

УДК 616.2

НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИНОЛОГИЯ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© 2020 г. П. К. Яблонский^а, В. О. Полякова^а, А. О. Дробинцева^а, Ю. С. Крылова^а,
Е. Г. Соколович^а, И. М. Кветной^а, *

^аФГБУ “Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии”
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru

Поступила в редакцию 20.06.2019 г.

После доработки 04.08.2019 г.

Принята к публикации 08.09.2019 г.

Анализируются результаты многочисленных исследований, свидетельствующие о том, что современные представления о структурно-функциональной организации дыхательной системы не могут формироваться без учета огромного и важного вклада нейро-иммуно-эндокринных клеточно-молекулярных взаимосвязей, играющих ключевую роль в регуляции дыхательной функции, как в норме, так и при различной патологии. Дальнейшее развитие интегральных взглядов о молекулярной общности регуляторных систем, как на центральном, так и особенно на локальном уровнях, открывает новые широкие перспективы для углубления знаний о механизмах жизнедеятельности органов дыхания, а также для разработки эффективных методов персонализированной профилактики, диагностики и таргетного лечения заболеваний.

Ключевые слова: нейроиммуноэндокринология, дыхательная система, нейропептиды, бронхиальная астма, сигнальные молекулы, иммунокомпетентные клетки

DOI: 10.31857/S0301179820010087

В последние три десятилетия традиционные представления о механизмах поддержания гомеостаза организма претерпели революционные изменения. Выявление общего молекулярного “языка” для обмена сигнальной информацией между клетками, тканями и органами стерло привычные структурно-функциональные границы между тремя классическими регуляторными системами организма – нервной, эндокринной и иммунной. Все более актуальной и многообещающей проблемой современной биомедицины становится выяснение поликомпонентного и многоуровневого

механизма единой нейроиммуноэндокринной регуляции физиологических функций, которой принадлежит роль универсального дирижера всех процессов жизнедеятельности.

Многочисленные исследования убедительно свидетельствуют о том, что различные клетки, принадлежащие к нервной, иммунной или эндокринной системам, синтезируют идентичные сигнальные молекулы – пептидные гормоны, биогенные амины, производные полиненасыщенных жирных кислот, а также другие биологически активные вещества – медиаторы межклеточных взаимодействий.

ЭВОЛЮЦИЯ НАУЧНЫХ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ

Начало целенаправленным исследованиям в этом направлении положил английский патолог и гистологик Энтони Гай Эверсон Пирс (Anthony Guy Everson Pearse) в конце 60-х годов XX века, когда он впервые предположил наличие в организме специализированной высокоорганизованной клеточной системы, основной функциональной характеристикой которой является выработка пептидных гормонов и биогенных аминов.

Сокращения: АсБА – аспириновая бронхиальная астма; ДНИЭС – диффузная нейроиммуноэндокринная система (diffuse neuroimmunoendocrine system); ДНЭС – диффузная нейроэндокринная система (diffuse neuroendocrine system); МТ – мелатонин; НСЭ – нейронспецифическая энолаза; НЭК – одиночные нейроэндокринные клетки; НЭТ – нейроэпителлиальные тельца; ХГ – хорионический гонадотропин; ЦНС – центральная нервная система; APUD – amine precursor uptake and decarboxylation; ICAM-1 – внутриклеточная молекула адгезии (intracellular adhesion molecule); Ig – иммуноглобулин; IL – интерлейкин; LFA-1 – лейкоцитарный интегрин (leucocyte function associated 1); M1P-1α – воспалительный белок макрофагов; NCAM – нейрональная молекула адгезии; NO – оксид азота; PAF – тромбоцит-активирующий фактор; PGM – пептид-гистидин-метионин; TNF – фактора некроза опухоли; 5-HT – 5-гидрокситриптамин (серотонин).

Pearse показал, что во многих органах присутствуют эндокринные клетки, обладающие общей способностью поглощать предшественники моноаминов (5-гидрокситриптофан, L-дигидроксифенилаланин) и декарбоксилировать их с последующим образованием биогенных аминов и пептидных гормонов. Эта способность отражена в предложенном им для обозначения этой серии клеток термине *APUD* – английской аббревиатуре словосочетания “*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*” [33].

В настоящее время *APUD*-серия включает более 100 типов эндокринных клеток, локализованных в желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, мочеполовой системе, воздухоносном эпителии, пинеальной железе, щитовидной железе, надпочечниках, аденогипофизе и гипоталамусе, каротидном теле, коже, симпатических ганглиях, тимусе, плаценте, репродуктивной системе и других органах [36].

В середине 70-х годов XX столетия разработка радиоиммунологических методов и быстрое развитие иммуногистохимии привели к открытию совершенно неожиданного феномена: одни и те же биогенные амины и пептидные гормоны, ранее идентифицированные в эндокринных клетках, были обнаружены и в нейронах. Это открытие было отмечено Нобелевской премией. Американский биохимик Роже Гиймен (*R. Guillemin*) получая ее в 1977 году, так и назвал свою Нобелевскую лекцию: “Пептиды в мозге: новая эндокринология нейрона” [18].

Накопленные данные не укладывались в традиционную концепцию иерархии в двух главных регуляторных системах – нервной и эндокринной. Становилось все более очевидным, что механизм биологической регуляции основан на координированном функциональном взаимодействии между эндокринной и нервной (как центральной, так и периферической) системами, с общим типом восприятия и переноса информации на субклеточном, клеточном, тканевом и органном уровнях.

Многочисленные исследования по идентификации одних и тех же (или аналогичных) физиологически активных веществ, действующих в нервной системе как нейротрансмиттеры, а в эндокринной системе – как гормоны, позволили объединить клетки *APUD* – серии (апудоциты), аминергические и пептидергические нейроны в универсальную диффузную нейроэндокринную систему – ДНЭС (*diffuse neuroendocrine system – DNES*). Было показано, что локализованные практически во всех органах и продуцирующие биологически активные вещества, клетки ДНЭС играют роль регуляторов гомеостаза, действующих через эндокринные, нейрокринные и паракринные механизмы.

Позднее было установлено, что нервная и иммунная системы имеют тесные взаимосвязи, участвующие в регуляции системного гомеостаза посредством продукции и секреции идентичных регуляторных пептидов (пептидных гормонов, цитокинов, хемокинов, интегринов и других молекул). Исследования на изолированных клеточных системах подтвердили, что многие регуляторные пептиды и биогенные амины синтезируются нейронами и клетками глии головного мозга [1].

Помимо нейронов, источниками цитокинов и других сигнальных молекул являются иммунокомпетентные клетки (макрофаги, Т-лимфоциты, эозинофильные лейкоциты, мастоциты, дендритные клетки), как резидентные, так и мигрирующие в головной мозг при повреждении или воспалительных процессах.

Участие единых молекул в функционировании нервной, эндокринной и иммунной систем стимулировало на рубеже XX и XXI веков развитие новой области биомедицины – *нейроиммуноэндокринологии*, которая, главным образом, изучает общие функциональные взаимосвязи между вышеупомянутыми тремя регуляторными системами.

Необходимо особенно подчеркнуть тот факт, что нервные и иммунные клетки совместно с *APUD*-клетками представлены в большинстве висцеральных органов, где они продуцируют многочисленные пептиды и биогенные амины, идентичные таковым в мозге и центральных органах иммунной и эндокринной систем.

Тесные взаимосвязи между тремя регуляторными системами обеспечивают структурно-функциональное отличительное свойство – иммунная и нервная системы представлены в висцеральных органах посредством пептидергических и аминергических нейронов (нервных волокон), иммунокомпетентных клеток, продуцирующих различные пептидные молекулы, тогда как эндокринная система представлена в центральной нервной системе *APUD*-клетками (например, нейросекреторные клетки гипоталамуса).

Таким образом, очевидно, что клетки всех трех классических регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной) присутствуют в каждом органе, включая центральные органы регуляции гомеостаза (головной мозг, тимус, щитовидная железа и т.д.) [2].

Учитывая это важное обстоятельство, представляется возможным объединить нейроны, *APUD*-клетки и иммунокомпетентные клетки, продуцирующие общие сигнальные молекулы в единую функциональную систему и расширить понятие “диффузная нейроэндокринная система – ДНЭС” (*DNES*) до “диффузная нейроиммуноэндокринная система – ДНИЭС” (*diffuse neuroimmunoen-docrine system – DNIES*).

Нам представляется, что именно ДНИЭС является основной областью исследований нейроиммуноэндокринологии как новой научной биомедицинской дисциплины, интегрирующей знания о сигнальных механизмах регуляции гомеостаза.

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ КЛЕТОК ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Исторически, нейроэндокринные клетки в легких впервые были обнаружены в 1938 году Ф. Фейртером (*F. Feyrter*), который описал паракринные “светлые клетки”, в слизистой оболочке бронхов. Позднее, по мере развития *APUD*-концепции в этих клетках была обнаружена экспрессия различных гормонов и они были включены в ДНЭС.

ДНЭС бронхо-легочного аппарата представлена как одиночными нейроэндокринными клетками (НЭК), так и их скоплениями, названными нейроэпителиальными тельцами (НЭТ). Одиночные НЭК расположены в эпителии носа, верхних дыхательных путей и на всем протяжении бронхиального дерева, причем в большей степени в субсегментарных бронхах, чем в более крупных. Кроме того, они обнаруживаются и в мелких ветвях воздухоносных путей, но в терминальных бронхиолах и в ацинусах они очень редки. НЭТ, напротив, расположены только в слизистой оболочке внутрилегочных бронхов и в альвеолах [16]. Средняя концентрация НЭК в легком составляет приблизительно 1 НЭК на 2500 эпителиальных клеток.

НЭК имеют треугольную, трапециевидную или веретенообразную форму и лежат на базальной мембране. Цитоплазма НЭК выглядит менее электронно-плотной, чем окружающих клеток. У большинства клеток апикальная часть усыпана короткими микроворсинками, направленными в просвет бронха [34]. НЭК содержат немного цистерн гладкой эндоплазматической сети, большое количество свободных рибосом, митохондрии, хорошо развитый пластинчатый комплекс (аппарат Гольджи). Характерным признаком НЭК является присутствие в их цитоплазме многочисленных секреторных гранул диаметром 80–170 нм. Гранулы содержат электронно-плотную сердцевину, окружены светлым ободком и мембраной [8].

В легких плодов человека обнаружены 3 типа НЭК, которые отличаются строением секреторных гранул.

Клетки 1 типа обнаруживаются во всех отделах бронхиального дерева и встречаются чаще всего. Они содержат малое количество секреторных гранул диаметром около 110 нм. Некоторые из гранул имеют круглую сердцевину различной

электронной плотности и окружены узким светлым ободком и мембраной, другие напоминают пузырчатые гранулы и содержат небольшую эксцентрично расположенную сердцевину. Клетки 2 типа обнаруживаются в бронхах разного диаметра. Они содержат округлые гранулы диаметром около 130 нм, которые имеют тонкий светлый ободок вокруг умеренно плотной сердцевины. Клетки 3 типа встречаются реже и только в крупных бронхах. Они характеризуются круглыми гранулами диаметром около 180 нм с гомогенной электронно-плотной сердцевиной, окруженной мембраной [39].

Описанные типы НЭК не обнаруживаются у взрослых людей, у которых НЭК содержат гранулы диаметром около 120 нм, напоминающие гранулы клеток 2 типа [3].

НЭК так же, как и одиночные НЭК, лежат на базальной мембране, но занимают всю толщу эпителиального пласта и несколько выступают в просвет дыхательных путей. Боковые и апикальные поверхности НЭТ покрыты более мелкими клетками кубической формы. Клетки НЭТ содержат типичные для апудоцитов цитоплазматические секреторные гранулы [7].

Описана иннервация НЭТ. Нервные волокна входят в НЭТ из субэпителиальных сплетений, в НЭТ они разветвляются образуя свободные нервные окончания, и не доходят до просвета бронхов. Нервные волокна находятся также под тельцем или заканчиваются между окружающими его эпителиальными клетками. Обнаружены синаптические контакты аксонов с клетками НЭТ [12].

Показано, что к НЭТ подходят афферентные и эфферентные нервные окончания холинергических, адренергических и пептидергических нервных волокон. Наличие эфферентных и афферентных нервных окончаний в составе НЭТ и в их ближайшем окружении может свидетельствовать о возможности модулирования активности НЭТ со стороны ЦНС [31].

Известно, что пептидергические нервные волокна экспрессируют такие нейропептиды, как *SP*, *VIP*, *CGRP*, *НСЭ* и другие. Кроме того, показано, что одним из нейромедиаторов в этих нервных волокнах является *NO*. Нервные окончания, содержащие *NO*-синтазу, проникают между клетками НЭТ. Клетки НЭТ находятся рядом с лежащими под базальной мембраной капиллярами и отграничены от них тонкими коллагеновыми волокнами. В этой области цитоплазма эндотелиальных клеток истончена и содержит многочисленные фенестры, базальная мембрана эндотелия прерывается [32].

Специфическими маркерами НЭК дыхательной системы являются нейронспецифическая энолаза (*НСЭ*), *CgA*, секретогранины I и II, синаптофизин,

продукт протеинового гена 9.5 (*PGP9.5*), нейрональная молекула адгезии (*NCAM*), протеин *S-100* [5].

В нервной ткани появление НСЭ совпадает с началом формирования синаптических контактов, в связи с чем можно предположить аналогичную функцию НСЭ и в НЭК респираторного тракта. *CgA*, секретогранины I и II и их протеолитические фрагменты появляются в НЭК во время внутриклеточного транспорта и хранятся в секреторных гранулах до освобождения после соответствующей стимуляции. Полагают, что эти молекулы — гликопротеины являются предшественниками для биологически активных нейропептидов [32].

Синаптофизин, интегральный мембранный гликопротеин, служит иммуно-цитохимическим маркером дифференцировки нейроэндокринных клеток, поскольку присутствует не только в НЭК здорового легкого, но и в нейроэндокринных опухолях с различной степенью дифференцировки (от доброкачественных до низкодифференцированных, агрессивных и быстро метастазирующих карцином).

PGP 9.5 был обнаружен в цитоплазме НЭТ и НЭК респираторного эпителия. Протеин *S-100* обнаруживается как в ядре, так и в цитоплазме одиночных НЭК. Экспрессия *NCAM* в НЭТ определяется в различные периоды онтогенеза легких у человека. Полагают, что *NCAM* важна для образования контактов между клетками НЭТ и нервами для обеспечения как межклеточного взаимодействия, так и для связи ДНЭС с ЦНС [11].

Также имеются исследования, в которых показана экспрессия в НЭТ и НЭК таких гормонов, как 5-гидрокситриптамин (*5-HT*, серотонин), мелатонин (*MT*), бомбезин.

РЕЗИДЕНТНЫЕ ИММУННЫЕ КЛЕТКИ БРОНХО-ЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЫ

Альвеолярные макрофаги составляют 80–90% всех клеток бронхоальвеолярной жидкости. Нейтрофильные лейкоциты составляют 2–3% от общего числа всех клеток бронхо-легочной системы. Макрофаги относятся к антигенпрезентирующим клеткам, способным взаимодействовать с Т-лимфоцитами. Макрофаги легкого активно участвуют и в формировании специфического иммунитета путем синтеза цитокинов и медиаторов, играющих роль регуляторов иммунного ответа [28]. Указанные вещества индуцируют пролиферацию, дифференциацию и эффекторную функцию лимфоцитов. При этом преобладает влияние, позволяющее избежать неконтролируемого роста реакции воспаления. Другая важная функция макрофагов заключается в презентации антигенов. Антигены после процессинга в макрофагах вместе с антигенами классов I/II комплекса гистосовместимости через Т-клеточные рецепторы презентуются на

CD4⁺-Т-лимфоцитах. Это приводит к активации *CD4⁺*-Т-лимфоцитов. Они начинают продуцировать цитокины, взаимодействуют с В-лимфоцитами, что, в конечном счете, завершается синтезом специфических антител [27].

Кроме альвеолярных макрофагов в легком присутствуют макрофаги, находящиеся в дыхательных путях, тканевые макрофаги, внутрисосудистые и плевральные. Макрофаги дыхательных путей фагоцитируют возбудители, попавшие туда с воздухом. В сочетании с мукоцилиарным защитным механизмом, они составляют важнейший защитный барьер [19].

Тканевые макрофаги находятся в интерстициальном пространстве. Их количество приблизительно соответствует числу альвеолярных макрофагов. Легочные внутрисосудистые макрофаги — зрелые тканевые макрофаги, проникшие в легочный кровоток. Они экспрессируют лейкоцитарный интегрин *LFA-1* (*leucocyte function associated 1*), который способен связываться с эндотелиальной молекулой адгезии *ICAM-1* (*intracellular adhesion molecule*) [29]. Внутрисосудистые макрофаги фагоцитируют микроорганизмы, проникшие в сосудистое русло легких. Плевральные макрофаги находятся в анаэробных условиях и напоминают перитонеальные, но они изучены значительно меньше, чем другие виды макрофагов.

Таким образом, альвеолярные макрофаги обеспечивают первую линию защиты организма от внедрения чужеродных микроорганизмов благодаря их способности фагоцитировать, рекрутировать и активировать другие клетки, а также поддерживать и восстанавливать паренхиму легких. На всех этих этапах на функциональное состояние альвеолярных макрофагов оказывают свое модулирующее влияние регуляторные пептиды, синтезируемые в эндокринных клетках легких, обеспечивая регуляцию *in situ*.

ОСНОВНЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ/ГОРМОНЫ, ПРОДУЦИРУЕМЫЕ В ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЕ

Функционирование НЭК и НЭТ в дыхательной системе связано с выделением ими различных биогенных аминов и регуляторных пептидов (табл. 1). Выделяемые гормоны, с одной стороны, могут поступать в межклеточное пространство и взаимодействовать с окружающими эпителиальными клетками, фибробластами, эндотелиальными, гладкомышечными клетками и нервными окончаниями, и тогда они действуют локально паракринным или нейрокринным путем в качестве нейротрансмиттеров и/или нейромодуляторов [22].

С другой стороны, гормоны могут поступать в кровеносное русло через бронхиальные и легочные капилляры, действуя эндокринным путем как циркулирующие гормоны на клетки – мишени в различных органах. Следует отметить, что в секреторных гранулах НЭК содержится, как правило, несколько биогенных аминов и пептидов, поэтому при соответствующей стимуляции НЭК происходит одновременное выделение нескольких гормонов путем экзоцитоза, что реализуется в их разностороннем влиянии на многие физиологические процессы в организме [6].

Функционирование НЭК в органах дыхания можно условно разделить на три периода: пренатальный, в течение которого основная роль НЭК сводится к регуляции морфогенеза легких и к поддержанию активной вазоконстрикции легочных сосудов в условиях относительной гипоксии плода; ранний постнатальный период, когда происходит быстрая вазодилатация сосудов легких в условиях их аэрации; последующие периоды жизни человека, когда НЭК активно участвуют в механизмах регуляции дыхательной функции [9].

Начиная с внутриутробного периода, продуцируемые НЭК пептидные гормоны и биогенные амины оказывают трофическое влияние на соседние эпителиальные клетки, осуществляют осморегуляцию, регулируют кальциевый гомеостаз в клетках, контролируют бронхиальный и сосудистый тонус, модулируют иммунный ответ, а также обеспечивают регуляцию деятельности других жизненно важных органов и систем организма [23].

Преимущественная локализация НЭК и НЭТ в местах бифуркаций трахеи и бронхов, бронхоальвеолярных соединений, наличие на этих клетках большого количества микроворсинок, выступающих в просвет дыхательных путей, доказывает их роль в качестве хеморецепторов, реагирующих на содержание газов во вдыхаемом воздухе.

Исследования показали, что на мембране НЭК существует рецептор – *NADPH*-оксидаза, чувствительный к низкому содержанию O_2 в воздухе. При снижении O_2 до критического уровня падает образование с помощью этого фермента реактивных радикалов кислорода, что ведет к закрытию вольтаж-чувствительных калиевых каналов, уменьшению выхода калия из клеток и деполаризации клеточной мембраны НЭТ [15]. Это, в свою очередь, способствует открытию кальциевых каналов, увеличению потока кальция в клетку и высвобождению биологически активных веществ, в первую очередь, *5-HT* из секреторных гранул НЭК.

Поскольку *5-HT* обладает констрикторным действием как на артерии, так и на вены, происходит рефлекторная вазоконстрикция и шунтирование крови из бедно вентилируемую и оксигенированную область легких. С другой

стороны, гормоны, секретируемые НЭК под влиянием гипоксии, стимулируют бронходилатацию, что улучшает вентиляцию легких. Таким образом, клетки НЭК посредством вырабатываемых ими гормонов, выполняют роль внутрилегочной рецепторной системы, которая приспособливает кровоток к вентиляции [30].

Многие гормоны, продуцируемые НЭК, оказывают различное влияние на сосудистый и бронхиальный тонус, что обеспечивает адекватное функциональное состояние бронхолегочного аппарата в разнообразных условиях окружающей среды. Так, если секреция вазоконстриктора легочных сосудов *5-HT* стимулируется в условиях вентиляционной гипоксии, то в условиях нормоксии происходит тоническая секреция пептида, связанного с *CGRP*. Последний является вазодилатором, что обеспечивает нормальное кровообращение в легких в физиологических условиях. При развитии гипоксии его секреция в НЭК уменьшается, что ведет к сокращению сосудов легких, сходному с таковым при секреции *5-HT*.

Состояние кровообращения в легких во многом определяет функционирование всей дыхательной системы, поэтому многие гормоны, синтезируемые НЭК, в той или иной степени оказывают влияние на сосудистый тонус. В последние годы увеличилось количество сведений об участии МТ в регуляции тонуса сосудов.

Показано, что МТ индуцирует дозозависимую релаксацию легочных артерий и вен, причем его влияние выражено в большей степени на гладкую мускулатуру артериальных сосудов. Экспериментальные исследования выявили сосудорасширяющее действие МТ на изолированную аорту и базиллярную артерию у кроликов и крыс, причем этот эффект в одних случаях связывают с увеличением в клетках уровня *cGMP*, в других – с ингибированием кальциевых каналов или с влиянием МТ на окончания периваскулярных нервов [20].

По отношению к коронарным сосудам МТ, напротив, вызывает их обратимое дозозависимое сокращение. Различное влияние МТ на сосуды, по-видимому, обусловлено воздействием гормона на разные субтипы рецепторов гладкомышечных клеток. Так, активация МТ рецепторов может индуцировать релаксацию сосудов, тогда как его влияние на другой субтип рецепторов – М-1 вызывает вазоконстрикцию.

ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИИ ЛЕГОЧНЫХ ГОРМОНОВ

Одной из важнейших функций легочных гормонов является иммуномодулирующая. Известно, что выделяемые НЭК регуляторные пептиды оказывают прежде всего прямое влияние на иммунокомпетентные клетки, поскольку на лимфоцитах

Таблица 1. Сигнальные молекулы/гормоны, продуцируемые НЭК и НЭТ легких

Гормоны	Преимущественная локализация в дыхательной системе	Физиологическое действие
SP и тахикинины	Эпителий на всем протяжении бронхиального дерева, альвеолы, стенки легочных артерий и вен, узловые ганглии парасимпатической нервной системы, нервные волокна гладких мышц трахеобронхиального дерева	Бронхоконстрикция (при малых дозах) бронходилатация (при высоких дозах). Индукция отека бронхиальной стенки за счет усиления микрососудистой проницаемости. Увеличение дегрануляции тучных клеток. Стимуляция секреции слизи в дыхательных путях. Усиление ответа нейтрофилов и эозинофилов в ответ на хемотаксические агенты
NPY	Кровеносные сосуды, симпатические нервные волокна гладких мышц трахеобронхиального дерева, нервные волокна гладкой мускулатуры бронхиального дерева, бронхиальные и легочные сосуды, подслизистые железы, нервные ганглии дыхательных путей	Регуляция тонуса легочных и бронхиальных сосудов. Вазодилатация. Бронходилятация
VIP	Слизистая оболочка носа, верхних дыхательных путей. Нервные волокна и ганглии по задней стенке трахеи, гладкая мускулатура бронхов и бронхиальных сосудов, подслизистые железы, адвентиция легочных сосудов, особенно артерии среднего калибра.	Бронходилатация (регуляция калибра крупных бронхов в большей степени, чем мелких). Вазодилатация (влияние на сосуды легких и большого круга кровообращения). Регуляция секреции жидкости в дыхательных путях. Ингибирование секреции гликопротеина в трахее. Стимуляция секреции слизи подслизистыми железами (субмукозными железистыми клетками)
BOM	Эпителий бронхов и бронхиол	Системное влияние на метаболизм и рост клеток
CGRP	Бронхиальный и альвеолярный эпителий, нервные окончания бронхов	Вазодилатация. Бронхоконстрикция
Кальцитонин	Периферические бронхи и бронхиолы	Регуляция обмена кальция
Галанин	Нервные волокна бронхиального дерева	Нейромодулирующее действие (уменьшение влияния парасимпатической нервной системы)
ССК	Дистальные отделы бронхиального дерева	Влияние на бронхиальный и сосудистый тонус
ST	Эндотелий бронхов и бронхиол	Универсальный ингибитор синтеза белка в клетках
ET-1	Эндотелий сосудов легких	Вазоконстрикция, бронхоконстрикция
Хорионический гонадотропин	Бронхиальный и альвеолярный эпителий	Иммуномодулирующее действие, стимуляция
5-НТ	Дистальные отделы бронхиального дерева	Нейромедиаторное действие, бронхо- и вазоконстрикция

Таблица 1. Окончание

Гормоны	Преимущественная локализация в дыхательной системе	Физиологическое действие
Дофамин	Дистальные отделы бронхиального дерева	Усиление секреции бронхиальных желез, влияние на трансэпидермальное движение воды и электролитов, бронходилатация, уменьшение повышенной проницаемости легочных сосудов, нейромедиаторное действие
МТ	Дистальные отделы бронхиального дерева	Антиоксидантное действие, ингибирование экспрессии NOS в легких, иммуномодулирующее действие, синхронизация биоритмов, регуляция пролиферации клеток и усиление репаративных процессов в бронхиальном эпителии, регуляция гемостаза

и макрофагах обнаружены рецепторы к соматостатину, *SP*, опиоидным пептидам, *VIP*, вазопрессину и другим нейропептидам. Кроме того, пептиды НЭК способны оказывать опосредованное влияние на иммунный ответ, воздействуя на другие клетки, участвующие в иммунных реакциях.

Показано, что *SP* стимулирует фагоцитоз, пролиферацию лимфоцитов, митогенный ответ, вызывает дегрануляцию тучных клеток, а также может активировать действие таких медиаторов как брадикинин, простагландин E_1 , играющий существенную роль в формировании аллергических реакций. Кроме того, *SP* усиливает сосудистую проницаемость, что способствует накоплению лейкоцитов в тканях с усилением выраженности местного иммунного ответа [14]. Среди разнообразных иммуномодулирующих эффектов *SP* выделяют ее прямое влияние на адгезию Т-лимфоцитов к эндотелию сосудов.

Стимулирующее влияние на некоторые звенья иммунитета оказывает и бомбезин, который усиливает миграцию лимфоцитов. Холецистокинин стимулирует тимус-зависимый иммунный ответ и фагоцитарную активность нейтрофилов. Иммуномодулирующим действием обладает *VIP*, который оказывает выраженное иммуносупрессивное влияние на Т-клетки, ингибирует лимфобластную миграцию и митогенный ответ. Показано, что *VIP* ингибирует образование *IFN* γ и *IL-2* лимфоцитами, стимулированными митогеном. Кроме того, *VIP* способствует образованию *IgA* В-клетками, участвуя таким образом в иммунитете слизи [25]. Соматостатин и *5-HT* ингибируют пролиферацию лимфоцитов. *5-HT*, кроме того, ингибирует и антителообразование. Показано влияние МТ на клеточно-опосредованное и гуморальное звенья иммунитета. В том числе установлена экспрессия G-протеин-связанных рецепторов к МТ на клеточной мембране Т-хелперов. МТ, связываясь с этими рецептора-

ми, стимулирует освобождение *IFN* γ , *IL-2*, а также опиоидных цитокинов. Кроме того, МТ увеличивает продукцию *IL-1*, *IL-6*, *IL-12* моноцитами, повышает активность плазматических клеток, усиливает антителообразование.

Хорионический гонадотропин (ХГ) также оказывает иммунорегуляторное действие. ХГ в культуре лимфоидных клеток угнетает реакцию бласттрансформации в ответ на любые митогены. ХГ способен угнетать не только митоген-индуцированный пролиферативный ответ Т- и В-лимфоцитов, но и формирование антителообразующих клеток. ХГ также подавляет поликлональный синтез *IgA*, *IgM*, *IgG*, угнетает пролиферацию макрофагов и вызываемый ими фагоцитоз. Механизм иммуносупрессорного действия ХГ заключается в активации им Т-лимфоцитов – супрессоров. ХГ может выступать и в роли активатора иммунной системы, усиливая спонтанный и митоген-индуцированный синтез иммуноглобулинов лимфоцитами и стимулируя в культуре селезеночных клеток формирование антителообразующих клеток к тимус-зависимому антигену [41].

НЕЙРОПЕПТИДЫ И АЛЬВЕОЛЯРНЫЕ МАКРОФАГИ

Примером баланса различных влияний гормонов на иммунокомпетентные клетки может служить воздействие нейропептидов на функцию альвеолярных макрофагов.

Когда патогенный микроорганизм преодолевает эпителиальный барьер, в субэпителиальной соединительной ткани он встречается с макрофагом. При этом макрофаг экспрессирует на клеточной поверхности высокоаффинные рецепторы, узнающие липополисахариды, секретлируемые грамотрицательными бактериями. Взаимодействие микроорганизма с макрофагом имеет несколько

Таблица 2. Влияние регуляторных пептидов на функцию альвеолярных макрофагов

Пептидные гормоны	Влияние на альвеолярные макрофаги
CGRP	Дозозависимая супрессия синтеза ДНК, индуцированного колониестимулирующим фактором гранулоцитарных макрофагов (GM-CSF)
SP	Увеличение продукции реактивных радикалов кислорода. Индукция продукции супероксидного аниона альвеолярными макрофагами у больных саркоидозом и курильщиков
VIP	Ингибирование образования супероксидного аниона. Ингибирование фагоцитоза и хемотаксиса

последствий. Во-первых, микроорганизм захватывается, уничтожается и переваривается внутри макрофага. Механизм внутриклеточной микробицидности альвеолярных макрофагов отличается более широким спектром по сравнению с моноцитами крови и другими тканевыми макрофагами [4].

В различных ситуациях они могут использоваться как кислородзависимые (продукция супероксидного аниона и реактивных радикалов кислорода), так и кислород-независимые механизмы, включая продукцию бактерицидных катионов белков.

Следующим этапом взаимодействия микроорганизмов с рецепторами макрофагов является индукция продукции и секреции провоспалительных и бактерицидных медиаторов, молекул хемоаттрактантов, которыми являются *IL-1*, *IL-2*, *IL-6*, *IL-8*, *NO*, *TNF- α* , воспалительный белок макрофагов (*MIP-1 α*); супероксидные анионы, протеолитические ферменты, биоактивные метаболиты арахидоновой кислоты (простагландины, тромбоксаны, лейкотриены), линолевая кислота, тромбоцит-активирующий фактор (*PAF*) и другие.

Они оказывают бактерицидное действие, участвуют в рекрутировании воспалительных клеток в альвеолы легких, обеспечивая таким образом развитие раннего воспалительного ответа на инфекцию. Кроме того, захват и переработка макрофагами возбудителя является первой фазой индукции специфического иммунного ответа на его антигены [24].

Макрофаги относятся к антигенпрезентирующим клеткам, способным взаимодействовать с Т-лимфоцитами. Известно, что альвеолярные макрофаги являются слабыми стимуляторами Т-лимфоцитов. Обычно они оказывают супрессирующее воздействие на индуцированный антигеном пролиферативный ответ этих клеток. Кроме того, альвеолярные макрофаги подавляют антигенпрезентирующую активность дендритных клеток паренхимы легких с помощью *TNF- α* и *NO*. Установлено также супрессирующее действие альвеолярных макрофагов на продукцию *IgE* в легких, а

также *IgM* и *IgG* В-лимфоцитами в присутствии В-клеточных митогенов [38].

Таким образом, альвеолярные макрофаги обеспечивают первую линию защиты организма от внедрения чужеродных микроорганизмов благодаря их способности фагоцитировать, убивать микробы, рекрутировать и активировать другие клетки, а также поддерживать и восстанавливать паренхиму легких. На всех этих этапах на функциональное состояние альвеолярных макрофагов оказывают свое модулирующее влияние регуляторные пептиды, синтезируемые в НЭК легких, обеспечивая регуляцию этих гормонов *in situ* (табл. 2).

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА КАК НЕЙРОИММУНОЭНДОКРИННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Нарушение структуры и функции НЭК проявляется в различных патологических состояниях, в основе патогенеза которых лежит нарушение синтеза и метаболизма тех гормонов, которые вырабатываются и депонируются НЭК.

Примером подобной патологии дыхательной системы может являться бронхиальная астма, при которой нарушается продукция *5-HT* и МТ. В основе аспириновой бронхиальной астмы (АсБА) лежит дефект мембрано-рецепторного аппарата МТ-продуцирующих клеток, в результате чего снижается захват ими *5-HT* и продукция МТ. Следствием этого является парадоксальная реакция на мслатонин и его метаболит – N-ацетил-5-метоксикинуренамин, имеющий сходную химическую структуру и обладающий теми же свойствами, что ацетилсалициловая кислота [21].

Синтезируясь в различных органах, МТ поступает в кровеносное русло, где образует специфические конформационные связи с гемоглобином и переносится во все органы и ткани, обеспечивая тем самым регуляцию работы каждого органа и координацию внутриклеточных и межклеточных процессов. Снижение у больных АсБА базисной продукции МТ и нарушение рецепции клеток к МТ приводит к развитию патологических изменений на органном и системном уровнях.

При этом у больных АсБА задолго до развития астматического синдрома нарушается деятельность практически всех функциональных систем организма (нервной, эндокринной, иммунной, гепато-билиарной, сердечно-сосудистой, кровеносной систем и системы гемостаза), что в значительной мере определяет особую тяжесть заболевания, его быстрое прогрессирование и формирование зависимости от глюкокортикоидных гормонов. Кроме того, следствием низкой продукции МТ у больных АсБА является усиление процессов перекисидации липидов и избыточное образование реактивных радикалов кислорода, отмена ингибирующего влияния МТ на активность 5-липоксигеназы, *NO*-синтазы и агрегацию тромбоцитов, в результате чего происходит активация этих клеток, увеличивается продукция лейкотриенов и *NO* [26].

Снижение продукции 5-*HT* и МТ, осуществляющих воздухораспределительную функцию в дистальных отделах бронхиального дерева и местную регуляцию транспорта жидкости и электролитов в легочной ткани, ведет также к нарушению местной адекватной регуляции водно-электролитного обмена.

Следствием всех этих процессов является нарушение микроциркуляции в легких и развитие бронхообструктивного синдрома даже у тех больных, которые не принимают аспирин и другие нестероидные противовоспалительные средства. Снижение базисной продукции МТ ведет также к недостаточному образованию его метаболита — эндогенной ацетилсалициловой кислоты, что, в свою очередь, лежит в основе повышенной к ней чувствительности МТ-продуцирующих клеток, и, в частности, тромбоцитов. В результате минимальные дозы аспирина подавляют активность циклооксигеназы-1, что ведет к шунтированию уже нарушенного метаболизма арахидоновой кислоты в сторону большего образования лейкотриенов и развитию тяжелых астматических состояний у больных АсБА.

В то же время у больных бронхиальной астмой без непереносимости аспирина (НБА) отмечен высокий уровень свободного и тромбоцитарного 5-*HT* в плазме крови и повышенная продукция МТ. Выявлено также участие в патогенезе бронхиальной астмы ряда нейропептидов (*VIP*, пептид-гистидин-метионина (*PGM*), *END-β*).

Известно, что *VIP* и *PGM* оказывают ингибирующее влияние на бронхоспастическую реакцию, вызванную стимуляцией парасимпатической нервной системы. При бронхиальной астме большинство клеток воспаления, присутствующих в дыхательных путях (тучные клетки, макрофаги, эозинофилы и нейтрофилы), освобождают различные пептидазы, разрушающие *VIP* и *PGM*, что ведет к потере их влияния на гладкую мускулатуру бронхов

и к усилению холинэргической бронхоконстрикции, что, в свою очередь, способствует развитию гипер-реактивности бронхов при бронхиальной астме [45].

НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ КЛЕТКИ И ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Практически все заболевания легких сопровождаются в той или иной степени развитием хронической гипоксии. Установлено, что именно НЭТ вовлечены в реакцию легких на хроническую гипоксию и развитие, как следствие этого, легочной гипертензии. Хроническая гипоксия вызывает НЭТ, увеличение их количества, высвобождение 5-*HT* из НЭК и гипертрофию гладкой мускулатуры легочных сосудов [17]. Вследствие этого происходит ремоделирование сосудов легких и развитие гипертрофии правого желудочка.

Аналогичные изменения в легких наблюдаются и при гиперкапнии, воздействии никотина и различных канцерогенов. Последние усиливают экспрессию α -7 субъединицы никотинового холинэргического рецептора на эпителиальных клетках респираторного тракта, периваскулярных, перибронхиальных и альвеолярных клетках II типа, альвеолярных макрофагах и НЭК легких. Взаимодействие никотина с этими рецепторами ведет к изменениям НЭК, а также к усилению экспрессии коллагена, вазо- и бронхомоторного тонуса, к индукции митогенного влияния [44].

Ремоделирование эпителия воздухопроводящих путей является характерной чертой хронических повреждающих воздействий на легкие и ассоциируется с высоким риском развития рака легких [13]. НЭК и НЭТ легких играют в этих процессах центральную роль, поскольку регулируют обновление эпителиального слоя, выделяя паракринные гормональные регуляторные факторы, такие как бомбезин, функционирующий как мощный митоген и участвующий в процессе разветвления бронхиального дерева, а также *CGRP*. Показано, что эти пептиды способны стимулировать фиброгенез, что ведет к развитию фиброзированию легочной ткани при большинстве заболеваний легких [37].

Проведенные исследования поведения НЭК легких при многих заболеваниях (бронхиальная астма, пневмония, хронический бронхит и эмфизема, бронхоэктатическая болезнь, кистозный фиброз легких и эозинофильная гранулема) показали увеличение числа НЭК по сравнению с легкими здоровых людей. Процесс гиперплазии НЭК проходит несколько этапов. В начале обнаруживаются прерванные ряды клеток, прилежащие к базальной мембране. В последующем происходит образование нодулярных агрегатов, в которых клетки группируются в пределах эпителиального слоя [10].

Эти изменения возникают, как правило, при более продолжительном течении заболевания. Следующим этапом являются опухолеподобные разрастания НЭК, которые вызывают гораздо большие повреждения, чем нодулярные агрегаты, поскольку теряют взаимосвязь с эпителием дыхательных путей, проникая через базальную мембрану в подлежащие ткани и формируя фиброзную строму [40].

При этом происходит изменение фенотипа НЭК. Так, на ранних стадиях преобладает экспрессия кальцитонина в отличие от легкого здорового человека, где преобладает выработка бомбезина. Это может вести к гиперкальцитонинемии и гиперкальцитонинурии, которые постоянно выявляются у пациентов с воспалительными заболеваниями легких [43].

Кроме того, когда увеличивается образование нодулярных агрегатов, НЭК начинают секретировать вещества, не свойственные НЭК здорового человека. Наиболее часто синтезируется *АСТН*, а также *END-β*, соматостатин, *VIP*, *СТН*, субъединицы человеческого хорионического гонадотропина. Такие же вещества были продемонстрированы и в опухолевидных образованиях НЭК. Повышенный уровень *АСТН* в сыворотке крови обнаруживался у пациентов с воспалительными заболеваниями легких, такими как туберкулез, хронический бронхит, эмфизема и абсцесс легких. Высокий молекулярный вес *АСТН*, а также отсутствие реакции на антагонисты его синтеза подтверждают нейроэндокринный источник его образования при этих заболеваниях [42].

Однако не все заболевания легких сопровождаются гиперплазией нейроэндокринных клеток. Так, в частности, при диффузном фиброзировании легких, при идиопатическом фиброзирующем альвеолите или асбестозе, количество НЭК остается в пределах нормы или даже уменьшено. По-видимому, гиперплазия НЭК наблюдается в случаях, когда фиброзирование легочной ткани является следствием тех заболеваний, в патогенезе которых имеет место воспаление или активная регенерация [35]. При этом происходит ускоренная дифференциация недифференцированных эпителиальных клеток, являющихся предшественниками НЭК, под влиянием бомбезина, секретируемого НЭТ.

Описанные факты свидетельствуют о том, что при оценке функционального состояния легких в условиях патологии следует учитывать прямое или опосредованное влияние гормонов, продуцируемых НЭК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработка новых технологий в области биологии привела к тому, что медицинская наука пе-

решла на уровень исследований межмолекулярных взаимодействий. Исторически и методологически возникла необходимость в изучении причин возникновения и механизмов развития заболеваний человека, разработке адекватных методов диагностики, лечения и профилактики заболеваний, осуществляемых на молекулярном и клеточном уровнях. Все это в полной мере относится к физиологии и патологии дыхательной системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Кветной И.М., Южаков В.В.* Диффузная эндокринная система. Руководство по гистологии Т. 2. СПб, Спецлит., 2001. С. 509–541.
2. *Пальцев М.А., Кветной, И.М.* Руководство по нейроиммуноэндокринологии. 2008. М.: Медицина; издание 2-е, испр., расшир. и доп. 512 с.
3. *Barkauskas C.E., Cronce M.J., Rackley C.R. et al.* Type 2 alveolar cells are stem cells in adult lung // *J. Clin. Invest.* 2013. V. 123. P. 3025–3026.
4. *Bose Dasgupta S., Pieters J.* Macrophage-microbe interaction: lessons learned from the pathogen *Mycobacterium tuberculosis* // *Semin. Immunopathol.* 2018. V. 40(6). P. 577–591.
5. *Brouns I., Oztay F., Pintelon I. et al.* Neurochemical pattern of the complex innervation of neuroepithelial bodies in mouse lungs // *Histochemistry and Cell Biology.* 2008. V. 131. P. 55–74.
6. *Chichger H., Rounds S., Harrington E.O.* Endosomes and Autophagy: Regulators of Pulmonary Endothelial Cell Homeostasis in Health and Disease // *Antioxid. Redox Signal.* 2019. <https://doi.org/10.1089/ars.2019.7817>
7. *Cutz E., Yeager H.* Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease-Recent advances // *Pediatric and Developmental Pathology.* 2006. preprint. 1. <https://doi.org/10.2350/07-04-0267>
8. *Davies S.J., Gosney J.R., Hansell D.M. et al.* Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease // *Thorax.* 2007. V. 62 P. 248–252.
9. *Deterding R.R., Pye C., Fan L.L., Langston C.* Persistent tachypnea of infancy is associated with neuroendocrine cell hyperplasia // *Pediatr. Pulmonol.* 2005. V. 40. P. 157–165.
10. *Egger C., Cannet C., Gérard C. et al.* Administration of bleomycin via the oropharyngeal aspiration route leads to sustained lung fibrosis in mice and rats as quantified by UTE-MRI and histology // *PLoS ONE.* 2013. V. 8 P. e63432.
11. *Emura M., Aufderheide M., Mohr U.* Target cell types with stem/progenitor function to isolate for in vitro reconstruction of human bronchiolar epithelia. // *Exp. Toxicol Pathol.* 2015. V. 67(2). P. 81–88.
12. *Giangureco A., Reynolds S.D., Stripp B.R.* Terminal bronchioles harbor a unique airway stem cell population that localizes to the bronchoalveolar duct junction. // *Am. J. Pathol.* 2002. V. 161. P. 173–182.

13. *Giangreco A., Arwert E.N., Rosewell I.R. et al.* Stem cells are dispensable for lung homeostasis but restore airways after injury // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. P. 9286–9291.
14. *Glasser S.W., Senft A.P., Whitsett J.A.* Macrophage dysfunction and susceptibility to pulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in surfactant protein C-deficient mice // *J. Immunol.* 2008. V. 181(1). P. 621–628.
15. *Gough M., May E.* In Silico Model of Vitamin D3 Dependent NADPH Oxidase Complex Activation During *Mycobacterium* Infection // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2018. P. 2382–2385.
16. *Guha A., Vasconcelos M., Cai Y. et al.* Neuroepithelial body microenvironment is a niche for a distinct subset of Clara-like precursors in the developing airways // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. V. 109. P. 12592–12597.
17. *Guha A., Vasconcelos M., Zhao R. et al.* Analysis of Notch signaling-dependent gene expression in developing airways reveals diversity of Clara cells // *PLoS ONE.* 2014. V. 9 P. e88848.
18. *Guillemin R.* Peptides in the Brain // *The New Endocrinology of the Neuron Nobel Lecture, December 8, 1977.*
19. *Gulati A., Kaur D., Krishna Prasad G.V.R., Mukhopadhyaya A.* PRR Function of Innate Immune Receptors in Recognition of Bacteria or Bacterial Ligands // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018. V. 1112. P. 255–280.
20. *Gumral N., Naziroglu M., Ongel K. et al.* Antioxidant enzymes and melatonin levels in patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease during stable and exacerbation periods // *Cell Biochem. Funct.* 2009. V. 27(5). P. 276–83.
21. *Habtemariam S., Daglia M., Sureda A. et al.* Melatonin and Respiratory Diseases: A Review // *Curr. Top. Med. Chem.* 2017. V. 17(4). P. 467–488.
22. *Hendifar A.E., Marchevsky A.M., Tuli R.* Neuroendocrine Tumors of the Lung: Current Challenges and Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Disease // *J. Thorac. Oncol.* 2017. V. 12(3). P. 425–436.
23. *Hong K.U., Reynolds S.D., Giangreco A. et al.* Clara cell secretory protein-expressing cells of the airway neuroepithelial body microenvironment include a label-retaining subset and are critical for epithelial renewal after progenitor cell depletion // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001. V. 24. P. 671–681.
24. *Kumar P.A., Hu Y., Yamamoto Y. et al.* Distal airway stem cells yield alveoli in vitro and during lung regeneration following H1N1 influenza infection // *Cell.* 2011. V. 147. P. 525–538.
25. *Mandal J., Rotha M., Costa L.* Vasoactive intestinal peptide for diagnosing exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease // *Respiration.* 2015. V. 90. P. 357–368.
26. *Marseglia L., D'Angelo G., Manti S. et al.* and atopy: role in atopic dermatitis and asthma // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. V. 15(8). P. 13482–93.
27. *Martinez F.O., Gordon S.* The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000 // Prime Rep.* 2014. V. 6. P. 13.
28. *Mousa S.A., Krajcnik M., Sobanski P. et al.* Dynorphin expression, processing and receptors in the alveolar macrophages, cancer cells and bronchial epithelium of lung cancer patients // *Histol. Histopathol.* 2010. V. 25(6). P. 755–64.
29. *Murphy A., Long A., Volkov Y., Kelleher D.* Cross-linking of LFA-1 induces secretion of macrophage inflammatory protein (MIP)- α and MIP-1 β with consequent directed migration of activated lymphocytes // *Eur. J. Immunol.* 2000. V. 30(10). P. 3006–11.
30. *Oberholzer H.M., van der Schoor C., Bester M.J.* Sibutramine, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, causes fibrosis in rats // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2015. V. 40(1). P. 71–76.
31. *Pan J., Yeager H., Cutz E.* Innervation of pulmonary neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies in developing rabbit lung // *J. Histochem. Cytochem.* 2004. V. 52(3). P. 379–89.
32. *Pan J., Park T.J., Cutz E., Yeager H.* Immunohistochemical Characterization of the Chemosensory Pulmonary Neuroepithelial Bodies in the Naked Mole-Rat Reveals a Unique Adaptive Phenotype // *PLoS One.* 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112623>
33. *Pearse A.G.* The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept // *J. Histochem. Cytochem.* 1969. V. 17(5). P. 303–13.
34. *Rawlins E.L., Ostrowski L.E., Randell S.H., Hogan B.L.* Lung development and repair: contribution of the ciliated lineage // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. P. 410–417.
35. *Reynolds S.D., Giangreco A., Power J.H., Stripp B.R.* Neuroepithelial bodies of pulmonary airways serve as a reservoir of progenitor cells capable of epithelial regeneration // *Am. J. Pathol.* 200. V. 156. P. 269–278.
36. *Rock J.R., Onaitis M.W., Rawlins E.L. et al.* Basal cells as stem cells of the mouse trachea and human airway epithelium // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. P. 12771–12775.
37. *Rock J.R., Barkauskas C.E., Crompton M.J. et al.* Multiple stromal populations contribute to pulmonary fibrosis without evidence for epithelial to mesenchymal transition // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. V. 108. P. E1475–E1483.
38. *Schyns J., Bureau F., Marichal T.* Lung Interstitial Macrophages: Past, Present, and Future // *J. Immunol. Res.* 2018: 5160794. <https://doi.org/10.1155/2018/5160794>
39. *Song H., Yao E., Lin C. et al.* Functional characterization of pulmonary neuroendocrine cells in lung development, injury, and tumorigenesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. V. 109. P. 17531–17536.
40. *Stripp B.R., Maxson K., Mera R., Singh G.* Plasticity of airway cell proliferation and gene expression after acute naphthalene injury // *Am. J. Physiol.* 1995. V. 269. P. L791–L799.

41. *Tsokos M.* Immunohistochemical detection of sepsis-induced lung injury in human autopsy material // *Leg. Med (Tokyo)*. 2003. V. 5(2). P. 73–86.
42. *Vaughan A.E., Brumwell A.N., Xi Y. et al.* Lineage-negative progenitors mobilize to regenerate lung epithelium after major injury // *Nature*. 2015. V. 517. P. 621–625.
43. *Volckaert T., Dill E., Campbell A. et al.* Parabronchial smooth muscle constitutes an airway epithelial stem cell niche in the mouse lung after injury // *J. Clin. Invest.* 2011. V. 121. P. 4409–4419.
44. *Watson J.K., Rulands S., Wilkinson A.C. et al.* Clonal dynamics reveal two distinct populations of basal cells in slow-turnover airway epithelium // *Cell Rep.* 2015. V. 12. P. 90–101.
45. *Zheng D., Limmon G.V., Yin L. et al.* Regeneration of alveolar type I and II cells from Scgb1a1-expressing cells following severe pulmonary damage induced by bleomycin and influenza // *PLoS ONE*. 2012. V. 7. P. e48451.

Neuroimmunoendocrinology of the Respiratory System Current Status of the Problem

**P. K. Yablonsky¹, V. O. Polyakova¹, A. O. Drobintseva¹, Yu. S. Krylova¹,
E. G. Sokolovich¹, and I. M. Kvetnoy^{1, *}**

¹*St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, St. Petersburg, Russian Federation*

**e-mail: igor.kvetnoy@yandex.ru*

Received June 20, 2019; revised August 4, 2019; accepted September 8, 2019

There are analyzed the results of many investigations about modern knowledge of structural and functional organization of respiratory system. This knowledge cannot be formed without large participation of neuro-immuno-endocrine molecular interactions, which play the key role in regulation of respiratory function in norm and pathology. The further development of integral understanding of molecular unity of regulatory systems in central and local levels opens the new wide perspectives of fundamental mechanisms of respiratory organs functionality and developing of effective methods of personalized prophylactic, diagnostic and target therapy of diseases

Keywords: neuroimmunoendocrinology, respiratory system, neuropeptides, bronchial allergy, signal molecules, immunocompetent cells