

# Роль MUC5B при мукоцилиарном клиренсе дыхательных путей

Жасур Мардонович Исмоилов  
Ботиржон Нусратулло угли Хамдамов  
Самаркандский государственный медицинский университет

**Аннотация:** Муцины являются продуктами секреторных клеток и основными макромолекулярными компонентами слизи. Муцины представляют собой гетерогенные, плотно гликозилированные высокомолекулярные молекулы.

**Ключевые слова:** муцин, бронх, клетка, слизистая оболочка, подслизистая оболочка, секреторные железы, слизь

## The role of MUC5B in the mucociliary clearance of the respiratory tract

Jasur Mardonovich Ismoilov  
Botirjon Nusratullo ugli Khamdamov  
Samarkand State Medical University

**Abstract:** Mucins are products of secretory cells and the main macromolecular components of mucus. Mucins are heterogeneous, densely glycosylated high molecular weight molecules.

**Keywords:** mucin, bronchus, cell, mucous membrane, submucosa, secretory glands, mucus

Эпителий населен несколькими типами клеток. Ресничные клетки перемежаются секреторными клетками [6], которые включают булавовидные и бокаловидные клетки, и вносят свой вклад в секрецию апикального слизистого геля [7]. В более крупных дыхательных путях поверхностный эпителий граничит с подслизистыми железами, которые расположены между гладкими мышцами и хрящевыми пластинами [1]. Слизистые клетки внутри ацинусов железы являются основным источником слизи [4], а слизистые клетки также обнаруживаются в протоках, которые доставляют секрет железы в просвет дыхательных путей. Базальные клетки прикрепляют эпителий к нижележащему матриксу и функционируют как стволовые клетки / клетки-предшественники

для других типов клеток дыхательных путей во время естественного обновления и в ответ на повреждение [5].

Вместе мерцательный эпителий, перичилиарный слой и гель слизи дыхательных путей образуют мукоцилиарный эскалатор [2]. Отдельные реснички на верхних мерцательных клетках взаимодействуют внутри перичилиарного слоя, продвигая слизь из дыхательных путей вверх и из легких [3]. Помимо обеспечения благоприятной среды для активности ресничек, перичилиарный слой предотвращает сжатие вышележащего слоя слизистого геля и обеспечивает резервуар для воды для контроля распределения воды [11]. Слизь из дыхательных путей - это гидрогель, который действует как молекулярная ткань, защищая нижележащий эпителий, задерживая в нем потенциально вредные вдыхаемые частицы, патогены и растворенные химические вещества [12].

Эффективный мукоцилиарный клиренс необходим для поддержания незараженных и свободных дыхательных путей и зависит от активности ресничек и физико-химических свойств перичилиарного слоя и слизистого геля [8,12]. Отказ любого компонента мукоцилиарного аппарата может привести к нарушению зазора и обструкции. Например, при первичной цилиарной дискинезии отсутствие ресничек или неподвижность нарушают мукоцилиарный клиренс, тогда как при кистозном фиброзе истощение перичилиарной жидкости проявляется как мукостаз [11, 20]. При астме «патологически выдающаяся особенность астматического легкого заключается в недостаточном очищении бронхиального секрета» [13]. Фактически, основной причиной смерти при астме является удушье из-за внутрипросветной обструкции дыхательных путей слизистыми пробками [14-16]. Дефектный мукоцилиарный клиренс наблюдается даже при легкой стабильной астме [17, 19], а клиренс еще больше снижается во время обострения [20].

Муцины являются продуктами секреторных клеток и основными макромолекулярными компонентами слизи. Муцины представляют собой гетерогенные, плотно гликозилированные высокомолекулярные молекулы [21]. На сегодняшний день идентифицировано около 20 муциноподобных генов, которые подразделяются на 2 широких класса: муцины, связанные с мембраной (или на поверхности клетки) и секретируемые муцины. Секретируемые муцины также подразделяются на полимерные и неполимерные гликоконъюгаты [22].

Отличительной чертой этих белков являются тандемные повторения или домены муцина, кодируемые одним большим центральным экзоном и богатые остатками пролина, серина и треонина [9]. Эти области являются участками O-гликозилирования; повторяющиеся последовательности создают плотный массив гликановых структур, которые вносят 50-90% веса гликопротеина [21].

Обширное гликозилирование удлиняет и делает полипептидную цепь муцина более жесткой. Терминальное сульфатирование и сиалирование O-гликанов приводит к отталкиванию заряда между соседними олигосахаридными группами. Поэтому муцины имеют большой гидродинамический объем в растворе, что важно для образования геля [21]. Заряженные полимеры, такие как муцины, также являются очень эффективными смазочными материалами в водной среде [2, 4, 14]. Муциновые домены перемежаются внутренними богатыми цистеином участками, называемыми *cys*-доменами [15, 21].

Полимерные муцины упакованы в сильно конденсированные и обезвоженные в секреторные гранулы; Ионы кальция делают это возможным благодаря экранированию заряда полианионных муцинов [1, 2]. Недавнее исследование охарактеризовало дополнительную нековалентную ассоциацию между N-концевыми доменами D3 MUC5B, которая делает возможным хранение секреторных гранул: разобщение опосредованных D3 приводит к экспансии во время экзоцитоза [3]. Поскольку все полимерные муцины имеют одинаковую последовательность последовательностей, возможно, что механизм сборки также является общим.

Кроме того, механизмы, приводящие к постэкзоцитозу образования слизи, плохо изучены. Двухфазная модель была предложена для объяснения быстрой и массивной экспансии муцина, которая происходит при секреции [4]. После слияния секреторных гранул с плазматической мембраной ионы кальция обмениваются на одновалентные катионы, такие как натрий и калий, и / или секвестрируются бикарбонатом [5, 6]. Это обнажает отрицательно заряженные концевые сахара на соседних муцинах, что приводит к их взаимному отталкиванию и дальнейшему расширению [6]. Этот процесс сопровождается изменениями морфологии муцина, молекулы разворачиваются, чтобы получить линейную полимерную форму в процессе, называемом «созреванием» [7,9, 19].

Производство муцина в нормальных проксимальных дыхательных путях человека (определяемых как дыхательные пути, поддерживаемые хрящ и содержащий подслизистые железы) исследовали с использованием различных методов. Накопленный белок муцина был подтвержден с помощью общего окрашивания углеводов (например, окрашивания альциановым синим – периодической кислотой по Шиффу) и, более конкретно, с помощью иммуноокрашивания с помощью специфичных для муцина антисывороток. Методы, основанные на антителах, а в последнее время и масс-спектрометрия, также использовались для оценки белка муцина в секретах дыхательных путей [1, 5]. МРНК MUC5B локализована в эпителии подслизистых желез и протоков подслизистых желез и, в меньшей степени, бокаловидных клетках как в трахеальном, так и в бронхиальном эпителии [23]. В большинстве

исследований изучалась экспрессия муцина в проксимальных дыхательных путях, но мРНК MUC5AC и MUC5B также была обнаружена в дистальных дыхательных путях (определяемых как дыхательные пути без хряща и подслизистых желез и диаметром менее 2 мм) [22]. MUC6 не был обнаружен в проксимальных дыхательных путях нормального взрослого человека, а уровни экспрессии MUC2 и MUC19, как сообщается, довольно низкие [21,24].

На уровне белка биохимические анализы респираторного секрета выявили присутствие 3 основных видов белков: MUC5AC и 2 гликоформ MUC5B, названных высокозарядными и низкозарядными из-за различных уровней сульфатирования [2, 5]. MUC2 является второстепенным компонентом секрета дыхательных путей, как определено с помощью антител и масс-спектрометрии, и мы сосредоточимся на MUC5AC и MUC5B [4, 6]. Иммуногистохимия была использована для определения их клеточного происхождения и согласуется с анализ *in situ* показывает, что продукция MUC5AC и MUC5B пространственно разделена. Белок MUC5B локализован в слизистых клетках подслизистых желез и, в меньшей степени, в секреторных клетках в эпителии поверхностных дыхательных путей трахеи и бронхов [3,7,8]. Вариант MUC5B с высоким зарядом был идентифицирован в субпопуляции клеток подслизистых желез, что указывает на различное клеточное происхождение и репертуар гликозилтрансфераз [9]. MUC5AC локализован в бокаловидных клетках поверхностного эпителия и в терминальных секреторных протоках подслизистых желез, но не внутри ацинусов [16,23]. При исследовании нормального дистального эпителия большинство дыхательных путей было окрашено на MUC5B [6]. Субпопуляция этих дыхательных путей также окрашивалась на MUC5AC, но никакие дыхательные пути не окрашивались исключительно на MUC5AC, а не на MUC5B [2]. Как в проксимальных, так и в дистальных дыхательных путях MUC5AC и MUC5B продуцируются разными клетками или из разных гранул внутри одной и той же клетки и остаются в значительной степени сегрегированными после секреции в просвет (иммуноокрашивание) [11, 21,23]. Внеклеточно MUC5AC и MUC5B могут также образовывать различные морфологические структуры: окрашивание лектинами, преимущественно распознающими каждый муцин, предполагает, что MUC5B образует нити, а MUC5AC образует нити и листы в модели свиньи, и что MUC5AC может покрывать пучки MUC5B подслизистой железы [4,7,15,18].

Вязкоупругие свойства слизи в дыхательных путях как основных образующих матрикс макромолекул в слизи дыхательных путей зависят от MUC5AC и MUC5B [9]. Электронная микроскопия показала, что полимеры MUC5AC и MUC5B представляют собой длинные гибкие линейные нити [2,

16,24]. Однако MUC5AC и MUC5B различаются по заряду и форме [20]. Различия в MUC5AC и MUC5B являются результатом дифференциального гликозилирования: у мышей MUC5AC сильно фукозилирован, тогда как MUC5B в основном сиалилирован [23]. У человека MUC5B существует в виде 2 гликоформ, различающихся по заряду из-за гликозилирования (сульфатирования) [22,24]. MUC5AC имеет более низкую скорость оседания, чем MUC5B. Поскольку оба образуют полимеры схожего размера, различие в седиментации, вероятно, определяется формой молекул: MUC5AC ведет себя более палочковидно или растянуто в растворе по сравнению с MUC5B [17]. Эта характеристика MUC5AC, вероятно, объясняет, почему полимеры MUC5AC кажутся менее полидисперсными, чем полимеры MUC5B, поскольку расширенная структура дает более плохое разделение по скорости седиментации [16,19]. Однако следует отметить, что эти исследования были выполнены на муцинах, выделенных с использованием высокоаотропных агентов (6-8 М хлорид гуанидиния) и проанализированных в их неродном состоянии.

Ориентация на гены муцина мыши позволила понять роль MUC5AC и MUC5B в дыхательных путях. У мышей дикого типа мРНК *Muc5b* является доминирующим экспрессируемым гелеобразующим муцином (в 40 раз выше, чем *Muc5ac*), а также основным гликопротеином, хотя он не всегда обнаруживается окрашиванием из-за конститутивной секреции [10,15]. Мышиный MUC5B имеет решающее значение для мукоцилиарного клиренса и защиты дыхательных путей [4,8]. Мыши с дефицитом *Muc5b* накапливают аспирированный материал в дыхательных путях и заболевают хроническими бактериальными инфекциями, тяжелым воспалением и обструкцией дыхательных путей. Потеря MUC5B также подавляет врожденные воспалительные реакции, подавляя интерлейкин-23 (IL-23) и приводя к накоплению альвеолярных макрофагов с нарушенной способностью фагоцитозировать и очищать золотистый стафилококк (*S. aureus*) [60]. Трансгенные мыши со сверхэкспрессией MUC5B (*Scgbl1-Muc5b*) имеют нормальный мукоцилиарный транспорт и антибактериальную защиту, а также повышенную продукцию IL-23, активацию макрофагов и элиминацию *S. aureus* [17,18]. Роль MUC5B также была исследована на модели CF: *Scnn1b-Tg* мышей, которые проявляют гиперконцентрацию слизи и адгезию к поверхности дыхательных путей из-за сверхэкспрессии эпителиального натриевого канала (ENAC), были скрещены с мышами, дефицитными по *Muc5b* [16]. Величина обструкции слизи у мышей *Scnn1b-Tg* значительно снижалась в отсутствие MUC5B; однако адгезия слизи сохранялась, а делеция *Muc5b* не уменьшала бактериальную нагрузку [13]. Отсутствие MUC5B у мышей *Scnn1b-Tg* также



было связано с усилением воспаления дыхательных путей, предполагая, что MUC5B необходим для поддержания иммунного гомеостаза и важен для антибактериальной защиты [19].

Мыши с дефицитом MUC5AC обладают нормальным мукоцилиарным транспортом и антибактериальной защитой [12,18]. Однако роль MUC5AC в патогенезе астмы была установлена с использованием моделей аллергической астмы (сенсibilизация овальбумином, стимуляция и воздействие экстракта *Aspergillus oryzae* (АОЕ)) [9,10]. Мыши дикого типа, зараженные овальбумином или АОЕ, демонстрируют значительную гиперреактивность дыхательных путей (AHR) в ответ на метахолин; однако у мышей с нокаутом *Muc5ac* AHR был отменен после провокации аллергеном [3,6]. Авторы продолжили показывать, что тяжесть и обилие закупорки слизью были значительно снижены у мышей с дефицитом MUC5AC по сравнению с мышами дикого типа после заражения аллергеном [2,5,7]. Они пришли к выводу, что секреция MUC5AC, помимо сокращения гладких мышц дыхательных путей, необходима для AHR [1,4,8]. Избыточная экспрессия *Muc5ac* придает устойчивость к вирусной инфекции, но не вызывает метаплазию или обструкцию, что указывает на то, что одной гиперсекреции слизи недостаточно для запуска закупорки [8]. Однако, MUC5AC, по-видимому, пагубен при остром повреждении легких, усиливая трафик нейтрофилов и воспаление [6,17].

Еще предстоит установить, действуют ли полимерные муцины аналогичным образом у людей. Как упоминалось выше, дыхательные пути нормальных мышей больше напоминают дистальные дыхательные пути человека по своему диаметру [3]. Кроме того, распределение секреторных клеток у людей и мышей различается; подслизистые железы ограничены гортанной областью трахеи у мышей [22]. Основываясь на этих межвидовых анатомических различиях, можно предположить, что MUC5B может выполнять базовые барьерные и очищающие функции в дистальных отделах дыхательных путей человека; В подтверждение этого, сверхэкспрессия MUC5B и накопление белка наблюдались в дистальных отделах легких при идиопатическом фиброзе легких, что указывает на нарушение клиренса [19,21]. В проксимальных дыхательных путях, однако, функция MUC5B может усиливаться с помощью MUC5AC, поскольку продукция MUC5AC больше, чем в дистальных дыхательных путях [24]. Примечательно, что соотношение MUC5AC и MUC5B варьируется в зависимости от состояния здоровья, и влияние этого на астму обсуждается ниже.

### Использованная литература

1. Блинова С.А., Хамидова Ф.М., Исмоилов Ж.М. Изменение структурных компонентов бронхиального секрета при бронхоэктатической болезни у детей // Вопросы науки и образования. Россия, 2019. № 27 (76) С. 16-23.
2. Блинова С.А., Хамидова Ф.М., Исмоилов Ж.М. Врожденные и приобретенные структуры в легких при бронхоэктатической болезни у детей // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов, 2018. № 1. С. 81-83.
3. Исмоилов Ж.М. Морфологические особенности легких при бронхоэктатической болезни у детей // Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Киров, 2019. С. 65-66.
4. Исмоилов Ж.М. Патоморфологические изменения при хронических обструктивных заболеваниях легких // Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Киров, 2017. С. 55-56.
5. Исмоилов Ж. М. Патоморфологические изменения при хронических обструктивных заболеваниях легких // Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2017. – С. 55-56.
6. Исмоилов Ж. М. Морфологические особенности легких при бронхоэктатической болезни у детей // Молодежь и медицинская наука в XXI веке. – 2019. – С. 65-66.
7. Исмоилов Ж. М., Бурхонов А. Ш., Муртозоева У. С. К. Роль защитных структур слизистой и подслизистой оболочке воздухоносных путей при патологии лёгких // Science and Education. – 2022. – Т. 3. – №. 10. – С. 80-87.
8. ИСМОИЛОВ Ж. М., ХАМИДОВА Ф. М. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ БРОНХОВ И ПАРЕНХИМЫ ЛЕГКОГО ПРИ ПНЕВМОПАТИЯХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКОВ ГЕСТАЦИИ // ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. – 2022. – Т. 7. – №. 5.
9. ХАМИДОВА Ф. М., ИСМОИЛОВ Ж. М. ПРЕНАТАЛ ОНТОГЕНЕЗДА ҲАМДА ЎПКА ПАТОЛОГИЯСИ МАВЖУД БЎЛГАН БОЛАЛАР БРОНХЛАРИДАГИ БЕЗЛАРНИНГ РИВОЖЛАНИШ БОСҚИЧЛАРИ ВА МОРФОФУНКЦИОНАЛ ХАРАКТЕРИСТИКАСИ (адабиётлар таҳлили) // ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. – 2022. – Т. 7. – №. 4.
10. Хамидова Ф. М., Исмоилов Ж. М., Якубов М. З. Роль эндокриноцитов гортани в развитии метапластических процессов на фоне экспериментального хронического ларингита // Вопросы науки и образования. – 2022. – №. 3 (159). – С. 39-51.
11. Хамидова Ф.М. Морфофункциональные особенности эндокринного аппарата гортани при экспериментальном ларингите // Сибирский медицинский журнал (Иркутск), 2010 Том 95. № 4. С 26-28.

12. Хамидова Ф.М., Исмоилов Ж.М. Пренатал онтогенезда ҳамда ўпка патологияси мавжуд бўлган болалар бронхларидаги безларнинг ривожланиш босқичлари ва морфофункционал характеристикаси (адабиётлар таҳлили) // Журнал биомедицины и практики, 2022 Том 7. № 4. С 104-112.

13. Anatolyevna B. S., Muinovna K. F., Mardonovich I. J. Congenital and acquired structures in the lungs of bronchiectasis disease in children // Вопросы науки и образования. – 2018. – №. 29 (41). – С. 102-103.

14. Blinova, S. A., Oripov, F. S., Khamidova, F. M., & Ismoilov, J. M. Forming neuroendocrine apparatus of lung in ontogenesis. Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation, 32(2), 4311-4317.

15. Blinova S. A., Khamidova F. M., Ismailov J. M. Congenital and acquired structures in the lungs of bronchiectasis disease in children // Вопросы науки и образования. – 2018. – №. 29. – С. 99-100.

16. Blinova S. A., Khamidova F. M., Ismailov J. M. The state of the immune and regulatory structures of the bronchial mucosa in pulmonary pathology in children // Reviewed Journal. EPRA International Journal of Socio-Economic and Environmental Outlook (SEEO). – 2020. – Т. 7. – №. 2. – С. 21-23.

17. Samieva, G. U., Hamidova, F. M., Ismailov, J. M., & Toirova, S. B. (2020). Features Of Distribution And Density Of Lymphoid Cells Of The Mucosa Of The Larynx As A Manifestation Of Local Immunity In Chronic Laringitis (Analysis Of Sectional Material). European Journal of Molecular & Clinical Medicine, 7(03), 2020.

18. KHAMIDOVA F. M., BLINOVA S. A., ISMOILOV J. M. Dynamics of changes of immune and endocrine lung structures in experimental pneumonia // Биомедицина ва амалиёт журнали. – 2020. – С. 717.

19. Xamidova F. M. et al. Nafas olish organlarining normal va patologiya sharoitida immun tuzilmalari holati // Science and Education. – 2022. – Т. 3. – №. 10. – С. 123-128.

20. Juraevich E. T., Muinovna K. F., Musakulovich N. A. To Pathomorphology Of Idiopathic Fibrosing Alveolitis // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2020. – Т. 2. – №. 09. – С. 9-14.

21. Khamidova F.M, Blinova S.A, Ismoilov J.M. Dynamics of changes of immune and endocrine lung structures in experimental pneumonia // Journal of biomedicine and practice. №SI-2 | 2020. С. 717-722.

22. Khamidova F.M., Blinova S.A., Ismoilov J.M. Congenital and acquired structures in the lungs of bronchiectasis disease in children. // Вопросы науки и образования. №29 (41), 2018. С. 99-101.



23. Xamidova F. M. et al. Nafas olish organlarining normal va patologiya sharoitida immun tuzilmalari holati //Science and Education. – 2022. – T. 3. – №. 10. – С. 123-128.

24. KHAMIDOVA F. M., BLINOVA S. A., ISMOILOV J. M. Dynamics of changes of immune and endocrine lung structures in experimental pneumonia //Биомедицина ва амалиёт журналі. – 2020. – С. 717.