

УДК 612.72:616.211-002

<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-103-109>

Современные подходы к оценке двигательной активности ресничек эпителия верхних дыхательных путей

В. В. Шабалин¹, Г. П. Захарова¹, Н. И. Иванов¹

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, 190013, Россия

Нарушение главного механизма защиты слизистой оболочки верхних дыхательных путей мукоцилиарного транспорта (МЦТ) является причиной развития большинства заболеваний полости носа и околоносовых пазух (ОНП). Тем не менее для оценки МЦТ в клинических условиях используются преимущественно методы субъективного характера, направленные на определение времени МЦТ. На современном этапе разработка метода объективной оценки МЦТ с использованием новых компьютерных и математических технологий представляет важное направление научных исследований в оториноларингологии. Цель работы. На основании обзора публикаций современных методов оценки МЦТ, используемых в клинической практике и научных исследованиях, выявить перспективные направления методик его исследования. Материалы и методы. Проведен анализ публикаций отечественной и иностранной литературы (статьи и соответствующие рефераты), представленные в базах данных РНБ, включающие информацию о методах оценки мукоцилиарного транспорта и регистрации двигательной активности ресничек эпителия верхних дыхательных путей (ВДП). Выбор материала осуществлялся по ключевым словам: мукоцилиарный транспорт, двигательная активность реснитчатого эпителия, ринология. Результаты. При изучении современных публикаций выяснилось, что в исследованиях МЦТ все чаще используется высокоскоростная видеозапись работы ресничек в сочетании с компьютерной и математической обработкой полученных данных, что позволяет дать полномерную оценку как механизму нарушения, так и функциональной эффективности работы ресничек. В ходе информационного поиска было установлено, что современные методы, используемые при исследовании МЦТ, имеют тенденцию к автоматизации получения результата на базе развития программного обеспечения. Проведенный анализ литературы свидетельствует о перспективности сочетания подходов смежных научных областей медицины, физики, биологии при изучении двигательной функции ресничек. Одним из перспективных научных достижений служит метод доплеровской оптической когерентной томографии (ДОКТ) с использованием лазерного источника излучения, который позволяет неинвазивно и бесконтактно оценить характер нарушения движения ресничек на уровне пространственных плоскостных срезов. Большинство представленных в статье современных методов исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшей разработки и использования новых подходов и критериев оценки двигательной активности ресничек.

Ключевые слова: мукоцилиарный транспорт, двигательная активность реснитчатого эпителия, ринология.

Для цитирования: Шабалин В. В., Захарова Г. П., Иванов Н. И. Современные подходы к оценке двигательной активности ресничек эпителия верхних дыхательных путей. *Российская оториноларингология*. 2022;21(6):103–109. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-103-109>

Modern approaches to assessing motor activity of epithelial cilia of upper respiratory tract

V. V. Shabalin¹, G. P. Zakharova¹, N. I. Ivanov¹

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russia

Violation of the main mechanism of protection of the mucous membrane of the upper respiratory tract mucociliary transport (MCT) is the cause of the development of most diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses (PNS). Nevertheless, to assess the MCT in clinical conditions, mainly methods of a subjective nature are used aiming at determining the time of the MCT. At the present stage, the development of a method for an objective assessment of the MCT using new computer and mathematical technologies is an important area of scientific research in otorhinolaryngology. Objective. Based on a review of publications of modern methods for assessing the MCT used in clinical practice and scientific research, to identify promising areas of methods

for its study. Materials and methods. The analysis of domestic and foreign literature publications (articles and corresponding abstracts) presented in the databases of the National Library of Russia, including information on methods for assessing mucociliary transport and recording the motor activity of the cilia of the upper respiratory tract (URT) epithelium, was carried out. The materials were chosen according to the keywords: mucociliary transport, motor activity of the ciliated epithelium, rhinology. Results. When studying modern publications, it turned out that in MCT studies high-speed video recording of the work of cilia is increasingly used, in combination with computer and mathematical processing of the data obtained, which makes it possible to give a full assessment of both the mechanism of violation and the functional efficiency of the work of cilia. In the course of the information search, it was found that modern methods used in the study of the MCT tend to automate the receipt of results based on the development of software. The conducted analysis of the literature testifies to the prospects of combining the approaches of related scientific fields of medicine, physics, and biology in the study of the motor function of cilia. One of the promising scientific achievements is the method of Doppler optical coherence tomography (DOCT) using a laser radiation source, which makes it possible to noninvasively and noncontactly assess the nature of cilia movement disorders at the level of spatial planar sections. Most of the modern research methods presented in the article indicate the need for further development and use of new approaches and criteria for assessing the motor activity of cilia.

Keywords: mucociliary transport, motor activity of the ciliated epithelium, rhinology.

For citation: Shabalin V. V., Zakharova G. P., Ivanov N. I. Modern approaches to assessing motor activity of epithelial cilia of upper respiratory tract. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2022;21(6):103-109. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-103-109>

Введение

Исследование МЦТ в клинической оториноларингологии служит золотым стандартом объективной оценки функционального состояния слизистой оболочки ВДП, эффективности и результатов лечения заболеваний носа и ОНП. Однако до настоящего времени для оценки МЦТ в клинических условиях продолжают использоваться методы, направленные на определение длительности прохождения вещества маркера из полости носа в носоглотку. Эти методы не позволяют дать объективную оценку МЦТ и определить механизм его нарушения.

Большинство представленных в статье современных методов исследования основаны на определении частоты биения ресничек (ЧБР) как основного критерия эффективности МЦТ. Тем не менее использование одного этого показателя не позволяет оценить механизм нарушения движения ресничек и диагностировать характер патологического процесса. Это предполагает необходимость разработки и использования новых подходов и критериев объективной оценки двигательной активности ресничек.

На современном этапе разработка объективной оценки МЦТ с использованием новых компьютерных и математических технологий представляет важное направление научных исследований в оториноларингологии.

Маркерные методы. В настоящее время к наиболее доступным и широко используемым в клинической практике исследованиям МЦТ *in vivo* относятся методы, основанные на изучении передвижения секрета слизистой оболочки полости носа по направлению к носоглотке. В качестве маркеров используются угольная пыль, метиленовый синий, сахарин [1] и др. Оценку

транспортной функции мерцательного эпителия проводят по времени – от помещения маркера на переднюю поверхность нижней носовой раковины или перегородки носа, отступая от их переднего края на 1 см, до визуального обнаружения маркера в носоглотке или появления ощущения сладкого вкуса во рту [2]. Это позволяет рассчитать время МЦТ, а измерив длину пройденного маркером пути в полости носа, вычислить скорость его передвижения и таким образом косвенно оценить эффективность двигательной активности ресничек эпителия дыхательных путей.

Метод определения времени и скорости перемещения маркера по поверхности эпителия полости носа прост в применении, что обосновывает достаточно частое его использование в современной клинической практике. Однако образование неустойчивых зон окрашивания и взаимодействие с носовым секретом в случае использования красителей снижает точность результатов данных методов. Определение скорости мукоцилиарного транспорта обладает значительно большей информативной ценностью, чем транзитное время [3]. Усовершенствованным методом оценки скорости мукоцилиарного транспорта является наблюдение за продвижением специальной окрашенной пленки из оксипропилметилцеллюлозы, помещенной на слизистую оболочку преддверия носа, до носоглотки с помощью эндоскопической аппаратуры и видеотехники [4, 5]. Метод позволяет определить не только скорость мукоцилиарного транспорта, но и траекторию движения окрашенной пленки, а также всасывательную и выделительную функции слизистой оболочки.

К недостаткам маркерных методов относятся их субъективность, отсутствие возможности визуальной оценки и получения данных о механиз-

ме биений ресничек, что не позволяет достоверно оценить эффективность их работы и дифференцировать характер патологического процесса. Перечисленные методы зависят от анатомических особенностей полости носа, носового цикла и не позволяют дать объективную характеристику непосредственного механизма двигательной активности ресничек.

Методы цифровой высокоскоростной видеомикроскопии. В конце XX века для оценки МЦТ начали использовать исследование двигательной активности ресничек эпителия ВДП с помощью прижизненной телевизионной микроскопии препаратов в переживающих тканях. При этом за основной критерий эффективности МЦТ общепризнанно была принята частота биений ресничек слизистой оболочки эпителия ВДП.

Новый этап в исследовании функции двигательной активности ресничек наступил с появлением высокоскоростных цифровых видеокамер с частотой съемки 120–500 кадров в секунду (Digital High Speed Video – DSHV). До этого момента проведение исследований осуществлялось только с использованием аналоговых видеокамер. Качество цифровых высокоскоростных видеокамер нового уровня позволило разработать наиболее точный метод измерения частоты биения ресничек [6, 7], а затем отказаться от применения кинематографии и фотометрических методик.

Анализ ЧБР *in vitro* начали проводить посредством компьютерной обработки видеозаписей прижизненной световой микроскопии фрагментов мерцательного эпителия с использованием высокоскоростных видеокамер [Захарова Г. П., Янов Ю. К., Шабалин В. В. Мукоцилиарная система верхних дыхательных путей. СПб.: Диалог, 2010. 358 с.]. Суть метода заключается в видеосъемке движения ресничек эпителия с помощью компактной высокоскоростной цифровой видеокамеры, подсоединенной к микроскопу [8, 9].

Для определения ЧБР видеозаписи обрабатываются с помощью компьютера путем быстрого преобразования Фурье спектра мощности. Объектив камеры устанавливается над областью бьющихся ресничек. Частота биений ресничек измеряется в нескольких отдельных областях биения. Это позволяет оценить среднее значение частоты биений ресничек.

Последующее воспроизведение полученного видеоролика в замедленном режиме позволяет оценить двигательную активность ресничек, подсчитать ЧБР и оценить характер их движения [6, 10]. Использование специального программного обеспечения позволяет произвести подсчет ЧБР в автоматическом режиме. Метод DSHV дает возможность проводить глубокий, детальный анализ биений ресничек не только в рамках субъективного описания паттернов движения, но также с по-

мощью измерения ряда объективных параметров (длительность фаз удара и замаха ресничек, длина, амплитуда биения ресничек и т. д.) [11].

Поскольку ручная обработка данных DHSV связана со значительной трудоемкостью и временной затратой, для оценки ЧБР были разработаны программные приложения с использованием полуавтоматических методов [12], включая выбор конкретных областей интереса (ОИ), а также полностью автоматизированные программы [13].

Куинн С. П. и соавт., 2015 [14], предложили использовать пространственные и временные вариации оптического потока для определения характера движения ресничек. Авторы основывались на отражении оптическим потоком видимого движения каждого пикселя от кадра к кадру. Это движение разлагается на две элементарные составляющие вращения и изгиба. При этом частотные гистограммы этих компонентов определяют характер движения ресничек. Авторы обнаружили, что паттерн движения позволяет дифференцировать с высокой степенью точности нормальные и аномальные биения ресничек.

Боттэ М. и соавт., 2017 [15], предложили оценивать движение ресничек путем отслеживания перемещения микрогранул, используемых в качестве маркеров смещения жидкости, вызванного биением ресничек. Для этого в эпителиальный секрет вводятся микрошарики диаметром 4,5 мкм и их движение регистрируется на фоне движущихся ресничек с помощью метода DHSV. Движение микрогранул определяет скорость перемещения жидкости и позволяет оценить передачу импульса между ресничками и жидкостью с учетом ее вязкости, что можно рассматривать как показатель эффективности движения ресничек. Для определения скорости движения секрета в биоптатах эпителиальной ткани рядом авторов [16] был использован видеомикроскопический анализ динамики перемещения флуоресцентных микросфер диаметром 0,2 мкм, помещенных на поверхность слизистой оболочки.

Фериани Л. и соавт., 2017 [17], предложили использовать подход, основанный на дифференциальной динамической микроскопии [18]. Автоматизированное выполнение как временного, так и пространственного анализа DHSV слоя поверх движущихся ресничек позволяет оценить ЧБР и степень их координации. Метод основан на временном различии кадров и двумерном преобразовании Фурье, что обеспечивает временную и пространственную согласованность характера движения ресничек.

Ранее Чилверс и соавт., 2000, разработали способ измерения ЧБР с помощью высокоскоростной видеокамеры (Kodak EktaPro Motion Analyser, Model 1012) со скоростью 400 кадров в секунду при пространственном перемещении образца пре-

парата. Метод позволяет наблюдать эпителий под разными углами: сверху, спереди и сбоку, в отличие от ранее разработанных методов, которые позволяли просматривать эпителий только сверху. Этот метод позволил не только измерить ЧБР, но и изучить характер биения в случаях изменений аксономы реснички при первичных дискинезиях. Использование метода позволяет анализировать ЧБР при нарушениях их внутренней структуры на уровне пар микротрубочек. При такой патологии реснички могут иметь нормальную ЧБР с неэффективным круговым паттерном биения для удаления секрета, который невозможно выявить с помощью обычных видеомикроскопических методов.

Загрузка последовательности видеок кадров с уменьшенной частотой позволяла определять частоту биения ресничек напрямую, синхронизируя заданное количество отдельных циклов биения ресничек. В каждой временной точке исследования измеряли частоту биений ресничек в четырех разных областях. ЧБР может быть определена непосредственно путем оценки времени заданного количества отдельных циклов биения ресничек. Исследовались только целые, неповрежденные реснитчатые полоски размером более 100 мкм. Используя этот метод, также можно наблюдать точное движение отдельных ресничек за время их биений.

Высокоскоростные методы дают возможность записывать биения ресничек с высокой частотой кадров, до 500 кадров в секунду, а затем анализировать путем воспроизведения в замедленном режиме, что позволяет определить ЧБР и оценить точную картину биений отдельных ресничек [7, 19]. За последние годы были разработаны сверхвысокоскоростные цифровые видеокамеры, позволяющие вести запись с частотой кадров до 45 000 кадров в секунду. Эти цифровые видеокамеры обеспечивают простой и точный метод определения частоты биений ресничек [8], а характер биений отдельных ресничек можно увидеть и проанализировать в замедленном темпе после записи [7, 9].

В течение многих лет считалось, что реснички мерцательного эпителия в своем движении проходят эффективный и восстановительный удары, во время последнего ресничка смещается назад и в сторону. Предполагается, что такой механизм движения стимулирует соседние реснички, создавая метахрональную волну. Используя замедленное воспроизведение высокоскоростных видеозаписей К. Ф. Лехтрек и соавт. [20] обнаружили, что движение эпидимальных ресничек происходит в одной и той же плоскости без классического бокового восстановления. Однако причина такого поведения ресничек до сих пор не имеет научного объяснения. Вероятность такого паттерна движения может быть обусловлена плотным расположе-

нием ресничек на единицу площади и небольшим по сравнению с длиной метахронной волны движущихся ресничек размером образца эпителия.

Однако стандартизация методик оценки функции ресничек и секрета слизистой оболочки с помощью данного подхода до настоящего времени отсутствует. Практически в каждой исследовательской группе модификация оборудования, программное обеспечение и методика оценки имеют свои отличия [21, 22]. Стандартом оценки ЧБР является подсчет биений ресничек за определенный временной промежуток или определенное количество кадров при замедленном воспроизведении видеоролика [23, 24]. По данным ряда авторов, для получения достоверного результата достаточно оценить 5 полных циклов биения ресничек [25]. Паттерн биения ресничек оценивают комплексно, учитывая амплитуду движения ресничек, степень сгибания ресничек при ударе, характер движения ресничек (ундуляция, мерцание, пульсация и др.), синхронность [26].

В последнее десятилетие для исследования МЦТ в ринологической практике разработаны программно-аппаратные комплексы на основе использования высокоскоростных (100 и более кадров в секунду) аналоговых или цифровых видеокамер, сопряженных с микроскопом и соответствующим программным обеспечением [5]. Дополнение подобных исследований методами компьютерного спектрального анализа цифровых видеофайлов на основе одномерного БПФ [27] позволило дать более полную характеристику работы реснитчатого аппарата и стало весьма перспективным при проведении экспериментальных исследований.

В последние годы внедрены автоматизированные методы обработки записей цифровых видеоизображений биения ресничек [28]. Эти методы позволяют анализировать оцифрованные ОИ записанного видеоизображения, что дает ряд преимуществ, включая простоту использования и быстроту получения результата.

В целях автоматизации длительного процесса подсчета ЧБР было создано несколько специализированных программ: Desinsoft-Bio 200, SAVA, «Азимут», ММС ММ и другие [29]. Принцип работы таких программ основан на оценке изменения яркости пикселя во времени с использованием быстрого преобразования Фурье [30].

Метод оптической когерентной томографии (ОКТ). Одно из последних современных достижений изучения двигательной функции ресничек представляет бесконтактный метод оптической когерентной томографии (ОКТ). Оптическая когерентная томография – новый метод визуализации для изучения эпителиальной субструктуры дыхательных путей с минимально инвазивным потенциалом in vivo [6, 7, 31]. Метод на основе интерферометра обе-

спечивает получение изображений поперечного сечения живых тканей с высокой разрешающей способностью. Он обладает преимуществами по сравнению с другими методами визуальной оценки живых бьющихся ресничек. При применении метода используется неионизирующий инфракрасный свет, который не оказывает негативного действия на эпителиальные клетки. Кроме того, ОКТ обладает минимально инвазивным потенциалом *in vivo*, поскольку лазерный источник может быть присоединен к оптоволоконному зонду малого форм-фактора, который вводится в верхние дыхательные пути [32].

В то же время эти методы имеют недостаток, связанный со сложностью одновременной визуализации размера и движения реснички, так как осевое разрешение большинства современных устройств ОКТ не может определить небольшие расстояния, пройденные ресничкой за время ее сложного движения, состоящего из эффективного и восстановительного ударов, которые могут охватывать расстояние всего в несколько микрон [33]. Важным усовершенствованием ОКТ для функциональной визуализации является доплеровская ОКТ (ДОКТ), которая позволяет исследователю получать томографические изображения с высоким разрешением и одновременно обнаруживать микродвижения [34]. ДОКТ обнаруживает фазовый сдвиг обратнорассеянного света, чтобы обеспечить чувствительность к скорости. Ранее сообщалось о клинической полезности ДОКТ в отношении обнаружения кровотока и вибрации тканей [35, 36]. Таким образом, ДОКТ может облегчить обнаружение микроскопического движения ресничек с более умеренным осевым разрешением. В настоящее время применение ДОКТ к образцам эпителиальной ткани дыхательных путей *in vitro* позволяет обнаружить движения и рассчитать ЧБР в клинических исследованиях.

Основные компоненты системы ДОКТ включают: поверхностно-излучающий лазер с вертикальным резонатором (VCSEL) с качающимся источником. Источник имеет центральную длину волны 1310 нм, ширину полосы 100 нм, среднюю мощность 26 мВт и частоту повторения 100 кГц. По сравнению с другими лазерными технологиями источники VCSEL имеют очень короткую длину резонатора, что приводит к увеличению диапазона изображения и повышению фазовой стабильности, а следовательно росту производительности методов с фазовым разрешением [37].

Одним из ограничений ДОКТ является то, что он не может обнаруживать движение поперек лазерного источника и соответственно, учитывая, что реснички двигаются по траектории, не лежащей в одной плоскости, полностью движение не может быть отслежено. Однако некоторыми исследователями было обнаружено, что фазы

эффективного и восстановительного удара происходят в одной и той же вертикальной плоскости [38]. В таком случае ДОКТ может идеально подходить для идентификации этого движения, о чем свидетельствует периодическое движение, обнаруженное на изображениях ДОКТ. Анализ доплеровской дисперсии потенциально может обнаруживать также поперечные компоненты паттерна биения ресничек [27]. Этот метод будет особенно полезен для исследований *in vivo*, чтобы позволить обнаружить все компоненты сложного ритма ресничек.

Неравномерное распределение подвижных ресничек вдоль поверхности слизистой оболочки дыхательных путей [39] может затруднить обнаружение движения ресничек с помощью ДОКТ. По данным фазово-контрастной микроскопии, некоторые области срезов трахеи *in vitro* имели небольшие участки неподвижных или медленно движущихся ресничек. Во время фазово-контрастной микроскопии образцы ткани просматривают в продольном направлении и анализируют реснички вдоль надрезанного края образца для расчета ЧБР. Остается неясным, вызваны ли области замедленного движения ресничек повреждением эпителиального слоя во время подготовки образца ткани *in vitro* или присутствуют *in vivo*. Сканирование ДОКТ выполняется в центре образцов ткани. Во время испытаний сканирования ДОКТ полученные В-сканы поперечного сечения могут содержать области медленно движущихся ресничек, которые дают низкочастотные пики в спектрах мощности, полученных из анализа Фурье.

Таким образом, рассмотренный выше метод визуализации ресничек дыхательного эпителия ДОКТ представляет современный метод анализа их структурно-функционального состояния, представленный в настоящее время различными модификациями используемой аппаратуры.

Заключение

Проведенный в статье анализ используемых в настоящее время методов исследования МЦТ и основных критериев его эффективности свидетельствует о многообразии технологий записи биений ресничек и обработки полученных результатов.

Большинство представленных в статье методов исследования направлены на определение ЧБР ресничек в качестве основного критерия эффективности МЦТ. Однако отсутствие возможности визуальной регистрации и выявления нарушения механизма биения при использовании этого критерия выдвигает необходимость усовершенствования методики исследования и разработки новых критериев оценки двигательной активности ресничек.

Большой интерес и наибольшую перспективность на современном этапе представляет группа

методов, основанных на регистрации двигательной активности ресничек на основе высокоскоростной видеозаписи. Это дает возможность не только определить частоту биения, но и получить детальную характеристику движения ресничек, а соответственно и его нарушения.

Важным моментом усовершенствования методов исследования активности ресничек служит автоматизация получения результата на базе разви-

тия математического и программного обеспечения.

Одним из последних достижений анализа движения ресничек служит метод ДОКТ с использованием лазерного источника излучения, который позволяет неинвазивно и бесконтактно оценить характер нарушения движения ресничек на уровне разных пространственно-плоскостных срезов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stannard W., Rutman A., Wallis C., O'Callaghan C. Central microtubular agenesis causing primary ciliary dyskinesia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:634-637. <https://doi.org/10.1164/rccm.200306-782OC>
2. Козлов В. С., Крамной А. И., Аверин А. А., Лукашевич Ю. А., Алексеев Д. С. Исследование двигательной активности цилиарного аппарата мерцательного эпителия полости носа in vitro. *Российская ринология*. 2005;3:30-33. Kozlov V. S., Kramnoy A. I., Averin A. A., Lukashevich Yu. A., Alekseev D. S. Study of the motor activity of the ciliary apparatus of the ciliated epithelium of the nose in vitro. *Russian Rhinology = Rossiyskaya Rinologiya*. 2005;3:30-33. (In Russ).
3. Рихельманн Г., Лопатин А. С. Мукоцилиарный транспорт: экспериментальная и клиническая оценка. *Российская ринология*. 1994;4:33-47. Richelmann G., Lopatin A. S. Mucociliary transport: experimental and clinical evaluation. *Russian Rhinology = Rossiyskaya Rinologiya*. 1994;4:33-47. (In Russ.)
4. Пискунов С. З., Пискунов Г. З., Разиньков С. П. Методика исследования функционального состояния слизистой оболочки полости носа. Методические рекомендации. М., 1983. Piskunov S. Z., Piskunov G. Z., Razinkov S. P. Methods for studying the functional state of the nasal mucosa. Methodical recommendations.-M., 1983. (In Russ.)
5. Пискунов С. З., Завьялов Ф. Н., Ерофеева Л. Н. Исследование мукоцилиарной транспортной системы слизистой оболочки носа у здоровых лиц. *Российская ринология*. 1995;3-4:60-62. Piskunov S. Z., Zavyalov F. N., Erofeeva L. N. Study of the mucociliary transport system of the nasal mucosa in healthy individuals. *Russian Rhinology = Rossiyskaya Rinologiya*. 1995;3-4:60-62. (In Russ)
6. Kaiser M. L., Rubinstein M., Vokes D.E. et al. Laryngeal epithelial thickness: a comparison between optical coherence tomography and histology. *Clin Otolaryngol*. 2009; 34:460-466.
7. Ridgway J. M., Su J., Wright R. et al. Optical Coherence Tomography of the Newborn Airway. *Annals of Otolaryngology & Rhinology*. 2008;117:327-334
8. Kempeneers C., Seaton C., Chilvers M.A. Variation of ciliary beat pattern in three different beating planes in healthy subjects. *Chest*. 2017;151(5):993-1001.
9. Алексеев Д. С., Попечителев Е. П. Методы исследования двигательной активности мукоцилиарного аппарата. *Известия южного федерального университета. Технические науки*. 2012;9(134):189-194. Alekseev D. S., Popenchitelev E. P. Methods for studying the motor activity of the mucociliary apparatus. Proceedings of the Southern Federal University. *Technical science = Izvestiya yuzhnogo federal'nogo universiteta. Tekhnicheskie nauki*. 2012; 9(134):189-194. (In Russ).
10. Lazarow F. B., Ahuja G. S., Chin Loy A. et al. Intraoperative long range optical coherence tomography as a novel method of imaging the pediatric upper airway before and after adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(1):63-70.
11. Ren H., Breke M. K., Ding Z. et al. Imaging and quantifying transverse flow velocity with the Doppler bandwidth in a phase-resolved functional optical coherence tomography. *Opt Lett*. 2002;27:409-411.
12. Smith C. M., Djakow J., Free R. C., Djakow P., Lonnen R., Williams G., Pohunek P., Hirst R.A., Easton A. J., Andrew P. W. et al. CiliaFA: A research tool for automated, high-throughput measurement of ciliary beat frequency using freely available software. 2012;1:14.
13. Dimova S., Maes F., Brewster M. E., Jorissen M., Noppe M., Augustijns P. High-speed digital imaging method for ciliary beat frequency measurement. *J. Pharm. Pharmacol*. 2010;57:521-526.
14. Quinn S. P., Zahid M. J., Durkin J. R., Francis R. J., Lo C. W., Chennubhotla S. C. Automated identification of abnormal respiratory ciliary motion in nasal biopsies. *Sci. Transl. Med*. 2015;7:299:124
15. Bottier M., Fernández M. P., Pelle G., Isabey D., Louis B., Grotberg J., Filoche M. A new index for characterizing micro-bead motion in a flow induced by ciliary beating: Part II, modeling. *PLoS Comput. Biol*. 2017;13.
16. Francis R. J., Chatterjee B., Loges N. T., Zentgraf H., Omran H., Lo C. W. Initiation and maturation of cilia-generated flow in newborn and postnatal mouse airway. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Molec. Physiol*. 2009;296:1067-1075.
17. Feriani L., Juenet M., Fowler C. J., Bruot N., Chioccioli M., Holland S. M., Bryant C. E., Cicuta P. Assessing the Collective Dynamics of Motile Cilia in Cultures of Human Airway Cells by Multiscale DDM. *Biophys. J*. 2017;113: 109-119.
18. Cerbino R., Trappe V. Differential Dynamic Microscopy: Probing Wave Vector Dependent Dynamics with a Microscope. *Phys. Rev. Lett*. 2008;100.
19. Кобылянский В. И. Сравнительный анализ некоторых подходов к исследованию и методов оценки мукоцилиарного клиренса (аналитический обзор). *РМЖ*. 2011;19(8):484-488. Kobilyansky V. I. Comparative analysis of some research approaches and methods for assessing mucociliary clearance (analytical review). *RMJ=RMZ*. 2011;19(8):484-488. (In Russ).

20. Lechtreck K. F., Delmotte P., Robinson M. L., Sanderson M. J., Witman G. B. Mutations in Hydin impair ciliary motility in mice. *J Cell Biol.* 2008;180:633-643. <https://doi.org/10.1083/jcb.200710162>
21. Leigh M. W., O'Callaghan C., Knowles M. R. The Challenges of Diagnosing Primary Ciliary Dyskinesia. *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8:434-437.
22. Shapiro A. J., Zariwala M. A., Ferkol T. et al. Diagnosis, Monitoring, and Treatment of Primary Ciliary Dyskinesia: PCD Foundation Consensus Recommendations Based on State of the Art Review. *Pediatric Pulmonology.* 2016;51:115-132.
23. Thomas B., Rutman A., O'Callaghan C. Disrupted ciliated epithelium shows slower ciliary beat frequency and increased dyskinesia. *Eur Respir J.* 2009;34:401-404.
24. Thomas B., Rutman A., Hirst R. A. et al Ciliary dysfunction and ultrastructural abnormalities are features of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:722-729.
25. Parker L. C., Stokes C. A., Sabroe I. Rhinoviral infection and asthma: the detection and management of rhinoviruses by airway epithelial cells. *Clin Exp Allergy.* 2014;44(1):20-28.
26. Лаберко Е. Л., Богомилский М. Р. Современные представления о регуляции мукоцилиарного клиренса (обзор литературы). *Вестник РГМУ.* 2015;1:60-64.
27. Laberko E. L., Bogomilsky M. R. Modern ideas about the regulation of mucociliary clearance (literature review). *Bulletin of the RSMU= Vestnik RGMU.* 2015;1:60-64. (In Russ)
28. Lee H. Y., Raphael P. D., Park J. et al. Noninvasive in vivo imaging reveals differences between tectorial membrane and basilar membrane traveling waves in the mouse cochlea. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(10):3128-3133.
29. Mahmood U., Ridgway J. M., Jackson R. et al. In Vivo Optical Coherence Tomography of the Nasal Mucosa. *Am J Rhinol.* 2006;20(2):155-159.
30. Puybareau E., Talbot H., Pelle G. et al. Automatic detection of beating cilia with frequencies estimations. *Cilia.* 2015;4(1):85.
31. Quinn S. P., Zahid M. J., Durkin J. R. et al. Automated identification of abnormal respiratory ciliary motion in nasal biopsies. *Sci Transl Med.* 2015;7(299):299-124.
32. Lin J. L., Yau A. Y., Boyd J. et al. Real-time subglottic stenosis imaging using optical coherence tomography in the rabbit. *JAMA Otolaryngology Head Neck Surgery.* 2013;139(5):502-509.
33. Lazarow F. B., Ahuja G. S., Chin Loy A. et al. Intraoperative long range optical coherence tomography as a novel method of imaging the pediatric upper airway before and after adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(1):63-70.
34. Sanderson M. J., Sleight M. A. Ciliary activity of cultured rabbit tracheal epithelium: beat pattern and metachrony. *Journal of Cell Science.* 1981;47:331-347.
35. Chen Z., Milner T. E., Dave D. et al. Optical Doppler tomographic imaging of fluid flow velocity in highly scattering media. *Opt Lett.* 1997;22:64-66.
36. Kennedy B. F., Wojtkowski M., Szkulmowski M. et al. Improved measurement of vibration amplitude in dynamic optical coherence elastography. *Biomedical Optics Express.* 2012;3(12):3138-3152.
37. Miura M., Hong Y. J., Yasuno Y. et al. Three-dimensional Vascular Imaging of Proliferative Diabetic Retinopathy by Doppler Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol.* 2014;159(3):528-538.
38. Jayaraman V., Jiang J., Potsaid B. et al. Design and performance of broadly tunable, narrow line-width, high repetition rate 1310nm VCSELs for swept source optical coherence tomography. *Proc SPIE.* 2012:82760D
39. Chilvers M. A., O'Callaghan C. Analysis of ciliary beat pattern and beat frequency using digital high speed imaging: comparison with the photomultiplier and photodiode methods. *Thorax.* 2000;55:314-317.
40. Burns J. A., Kim K. H., de Boer J. F. et al. Polarization-sensitive optical coherence tomography imaging of benign and malignant laryngeal lesions: an in vivo study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(1):91-99.

Информация об авторах

✉ **Шабалин Владимир Владимирович** – доктор биологических наук, старший научный сотрудник отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Россия, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); e-mail: vvshabalin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8168-2343>; eLibrary SPIN-код: 1078-7807; Scopus ID 57188959944

Захарова Галина Порфирьевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Россия, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); e-mail: GalinaZaharovaLOR@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4779-4058>; eLibrary SPIN: 1184-2498; Scopus ID 57188959944

Иванов Никита Игоревич – аспирант, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Россия, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д. 9); e-mail: N.ivanov@niilor.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0937-5370>; eLibrary SPIN: 5178-5987

Information about authors

✉ **Vladimir V. Shabalin** – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: vvshabalin@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8168-2343>; eLibrary SPIN-код: 1078-7807; Scopus ID 57188959944

Galina P. Zakharova – MD, Leading Researcher of the Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: GalinaZaharovaLOR@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4779-4058>; eLibrary SPIN: 1184-2498

Nikita I. Ivanov – Graduate Student, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: N.ivanov@niilor.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0937-5370>; eLibrary SPIN: 5178-5987