., Buckpitt A.R. Clara cells. In: Crystal R. G. and J. B. West, editors. The lung: scientific foundations. New York: Raven Press; 1991. 215–228.
3. Романова Л.К., Горячкина В.Л. Цитофизиология секреторных бронхиальных клеток легкого — источника "антимедиаторов" воспаления. Арх. пат. 1999; 2: 20–27.
4. Boers J.E., Ambergen A.W., Thunnissen F.B. Number and proliferation of Clara cells in normal human airway epithelium. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999; 159: 1585–1591.
5. Shijubo N., Itoh T., Yamaguchi Y. et al. Serum and BAL Clara cell 10 kDa protein (CC10) levels and CC10-positive bronchiolar cells are decreased in smokers. Eur. Respir. J. 1997; 10: 1108–1114.
6. Романова Л.К., Серебряков И.С., Лебедев Д.Б. и др. Особенности секреторной активности клеток респираторного отдела в легких мышей после частичной "химической симпатэктоми". Бюл. exper. биол. 1988; 2: 231–234.
7. Серебряков И.С. Клеточный состав и секреторная активность легочного эпителия в норме и при изменении функционального состояния вегетативной нервной системы: Дис.... канд. биол. наук. М.; 1984.
8. Singh G., Katyal S.L. An immunologic study of the secretory products of rat Clara cells. J. Histochem. Cytochem. 1984; 32: 49–54.
9. Singh G., Katyal S.L., Brown W.E. et al. Amino-acid and cDNA nucleotide sequences of human Clara cell 10 kDa protein [published erratum appears in Biochim. Biophys. Acta 1989; 1007 (2):243]. Biochim. Biophys. Acta 1988; 950: 329–337.
10. Singh G., Katyal S.L. Clara cells and Clara cell 10 kD protein (CC10). Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 1997; 17: 141–143.
11. Lesur O., Bernard A., Arsalane K. et al. Clara cell protein (CC-16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast migration in vitro. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1995; 152: 290–297.
12. Nomori H., Morinaga S., Kobayashi R. et al. Protein 1 and Clara cell 10-kDa protein distribution in normal and neoplastic tissues with emphasis on the respiratory system. Virch. Arch. 1994; (424): 517–523.
13. Halatek T., Hermans C., Broeckert F. et al. Quantification of Clara cell protein in rat and mouse biological fluids using a sensitive immunoassay. Eur. Respir. J. 1998; 11: 726–733.
14. Broers J.L., Jensen S.M., Travis W.D. et al. Expression of surfactant associated protein-A and Clara cell 10 kilodalton mRNA in neoplastic and non-neoplastic human lung tissue as detected by in situ hybridization. Lab. Invest. 1992; 66: 337–346.
15. Peri A., Cordella E., Miele L. Miele et al. Tissue-specific expression of the gene coding for human Clara cell 10-kD protein, a phospholipase A2-inhibitory protein. J. Clin. Invest. 1993; 92: 2099–2109.
16. Itoh Y., Ishii S., Okutani R. et al. Protein 1: its purification and application in clinical medicine. J. Clin. Lab. Anal. 1993; 7: 394–400.
17. Bernard A., Lauwerys R., Noel A. et al. Determination by latex immunoassay of protein 1 in normal and pathological urine. Clin. Chim. Acta 1991; 201: 231–245.
18. Ishii S., Itoh Y., Okutani R. et al. Sex-associated differences in protein 1 values in urine: immunochemical detection of protein 1 in genital tissues. Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem. 1994; 32: 31–36.
19. Hackett B.P., Shimizu N., Gitlin J.D. Clara cell secretory protein gene expression in bronchiolar epithelium. Am. J. Physiol. 1992; 262: 399–404.
20. Bernard A., Dumont X., Roels H. The molecular mass and concentrations of protein 1 or Clara cell protein in biological fluids: a reappraisal. Clin. Chim. Acta 1993; 223: 189–191.
21. Jackson P.J., Turner R., Keen J.N. et al. Purification and partial amino acid sequence of human urine protein 1: evidence for homology with rabbit uteroglobin. J. Chromatogr. 1988; 452: 359–367.
22. Bernard A., Roels H., Lauwerys R. et al. Human urinary protein 1: evidence for identity with the Clara cell protein and occurrence in respiratory tract and urogenital secretions. Clin. Chim. Acta 1992; 207: 239–249.
23. Singh G., Singh J., Katyal S.L. et al. Identification, cellular localization, isolation, and characterization of human Clara cell-specific 10 KD protein. J. Histochem. Cytochem. 1988; 36: 73–80.
24. Bernard A., Marchandise F.X., Depelchin S. et al. Clara cell protein in serum and bronchoalveolar lavage. Eur. Respir. J. 1992; 5: 1231–1238.
25. Bernard A., Thielemans N., Lauwerys R. et al. The renal handling of protein 1 (Clara cell protein): effect of age, sex and renal dysfunction. Contrib. Nephrol 1993; 101: 66–70.
26. Hermans C., Aly O., Nyberg B.I. et al. Determinants of Clara cell protein (CC16) concentration in serum: a reassessment with two different immunoassays. Clin. Chim. Acta 1998; 272: 101–110.
27. Nomori H., Horio H., Takagi M. et al. Clara cell protein correlation with hyperlipidemia. Chest 1996; 110: 680–684.
28. Bernard A.M., Lauwerys R.R., Noel A. et al. Urine protein 1: a sex-dependent marker of tubular or glomerular dysfunction. Clin. Chem. 1989; 35: 2141–2142.
29. Kabanda A., Goffin E., Bernard A. et al. Factors influencing serum levels and peritoneal clearances of low molecular weight proteins in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Kidney Int. 1995; 48: 1946–1952.
30. Bernard A.M., Roels H.A., Buchet J.P. et al. Serum Clara cell protein: an indicator of bronchial cell dysfunction caused by tobacco smoking. Environ. Res. 1994; 66: 96–104.
31. Bernard A., Hermans C., Van Houte G. Transient increase of serum Clara cell protein (CC16) after exposure to smoke. Occup. Environ. Med. 1997; 54: 63–65.
32. Okutani R., Itoh Y., Hirata H. et al. Simple and high-yield purification of urine protein 1 using immunoaffinity chromatography: evidence for the identity of urine protein 1 and human Clara cell 10-kilodalton protein. J. Chromatogr. 1992; 577: 25–35.
33. Bernard A., Roels H., Lauwerys R. et al. Protein 1 is a secretory protein of the respiratory and urogenital tracts identical to the Clara cell protein. Clin. Chem. 1992; 38: 434–435.
34. Bernard A.M., Thielemans N.O., Lauwerys R.R. Urinary protein 1 or Clara cell protein: a new sensitive marker of proximal tubular dysfunction. Kidney. Int. 1994; 47: 34–37.
35. Hagen G., Wolf M., Katyal S.L. et al. Tissue-specific expression, hormonal regulation and 5'-flanking gene region of the rat Clara cell 10 kDa protein: comparison to rabbit uteroglobin. Nucleic Acids Res. 1990; 18: 2939–2946.

36. Wolf M., Klug J., Hackenberg R. et al. Human CC10, the homologue of rabbit uteroglobin: genomic cloning, chromosomal localization and expression in endometrial cell lines. *Hum. Mol. Genet.* 1992; 1 (6): 371–378.
37. Ray M.K., Magdaleno S., O'Malley B.W. et al. Cloning and characterization of the mouse Clara cell specific 10 kDa protein gene: comparison of the 5'-flanking region with the human rat and rabbit gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 197: 163–171.
38. Hay J.G., Danel C., Chu C.S. et al. Human CC10 gene expression in airway epithelium and subchromosomal locus suggest linkage to airway disease. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: 565–575.
39. Singh G., Katyal S.L., Brown W.E. et al. Clara cell 10 kDa protein (CC10): comparison of structure and function to uteroglobin. *Biochim. Biophys. Acta* 1990; 1039: 348–355.
40. Singh G., Katyal S.L. Clara cells and Clara cell 10 kD protein (CC10). *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997; 17: 141–143.
41. Mantile G., Miele L., Cordella E. et al. Human Clara cell 10-kDa protein is the counterpart of rabbit uteroglobin. *J. Biol. Chem.* 1993; 268: 20343–20351.
42. Miele L., Cordella E., Miele G. et al. Uteroglobin: structure, molecular biology, and new perspectives on its function as a phospholipase A2 inhibitor. *Endocr. Rev.* 1987; 9: 474–490.
43. Levin S. W., Butler J.D., Schumacher U.K. et al. Uteroglobin inhibits phospholipase A2 activity. *Life Sci.* 1986; 38: 1813–1819.
44. Dierynck I., Bernard A., Roels H. et al. 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: 205–210.
45. Johnston C.J., Mango G.W., Finkelstein J.N. et al. Altered pulmonary response to hyperoxia in Clara cell secretory protein deficient mice. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1997; 17: 147–155.
46. Mango G. W., Johnston C.J., Reynolds S.D. et al. Clara cell secretory protein deficiency increases oxidant stress response in conducting airways. *Am. J. Physiol.* 1998; 275: 348–356.
47. Nordlund Moller L., Andersson O., Ahlgren R. et al. Cloning, structure, and expression of a rat binding protein for polychlorinated biphenyls: homology to the hormonally regulated progesterone-binding protein uteroglobin. *J. Biol. Chem.* 1990; 265: 12690–12693.
48. Umland T.C., Swaminathan S., Singh G. et al. Structure of a human Clara cell phospholipid-binding protein-ligand complex at 1.9 Å resolution. *Nat. Struct. Biol.* 1994; 1: 538–545.
49. Полякова В.С., Завалева С.М., Стадников А.А. Структурная реорганизация воздухоносных и респираторных отделов легких при воздействии неблагоприятных факторов воздушной среды. *Вестн. ОГУ* 2003; 1: 66–69.
50. Boers J.E., den Brok J.L.M., Koudstaal J. et al. Number and proliferation of neuroendocrine cells in normal human airway epithelium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154: 758–763.
51. Boers J.E., Ambergen A.W., Thunnissen F.B. Number and proliferation of basal and parabasal cells in normal human airway epithelium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 2000–2006.
52. Plopper C.G., George J.St., Pinkerton K.E. et al. Tracheobronchial epithelium in vivo: composition, differentiation and response to hormones. In: Thomassen D. G., Nettekheim P., eds. *Biology, toxicology and carcinogenesis in the respiratory epithelium*. New York; 1990. 308.
53. Breuer R., Zajicek G., Christensen T.G. et al. Cell kinetics of normal adult hamster bronchial epithelium. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1990; 2: 51–58.
54. Evans M.J., Cabral-Anderson L.J., Freeman G. Role of the Clara cell in the renewal of the bronchiolar epithelium. *Lab. Invest.* 1978; 38: 648–653.
55. Lum H., Scharf L.W., Dungworth D.L. et al. A comparative study of cell renewal after exposure to ozone or oxygen. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1978; 118: 335–345.
56. Massaro G.D., Singh G., Mason R. et al. Biology of the Clara cell. *Am. J. Physiol.* 1994; 266: 101–106.
57. Van Vyve T., Chanez P., Bernard A. et al. Protein content in bronchoalveolar lavage fluid of patients with asthma and control subjects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1995; 95: 60–68.
58. Jorens P.G., Sibille Y., Goulding N.J. et al. Potential role of Clara cell protein, an endogenous phospholipase A2 inhibitor, in acute lung injury. *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 1647–1653.
59. Lesur O., Bernard A.M., Begin R.O. Clara cell protein (CC-16) and surfactant-associated protein A (SP-A) in asbestos-exposed workers. *Chest* 1996; 109: 467–474.
60. Bernard A.M., Gonzalez J.M., Lorenzo E. et al. Early decrease of serum Clara cell protein in silica-exposed workers. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1932–1937.
61. Bernard A., Hermans C. Biomonitoring of early effects on the kidney or the lung. *Sci. Total Environ.* 1997; 199: 205–211.
62. Bernard A., Roels H., Buchet J.P. et al. Decrease of serum Clara cell protein in smokers (letter). *Lancet* 1992; 339: 1620.
63. Guy J., Dhanireddy R., Mukherjee A.B. Surfactant-producing rabbit pulmonary alveolar type II cells synthesize and secrete an antiinflammatory protein, uteroglobin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1992; 189: 662–669.

Поступила 09.11.06
 © Боркина А.Н., 2007
 УДК 616.24-092.18