

Ганина Е. Б., Шестакова В. Г., Андреев А. А.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕРЦАТЕЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

Аннотация. Мукоцилиарный клиренс (МЦК) осуществляет защитные механизмы мерцательного (реснитчатого) эпителия носовой полости и выполняет очистительную функцию воздухоносных путей организма. Многие ученые мира заинтересованы в изучении МЦК в связи с тем, что он обеспечивает неспецифический механизм, который берет на себя местную защиту слизистой оболочки дыхательных путей, а также принимает участие в функционировании мукоцилиарной транспортной системы (МЦТС) воздухоносных путей и органов дыхания (в частности, легких). Особую актуальность изучению данной проблемы придает тот факт, что в результате заражения COVID-19 (SARS-CoV-2) происходит развитие функциональных или структурных нарушений мерцательного эпителия, что приводит к неадекватному МЦК и способствует накоплению мокроты. При этом кашель становится единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева. Условием нормальной работы МЦК, а, следовательно, и МЦТС является «согласованное» действие секреторной системы воздухоносных путей и реснитчатого аппарата эпителиального пласта. Расстройства мукоцилиарного транспорта (МЦТ) приводят к хроническим заболеваниям дыхательных путей, поэтому исследование двигательной активности эпителия в эксперименте и в клинической практике играет большую роль в диагностике и профилактике заболеваний верхних дыхательных путей, а также в контроле эффективности их лечения. На активность ресничек мерцательного эпителия могут оказывать влияние определенные фармакологические средства (в частности, мази, назальные спреи) и некоторые кислоты. В настоящей работе представлен краткий обзор ряда патологических состояний дыхательных путей и морфофункциональное состояние реснитчатого эпителия. Рассматривается вопрос действия некоторых фармакологических препаратов на транспортную активность реснитчатого эпителия.

Ключевые слова: мерцательный эпителий, мукоцилиарный клиренс, мукоцилиарная транспортная система, цилиарный аппарат, COVID-19, респираторные заболевания.

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE CILIATED EPITHELIUM IN VARIOUS RESPIRATORY TRACT

Ganina E. B., Shestakova V. G., Andreev A. A.

Tver State Medical University

Summary. Mucociliary clearance (MCC) carries out the protective mechanisms of the ciliated epithelium of the nasal cavity and performs the cleansing function of the airways of the body. Many scientists around the world are interested in studying MCC due to the fact that it provides a non-specific mechanism that takes over the local protection of the respiratory mucosa, and also participates in the functioning of the mucociliary transport system (MCTS) of the airways and respiratory organs (in particular, the lungs). Of particular relevance to the study of this problem is the fact that as a result of infection with COVID-19 (SARS-CoV-2), the development of functional or structural disorders of the ciliated epithelium occurs, which leads to inadequate MCC and contributes to the accumulation of sputum. In this case, cough becomes the only effective mechanism for the rehabilitation of the tracheobronchial tree. Condition normal operation of the ICC, and therefore MCTS is "concerted" action secretory system of Airways and ciliary apparatus

of the epithelial layer. Disorders of mucociliary transport (MCT) lead to chronic diseases of the respiratory tract, so the study of the motor activity of the epithelium in the experiment and in clinical practice plays an important role in the diagnosis and prevention of diseases of the upper respiratory tract, as well as in monitoring the effectiveness of their treatment. The activity of the cilia of the ciliated epithelium can be influenced by certain pharmacological agents (in particular, ointments, nasal sprays) and some acids. This paper provides a brief overview of a number of pathological conditions of the respiratory tract and the morphofunctional state of the ciliated epithelium. The question of the effect of certain pharmacological drugs on the transport activity of the ciliated epithelium is considered.

Key words: *ciliated epithelium, mucociliary clearance, mucociliary transport system, ciliary apparatus, COVID-19, respiratory diseases.*

Определение и значение мукоцилиарного клиренса и мукоцилиарной транспортной системы в организме человека

Изучение МЦК вызывает большой интерес ученых в большинстве стран ввиду того, что мукоцилиарный клиренс – это неспецифический механизм, который выполняет функцию местной защиты слизистой оболочки дыхательных путей, а также транспортную функцию [11].

МЦК является важным защитным механизмом мерцательного эпителия носовой полости [19].

К основным генетически чужеродным объектам, являющимся патогенными для дыхательной системы человека, относятся вирусы, болезнетворные бактерии, воздушные поллютанты, грибковые клетки, различные аллергены [11].

Антигены, попадающие в носовую полость вместе с потоком вдыхаемого воздуха, прилипают к слизи, частично разрушаются ферментами, содержащимися в ней. Затем они перемещаются в носоглотку и проглатываются человеком. Стоит отметить, что секреторный иммуноглобулин А (sIgA) смешивается с муциновым слоем, который покрывает эпителий, и защищает его от развития патологических процессов, вызываемых генетически чужеродными объектами [18].

В организме человека и других млекопитающих ученые выявили следующие классы антител (Ig): IgA, IgD, IgE, IgG, IgM [1]. Основным классом иммуноглобулинов отделяемого дыхательных путей является sIgA. Секреторный иммуноглобулин А в основном выполняет функцию «первой линии защиты» на слизистых оболочках организма, блокируя патогенные процессы, обусловленные болезнетворными микроорганизмами, вирусами и чужеродными частицами. Более того, sIgA имеет большое значение в нейтрализации токсинов, выделяемых бактериями в процессе жизнедеятельности [5].

МЦК обеспечивает функционирование мукоцилиарной транспортной системы, которая является важнейшей защитной функцией слизистой оболочки воздухоносных путей и органов дыхания (в частности, легких), то есть важнейшим защитным механизмом дыхательной системы [13]. Иными словами, мукоцилиарный транспорт относится к составляющим «первой линии защиты» слизистой оболочки полости носа [18].

Условием нормальной работы мукоцилиарного клиренса, а, следовательно, и мукоцилиарной транспортной системы является согласованная работа секреторной системы воздухоносных путей и реснитчатого аппарата эпителиального пласта. Секреторную систему воздухоносных путей образуют белково–слизистые железы, которые локализуются в подслизистом слое, и секреторные клетки Клара эпителиального пласта [10].

К основным источникам выработки слизи относятся подслизистые железы и бокаловидные экзокриноциты, входящие в состав пласта [22].

Большинство предложенных различными авторами методических подходов к изучению мукоцилиарного транспорта и двигательной активности ресничного аппарата разработаны для клинической диагностики [13].

Транспортную активность реснитчатого эпителия носовой полости, согласно Национальному руководству по оториноларингологии, стоит определять на основе показателей скорости перемещения различных меченых частиц из передних отделов полости носа в носоглотку. В качестве таких частиц применяют полимерную пленку, в чей состав входит сахарин и метиловая синь (метиленовый синий), сахарин, угольная пыль, метиловая синь. Оценку транспортной функции мерцательного эпителия проводят по ощущениям человека, которого обследуют, а также по показателям времени обнаружения окрашенной слизи в носоглотке. Принято считать, время появления меченых частиц в носоглотке, согласно физиологической норме, составляет 10–20 минут [17].

Представления о транспорте слизи в дыхательных путях, существующие в настоящее время, базируются на результатах исследований ученых L. C. Douglas и A. M. Lucas, опубликованных еще в середине прошлого века. Поверхность мерцательных клеток покрыта большим количеством ресничек, которые совершают колебательные движения. При этом каждый взмах реснички включает эффективную и возвратную фазы [18]. Секрет, покрывающий слизистую оболочку, состоит из вязкого поверхностного и невязкого перицилиарного слоев. Реснички совершают движения в пределах перицилиарной жидкости и касаются своими верхними концами до поверхностного слоя только во время эффективной фазы взмаха [11].

Частота биения ресничек составляет 10–15 взмахов в минуту. Транспортировка антигенов и носового секрета к носоглотке осуществляется за счет двигательной активности ресничек мерцательного эпителия. Ток слизи направлен к входу в нос лишь в самых передних отделах полости носа, на передних концах нижних носовых раковин [18]. Частота колебательных движений ресничек и скорость перемещения генетически чужеродных объектов зависят от воздействия различных химических соединений, кислотности (водородного показателя), наличия контакта между поверхностями реснитчатого эпителия, а также от температуры [10]. По наблюдениям Маркова Г.И. (1976), на поверхности слизистой оболочки оказываются приблизительно 60% микроорганизмов, которые попали в носовую полость. На основе проведенных экспериментов Марков Г.И. убедился, что при эффективной работе мукоцилиарного транспорта снижается вероятность того, что проникшие в полость носа бактерии быстро размножаются [18].

Железы слизистой оболочки полости носа, поверхностный эпителий, а также секрет, который покрывает воздухоносные пути, принимают участие в самоочищении слизистой оболочки носовой полости [11].

Стоит отметить, что МЦТ у различных животных в значительной степени отличается от мукоцилиарного транспорта человека [18]. По результатам экспериментов на животных, например, по определению двигательной активности реснитчатого эпителия твердого неба и пищевода лягушки, нельзя сформулировать точные выводы относительно двигательной активности реснитчатого эпителия человека. Реснички эпителия лягушки сохраняют свою активность даже при комнатной температуре (+24°C) [10]. У человека при той же температуре происходит остановка ресничек мерцательного эпителия. Эпителий пищевода лягушки имеет большую холинергическую иннервацию, а в реснитчатом эпителии человека холинергические волокна отсутствуют [18].

В аспекте экспериментальной медицины следует отметить существование определенных различий между реснитчатым эпителием воздухоносных путей человека и млекопитающих животных [11]. Эти различия заключаются в количестве и размерах ресничек. У человека реснитчатая клетка имеет на поверхности 30–200 ресничек, длиной 5–8 мкм и диаметром 0,15–0,3 мкм [18]. У собак реснитчатая клетка содержит около 250 ресничек, которые имеют длину примерно 6 мкм и ширину 0,3 мкм. В строении мерцательного эпителия животных из класса Млекопитающие также отмечаются некоторых различия. Например, слизистая оболочка у кошки содержит много бокаловидных клеток. Такой тип строения слизистой оболочки практически не встречается у хомяков и мышей [11].

По предположениям российских ученых Павлова А.В. и Есева Л.И. (2014), при старении у животных уменьшается до минимальных значений содержание базальных (камбимальных) элементов, возрастает количество гипертрофированных реснитчатых клеток и элементов с морфологическими признаками гибели, а у животных репродуктивного возраста нивелируются выявляемые региональные различия между краиальным и каудальным отделами. В пользу такой точки зрения свидетельствуют и наблюдения некоторых американских ученых (J.C. Но и других, 2001) о накоплении при старении количества дефектов микротрубочек на ультраструктурном уровне у ресничек мерцательного эпителия. Стоит отметить, что эпителий трахеи достигает структурной и функциональной зрелости к 3 мес постнатального развития, в это время скорость движения слизи (СДС) возрастает до 0,1 мм/с. Появление мукоцилиарного транспорта (0,03 мм/с) зарегистрировано с 14-х суток после рождения. Эпителий трахеи достигает структурной и функциональной зрелости к 3 месяцам постнатального развития, в это время скорость движения слизи возрастает до 0,1 мм/с. Частота биения ресничек (ЧБР) у животных в возрасте 6–12 месяцев составляет 11,3–11,7 Гц. У старых (24 месяца) животных ЧБР увеличивается до 12,9 Гц, морфометрические параметры реснитчатых клеток, доля бокаловидных клеток, СДС достигают максимальных значений [12].

По результатам исследований российских ученых (Ермаковой О.В., Павлова А.В. и других, 2014), при старении двигательная активность цилиарного аппарата слизистой оболочки воздухоносных путей сохраняется на уровне животных репродуктивного периода, однако наблюдаемый у молодых крыс градиент двигательной активности цилиарного аппарата эпителиоцитов в направлении от носовой полости к трахее, а от трахеи к главным бронхам с возрастом нивелируется [6].

Процессы элиминации эпителиоцитов, а также дифференцировка и пролиферация клеток имеют большое значение в обеспечении функциональной и структурной целостности эпителиального пласта. Благодаря сложному комплексу внутритканевых регуляторных механизмов происходит «согласованное» протекание перечисленных выше процессов. В последние годы появились сведения, что уменьшение числа эпителиоцитов происходит не только через механизмы апоптоза, но также из пласта могут элиминироваться и морфологически жизнеспособные элементы. Однако, другие исследователи отвергают возможность элиминации из пласта жизнеспособных эпителиоцитов и указывают на апоптоз, как механизм элиминации поврежденных клеток в норме и при развитии патологических процессов (воспаление, гиперплазия), который имеет большое значение для функционирования мерцательного эпителия воздухоносных путей. Суммарная доля элиминируемых эпителиоцитов у молодых (3–6 мес) животных составляет 0,4–0,6%, у взрослых и старых (12–24 мес) – 0,9–1,1% [7].

Согласно физиологическим данным, время двигательной деятельности реснитчатого эпителия у человека в норме составляет 15 минут. При 1 степени нарушения время двигательной деятельности реснитчатого эпителия у человека составляет 16–30 минут, при 2 степени нарушения – 31–45 минут, при 3 степени нарушения – 46–50 минут [18].

Функционирование мукоцилиарного транспорта при заболеваниях дыхательных путей

Наиболее распространенными среди оториноларингологических болезней являются заболевания околоносовых пазух и патологии носа воспалительного характера, для клинической картины которых характерны нарушения в эпителиальном слое слизистой оболочки. Репарация морфологических структур эпителия и его полное восстановление есть одна из главных задач лечения оториноларингологических заболеваний. Однако, лекарственные препараты, используемые при лечении определенных болезней, сами могут оказывать подавляющий эффект на функциональную активность реснитчатого эпителия, а также усугублять патологическое состояние эпителия в целом [8].

В последнее время для местного лечения слизистой оболочки полости носа сезонного и хронического аллергического ринита успешно применяются несколько новых лекарственных средств. Назальные противоаллергические спреи являются одними из

наиболее часто используемых фармакологических препаратов. В то же время в современной литературе вопрос об их влиянии на активность мерцательного эпителия полости носа освещен явно недостаточно [19]. С наступлением пандемии COVID-19 изучение влияния фармакологических препаратов на активность мерцательного эпителия полости носа является особенно актуальным как для экспериментальной, так и для клинической медицины. Прежде всего это диктует необходимость подключения к аппарату ИВЛ больных с тяжелой формой данной инфекции.

По результатам отдельных исследований, у больных медикаментозным ринитом присутствует нарушение транспортной функции реснитчатого эпителия, что приводит к стазу слизи и накоплению на ее поверхности генетических чужеродных объектов (частиц, болезнетворных микроорганизмов), которые являются «предпосылками» для вторичного воспаления. В ходе экспериментов была выявлена следующая закономерность: с увеличением времени применения сосудосуживающих капель увеличивается время транспорта слизи мерцательным эпителием. Увеличение времени транспорта слизи реснитчатым эпителием в свою очередь усугубляет течение патологического процесса и, тем самым, замедляет процесс купирования заболевания [18].

Среди патологий трахеи в настоящее время особое внимание специалистов клинической медицины привлекают локальные и протяженные рецидивирующие рубцовые стенозы. В последние годы их частота значительно выросла. По гипотезам врачей, это обусловлено увеличением числа тяжелых больных с комбинированной и черепно-мозговой травмой, которым необходимо провести реанимационные мероприятия. Пациентам с такими травмами необходима искусственная вентиляция легких, так же как больным тяжелой формой COVID-19. По мнению ряда исследователей, локальные и протяженные рецидивирующие рубцовые стенозы в настоящее время имеют основное значение среди патологий трахеи также в связи с тем, что возможности реанимационно-анестезиологического пособия, дающего возможность возвращать к жизни крайне тяжелых пациентов, за последние годы увеличились [2].

Функционирование мукоцилиарного транспорта при воздействии фармакологических препаратов и некоторых кислот

Аллергический ринит, возникающий при воздействии средств бытовой химии, является одной из главных проблем в современной аллергологии в связи с распространенностью данной патологии в общемедицинской практике и высокой потенциальной аллергенностью применяемых средств [25].

Контакт средств бытовой химии со слизистой оболочкой вызывает аллергическое воспаление, которое сопровождается отеком, повышением сосудистой проницаемости и эозинофильной инфильтрацией ткани. Более того происходит нарушение барьерных функций слизистой оболочки верхних дыхательных путей [9]. Аналогичная ситуация наблюдается при воздействии производственных сенсибилизаторов. В результате вдыхания промышленных аэрозолей в определенной концентрации происходит развитие патологических изменений верхних дыхательных путей [23]. Наблюдается истончение покровного эпителия, частичная метаплазия клеток цилиндрического мерцательного эпителия в плоский. Увеличивается число бокаловидных клеток, наблюдается расширение слизистых подэпителиальных желез [4]. При воздействии промышленных аэрозолей происходит также «сдвиг» pH носового секрета в щелочную сторону, замедление транспортной функции мерцательного эпителия, активация процессов фагоцитоза, а также включение механизмов неспецифической защиты: повышение содержания плазменного фибронектина и альвеомуцина ZEG5, повышение уровня секреторного IgA, IgG и так далее [14].

Исследование влияния различных мазей и их основ на реснитчатый эпителий носовой полости имеет большое значение в современной фармакологии. Мази и их основы, по своему клиническому назначению, должны в наименьшей степени подавлять активность ресничек мерцательного эпителия полости носа [24].

В основе реакции клеток на действие различных кислот лежат изменения пространственной организации клеточных белков, то есть денатурационные изменения клеточных белков, а, следовательно, потеря функциональной активности [26].

Барьерная функция мерцательного эпителия при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

В настоящее время в мире наблюдается рост числа пациентов с респираторными вирусными заболеваниями, которые вызваны новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19). Двусторонняя пневмония является наиболее распространенным клинически ассоциированным проявлением нового заболевания [15].

Основным механизмом санации от вирусной инфекции (в том числе и от SARS-CoV-2) является мукоцилиарный клиренс, обеспечиваемый адекватной работой мерцательного эпителия слизистой дыхательных путей, реснички которого постоянными колебательными движениями «выталкивают» слизь из воздухоносных путей в проксимальном направлении [21].

При тяжелой форме COVID-19 происходит нарушение вентиляционной функции и дренажа бронхиального дерева, начинается отек и нарушение функции мерцательного эпителия. Дальнейшему прогрессированию процессов и развитию пневмонии благоприятствует присоединение вторичной бактериальной инфекции [20]. Развитие функциональных или структурных нарушений мерцательного эпителия в результате заражения COVID-19 приводит к неадекватному мукоцилиарному клиренсу и способствует накоплению мокроты. При этом кашель становится единственным эффективным механизмом санации трахеобронхиального дерева. Происходит также повышенная продукция слизи (она становится вязкой), и при этом ухудшается ее текучесть [21].

Коронавирус SARS-CoV-2 при достижении респираторного отдела легких инфицирует пневмоциты II типа и индуцирует в очаге секрецию большого количества провоспалительных цитокинов и хемокинов (например, IL-2, IL-6, IL-10, G-CSF и так далее) [16].

Необходимо отметить физические возможности реабилитации больных с пневмонией (в том числе двусторонней пневмонии на фоне COVID-19), связанных с активностью мерцательного эпителия трахеи и бронхов: аэроионотерапии и аэрофитотерапии. При аэроионотерапии используются легкие отрицательные ионы воздуха (озонидов, озона). Аэроионотерапия активирует ворсинки мерцательного эпителия трахеи и бронхов, обладает бактерицидным и противовоспалительным действием, улучшает выведение мокроты, повышает резистентность организма. Аэрофитотерапия улучшает функцию мерцательного эпителия и дренажную функцию бронхов, оказывает противовоспалительное и бактерицидное действие [3].

Заключение

Таким образом, анализ литературы свидетельствует о том, что мерцательный эпителий, МЦК и МЦТС образуют единый, жизненно важный барьер, относящийся к «первой линии защиты» дыхательных путей и всего организма в целом от чужеродных агентов. Нарушение транспортной функции реснитчатого эпителия всегда сопутствует развитию различных по этиологии заболеваний дыхательных путей. Фармакологические средства, используемые при лечении данных патологий, должны в наименьшей степени подавлять активность ресничек мерцательного эпителия полости носа. Однако, ученые выявили, что зачастую фармакологические препараты сами могут спровоцировать увеличение времени транспорта слизи мерцательным эпителием, это усугубляет течение патологического процесса и тем самым замедляет процесс выздоровления.

Обзор отечественных и зарубежных публикаций, посвященных данной проблеме отчетливо показал, что в современных условиях роста респираторной патологии некоторые аспекты морфофункциональных нарушений мукоцилиарной системы нуждаются в дополнительных исследованиях.

Литература

1. Андреев А.А., Лопина Н.П., Бордина Г.Е., Некрасова Е.Г. «Верблюжьи» антитела: особенности их строения, получение и применение. *Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture*. 2020. Т. 12, № 2. 25–40.
2. Барановский Д.С., Лундуп А.В., Паршин В.Д. Получение функционально-полноценного мерцательного эпителия *in vitro* для тканевой инженерии трахеи. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; Т. 70, № 5: 561–567.
3. Бодрова Р.А., Кирьянова В.Р., Цыкунов М.Б., и др. Возможности физической реабилитации при пневмонии. *Вестник восстановительной медицины*. 2020; 3: 31–39.
4. Волгарева А.Д., Шайхлисламова Э.Р., Каримова Л.К., и др. Профессиональные факторы риска развития и особенности клинического течения заболеваний верхних дыхательных путей у работников химической отрасли экономики. *Медицина труда и экология человека*. 2018; 4: 51–56.
5. Гаджимираев Г.А., Гаджимираева Р.Г. Клинико-лабораторные исследования влияния хронической пневмонии на состояние верхних дыхательных путей у детей. *Экологическая медицина*. 2019; Т. 2, № 1: 23–29.
6. Ермакова О.В., Павлов А.В., Есев Л.И., Кораблева Т.В. Двигательная активность цилиарного аппарата реснитчатого эпителия трахеи и маточных труб при воздействии хронического низкоинтенсивного γ -излучения. *Морфология*. 2014; Т. 146, № 6: 77–79.
7. Есев Л.И., Павлов А.В. Экструзия клеток эпителия трахеи (прижизненное исследование). *Морфология*. 2014; Т. 146, № 6: 87–90.
8. Завалий М.А. Сравнительная гистология и физиология мерцательного аппарата респираторного эпителия. *Таврический медико-биологический вестник*. 2014; Т. 17, № 2: 46–52.
9. Косарев В.В., Еремина Н.В., Лаврентьева Н.Е., Попов М.Н. Аллергическая патология верхних дыхательных путей от воздействия профессиональных сенсибилизаторов. *Российская оториноларингология*. 2013; 5: 62–65.
10. Одиреев А.Н., Килимиченко К.Ф., Безруков Н.С., и др. Цилиарная активность мерцательного эпителия бронхов при холдовом воздействии в эксперименте *in vitro*. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2017; 66: 41–49.
11. Омельченко Д.В. Краткий обзор мерцательных клеток эпителия нижних дыхательных путей у млекопитающих. *Проблемы науки*. 2017; 9: 73–76.
12. Павлов А.В., Есев Л.И. Гистофизиология эпителия трахеи у крыс в постнатальном онтогенезе. *Морфология*. 2014; Т. 146, № 6: 80–86.
13. Павлов А.В., Есев Л.И. Методические подходы к комплексному изучению функциональной морфологии эпителиальной выстилки трахеи в эксперименте. *Морфология*. 2012; Т. 142, № 6: 73–76.
14. Панкова В.Б. Современные проблемы диагностики и экспертизы профессиональных заболеваний верхних дыхательных путей. *Вестник оториноларингологии*. 2015; Т. 80, № 5: 14–18.
15. Разумов А.Н., Пономаренко Г.Н., Бадтиева В.В. Медицинская реабилитация пациентов с пневмониями, ассоциированными с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2020; Т. 97, № 3: 5–13.
16. Смирнов В.С., Тотолян А.А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции. *Инфекция и иммунитет*. 2020; Т. 10, № 2: 259–268.
17. Соколов В.А., Чаукина В.А., Киселев А.Б. Стандартизация исследования транспортной функции назального мерцательного эпителия. *Медицина и образование в Сибири*. 2012; 4: 16–22.
18. Турсунов Р.М. Изменения транспортной функции мерцательного эпителия слизистой оболочки носа, возникающие при медикаментозном рините. *Вестник Кыргызско-Российского Славянского университета*. 2011; Т. 11, № 3: 150–154.

19. Alberty J., Stoll W. Влияние противоаллергических интраназальных лекарственных средств на частоту колебаний ресничек мерцательного эпителия *in vitro*. Врач. 2012; 2: 51–55.
20. Ali S., Pappachan J.M., Mathew S. Acute cor pulmonale from saddle pulmonary embolism in a patient with previous COVID-19: should we prolong prophylactic anticoagulation? International Journal of Infectious Diseases. 2020. Vol. 97: 299–302.
21. Itaya T., Jindai K., Furuse Y. Does COVID-19 infection impact on the trend of seasonal influenza infection? 11 countries and regions, from 2014 to 2020. International Journal of Infectious Diseases. 2020. Vol. 97: 78–80.
22. Martin A.R., Finlay W.H. Model Calculations of Regional Deposition and Disposition for Single Doses of Inhaled Liposomal and Dry Powder Ciprofloxacin. Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery. 2018. Vol. 31, No. 1: 49–60.
23. Mirra V., Santamaria F., Werner C. Primary Ciliary Dyskinesia: An Update on Clinical Aspects, Genetics, Diagnosis, and Future Treatment Strategies. Frontiers in Pediatrics. 2017. Vol. 5, No. 1: 135.
24. Moore P.J., Tarran R. The epithelial sodium channel (ENaC) as a therapeutic target for cystic fibrosis lung disease. Expert Opinion on Therapeutic Targets. 2018. Vol. 22, No. 8: 687–701.
25. Shei R.J., Peabody J.E., Rowe S.M. Functional Anatomic Imaging of the Airway Surface. Annals of the American Thoracic Society. 2018. Vol. 5, No. 3: S177–S183.
26. Stevens W.W., Schleimer R.P., Lee R.J., Cohen N.A. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2015. Vol. 136, No. 6: 1442–1453.