

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

УДК: 616.24-612.017.1.616-091

ХАМИДОВА ФАРИДА МУИНОВНА

**ИЗМЕНЕНИЕ КОМПОНЕНТОВ ИММУНИТЕТА И
РЕГУЛЯТОРНЫХ СТРУКТУР ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ ПРИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

Монография

Самарканд -2025 г.

«СОГЛАСОВАННЫЙ»

**Председатель экспертного совета
Самаркандского государственного
медицинского университета
профессор**

_____ Л.Р. Агабабян
« ____ » _____ 2024 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

**Проректор по научной работе и
инновациям Самаркандского
государственного медицинского
университета д.м.н., профессор**

_____ А.С.Кубаев
« ____ » _____ 2024 г.

ХАМИДОВА ФАРИДА МУИНОВНА

**ИЗМЕНЕНИЕ КОМПОНЕНТОВ ИММУНИТЕТА И
РЕГУЛЯТОРНЫХ СТРУКТУР ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ ПРИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ**

МОНОГРАФИЯ

САМАРКАНД-2025

УДК: 616.24-612.017.1.616-091

ББК: Изменение компонентов иммунитета и регуляторных структур легких у детей при воспалительных заболеваниях органов дыхания
. **Монография** / Хамидова Ф.М - Самарканд, 2025. – 110 стр.

Рецензенты:

Маникенова К.Б – профессор кафедры патологической анатомии Медицинского университета Астаны, доктора медицинских наук (ТУ Астаны).

Орипов Ф.С. – заведующий кафедрой Гистологии, цитологии, эмбриологии Самаркандского государственного медицинского университета (СамГосМУ)

Аннотация: В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской отрасли, адаптацию системы здравоохранения к требованиям мировых стандартов, в том числе на профилактику соматических заболеваний различной этиологии. Исходя из этих задач, с целью оптимизации параметров иммуно-эндокринных структур легких плодов и новорожденных при респираторном дистресс синдроме создана данная монография. Монография предназначена профессорам и преподавателям морфологических кафедр медицинских вузов, а также магистрам-ординаторам по специальности морфологии, патоморфологии и неонатологии.

© Ф.М.Хамидова 2025

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	5
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАЩИТНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ОРГАНАХ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	6
§1.1. Структурная организация врожденного иммунитета в органах дыхания.....	
§1.2. Морфофункциональные особенности иммунных структур в органах дыхательной системы	
§1.3. Современные представления о регуляторных свойствах АПУД- системы (апудоцитов и НЭТ) в органах дыхания	
МЕТОДОЛОГИЯ ИЗУЧЕНИЯ ИММУННЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ СТРУКТУР В ОНТОГЕНЕЗЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ	
§2.1. Общая характеристика материала	
§2.2. Методы исследования	
§3.1. Морфофункциональные изменения и взаимоотношения иммунной и эндокринной системы легких у новорожденных и детей грудного возраста при воспалительных заболеваниях органов дыхания	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ.....	109
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕННЫХ ТЕРМИНОВ.	117

ВВЕДЕНИЕ.

В мире проводятся многочисленные научные исследования по научному обоснованию существования клеточных и тканевых взаимоотношений в легких при формировании врожденного и приобретенного иммунитета в онтогенезе и в условиях патологии, в том числе по следующим приоритетным направлениям: обоснование морфологических и функциональных особенностей клеточных и тканевых компонентов врожденного и приобретенного иммунитета при респираторном дистресс синдроме новорожденных; обоснование состояния врожденных и приобретенных иммунных компонентов при бронхолегочной дисплазии у детей и их связи с АПУД-системой легких; разработка методов ранней диагностики характерных особенностей иммуно-эндокринных взаимоотношений у детей с бронхоэктазами.

Исследования по разработке методологических подходов к изучению компонентов иммунной и эндокринной системы органов дыхания, в частности легких, проводились в работах множества авторов. В частности, исследования проводились Садовниковой И.В., Зудовым А.В., (2015), Середой Е.В., Лукиной О.Ф., Селимзяновой Л.Р. (2010), Тахировой Р.Н., Пирназаровой Г.З. (2017), Журавлевым Ю.И.и соав. (2017). Исследования по оценке качественных показателей экспрессии антиапоптотических и пролиферирующих факторов и их влияние на течении различных форм респираторного дистресс синдрома изучалось Wine J.J, Joo N.S. (2018), Смирновым И.Е., Волковым И.К., Кучеренко А.Г., Сорокиной Т.Е., Исаевой Р.Б. (2017)., Zhou-Suckow Z, Duerr J, Hagner M, Agrawal R, Mall MA (2017). Роль клеточного и гуморального иммунитета при пневмопатиях, бронхолегочных дисплазиях исследовалось Родиной Ю.А. (2018), Мустафаевым И.А. (2016). Анализ изученной научной литературы и материалов государственной регистрации показал, что, несмотря на достаточно большое количество зарубежных публикаций, работ посвященных проблеме компонентов иммунной системы и регуляторных структур легких,

направленных на разработку патоморфологических механизмов, крайне мало. Необходимость научного поиска в данном направлении безусловно не вызывает сомнений. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) наблюдаются изменения в тканях дыхательных путей, которые приводят к утолщению стенок и обструкции. При увеличении тяжести заболевания возникают следующие изменения: метаплазия слизистых клеток, гипертрофия желез подслизистого слоя, образование фиброзного тканевого пролиферата вокруг бронхов (перибронхиальный фиброз) и увеличение массы гладкой мышцы дыхательных путей (Малыхин Ф.Т., Косторная И.В. 2016). При хроническом воспалительном процессе в бронхах происходит рост соединительной ткани, сокращение кровеносных сосудов и образование тканевой жидкости. Эпителиальный слой изменяется с уменьшением бокаловидных клеток и потерей ресничек у мерцательных клеток. Это приводит к снижению активности секреции во внешнюю среду (Луценко М.Т., Одиреев А.Н. и др. 2014).

В Узбекистане проводятся ряд научных исследований по изучению болезней легких в перинатальном периоде, формировании бронхоэктазов и других хронических обструктивных и хронических рестриктивных заболеваний легких, в сочетании с развитием легочной гипертензии, легочного сердца, правожелудочковой недостаточности (Абдуллаходжаева М.С. 2012; Исроилов Р.И. 2022, Турсунов Х.З. 2022; Блинова С.А. 2021), однако, клеточные и тканевые взаимоотношения в легких при формировании врожденного и приобретенного иммунитета в онтогенезе и в условиях патологии не изучались.

Дальнейшие исследования в области пульмонологии важны, поскольку они направлены на снижение уровня осложнений, который увеличивается с увеличением ежегодного числа смертей среди новорожденных и младенцев. Экономическая составляющая является при этом не менее важной, так как новые достижения науки способствуют снижению затрат с получением положительного результата. В этой связи работа, направленная на изучение

выявления клеточных и тканевых взаимоотношений в легких при формировании врожденного и приобретенного иммунитета в онтогенезе и в условиях патологии, является актуальной и обладает высокой научно-практической значимостью для современной пульмонологии. В литературе отсутствуют сведения о морфологии клеточных и тканевых взаимоотношений в легких при формировании врожденного и приобретенного иммунитета в онтогенезе и в условиях патологии. На основании анализа данных литературы можно отметить, что изучаются только отдельные структурные механизмы защиты легких. Морфофункциональные особенности лимфоидных и структур Amines Precursor Uptake Decarboxylation - системы в пренатальном онтогенезе и их изменения при патологии у детей изучены недостаточно полно.

Цель исследования – улучшение методов оценки клеточных и тканевых взаимодействий в легких, связанных с врожденным и приобретенным иммунитетом, при пневмонии у новорожденных.

Задачи исследования:

оценка морфофункциональных особенностей врожденного и приобретенного иммунитета, а также регуляторных структур при развитии легких у человека;

выявление морфофункционального состояния клеточных и тканевых структур врожденного и приобретенного иммунитета и АПУД-системы при пневмониях у детей раннего возраста;

Объектом исследования использованы материалы 64 плодов и легких погибших новорожденных. Плоды человека – 23, фрагменты легких умерших детей раннего возраста, с различными формами пневмонии – 41 случаев.

Предметом исследования явились результаты гистологических, люминесцентно-гистохимических и иммуногистохимических исследований 64 плодов человека и умерших новорожденных с патологиями органов дыхания.

Методы исследования. Для оценки клеточных и тканевых взаимоотношений в легких при формировании врожденного и приобретенного

иммунитета в онтогенезе и в условиях патологии были использованы морфологические, морфометрические, гистохимические, иммуногистохимические, световая микроскопия и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано возрастание клеточного звена иммунитета и одновременное угнетение функциональной активности эндокринного аппарата легких, различный уровень пролиферативной активности в разных возрастных группах, снижение уровня экспрессии антиапоптотического проявления Bcl-2 с использованием иммуногистохимических маркеров в диагностике пневмонии, новорожденных и детей раннего возраста;

впервые доказан комплексный подход к анализу эффективности иммуногистохимических исследований при различных формах пневмониях новорожденных, снижение экспрессии в большей степени CD3, и в меньшей степени CD20 по сравнению с контрольной группой, увеличение экспрессии Bcl-2, уменьшение количества апудоцитов и НЭТ;

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

изучение дифференцировки клеточных и тканевых взаимодействий в легких при формировании врожденного и приобретенного иммунитета в онтогенезе и в условиях патологии дополняют новыми данными сведения о становлении защитных структур легких в эмбриогенезе и их изменения при патологии органов дыхания;

предложены специальные критерии оценки качества выявления и дифференциации прогностической значимости маркеров CD3, CD20, Bcl-2 и Ki 67 в пневмонии новорожденных;

получены принципиально новые сведения о связи экспрессии маркеров CD3, CD20, Bcl-2 и Ki 67 в зависимости от клинико-морфологических форм, пневмонии новорожденных, что в свою очередь позволят использовать эти результаты для прогнозирования, оценки риска и лечения этих заболеваний;

предложены специальные критерии оценки качества выявления и дифференциации регуляторных структур в диагностике пневмонии новорожденных;

оценена роль компонентов иммунной и регуляторных структур легких в пре- и постнатальном периоде и в условиях патологии в целях снижения риска смертности детей;

разработаны и внедрены в практику специальные рекомендации на основании полученных результатов для определения иммунных и эндокринных структур легких с целью повышения результативности диагностики и лечения органов дыхания у детей.

Достоверность результатов исследования подтверждена применением в исследованиях теоретических подходов и методов, выбором достаточного отбора материалов, современностью применяемых методов, специфика клеточных и тканевых взаимоотношений в легких при формировании врожденного и приобретенного иммунитета в онтогенезе и в условиях патологии на основе взаимодополняющих морфологических, морфометрических, гистохимических, иммуногистохимических, светомикроскопических и статистических методов исследования были сопоставлены с международным и отечественным опытом, заключения и полученные результаты были обоснованы подтверждением полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется тем, что на основе морфологических, гистохимических и иммуногистохимических методов получены новые данные о взаимосвязи иммунной и АПУД-системы при формировании врожденного и приобретенного иммунитета в онтогенезе и в условиях патологии. С научной точки зрения, теоретическая значимость полученных результатов исследования состоит в том, что результаты исследования позволяют глубже изучить значение морфологических параметров, плодов человека и новорожденных на различных стадиях их

развития, а также их значение в воспалительной патологии органов дыхания при, пневмонии новорожденных, что позволит на практике врача патологоанатома и клиницистов проводить эффективный отбор при диагностике, профилактике и лечении наиболее перспективных из них. Также этап исследования эффективности ИГХ тестирования способствует пониманию важности данного исследования на ранних этапах заболевания.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что изучение дифференцировки клеточных и тканевых взаимодействий в легких при формировании врожденного и приобретенного иммунитета в онтогенезе и в условиях патологии дополнят новыми данными сведения о становлении защитных структур легких в пре- и постнатальном развитии и их изменения при патологии органов дыхания. Полученные результаты могут быть использованы для прогнозирования и разработки новых методов профилактики и лечения заболеваний легких у детей. Разработаны практические рекомендации для патологоанатомов, морфологов, неонатологов по усовершенствованию диагностики, оценки механизма и степени тяжести болезней органов дыхания.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЗАЩИТНЫХ МЕХАНИЗМОВ В ОРГАНАХ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ В ОНТОГЕНЕЗЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ (обзор литературы)

§ 1. Структурная организация врожденного иммунитета в органах дыхания

Многочисленные изменения гомеостаза во время инфекции включают повреждение тканей, усиление воспаления, метаболические изменения, температурные и газообменные нарушения бронхолегочной системы, которые сильно влияют на общее состояние здоровья и выживаемость пациента. Изучение механизмов, участвующих в поддержании легочной толерантности организма во время инфекции, может обеспечить альтернативный терапевтический путь, который будет широко применяться при различных патологиях [112; с.1421]. Известно, что лёгкие выполняют две главные функции в организме: обеспечение дыхания и функционирование механизмов врождённого иммунитета. Легкие служат основным интерфейсом между хозяином и внешней средой. Многочисленные линии защиты защищают хозяина от вдыхания потенциальных патогенов. Нарушение врожденного иммунитета легких может привести к неблагоприятным последствиям, таким как пневмония и диссеминированная инфекция. Легочный врожденный иммунитет, первая линия защиты, опосредуется эпителиальными клетками дыхательных путей и альвеол, а также резидентными и рекрутируемыми лейкоцитами [218; с.195-202]

Постоянное воздействие вдыхаемых патогенов на эпителиальную поверхность проводящих дыхательных путей требует наличия эффективной врожденной иммунной системы для предотвращения инфекций. Врожденная иммунная система легких обеспечивает защиту от широкого спектра микробных угроз с помощью различных эффекторных механизмов. Антимикробные пептиды и белки образуют важные элементы этой защитной системы в легких. Дефенсины и кателицидины являются основными семействами антимикробных пептидов, которые присутствуют в секрете

дыхательных путей и экспрессируются эпителием дыхательных путей. Экспрессия и высвобождение этих небольших (3-5 кДа) катионных пептидов регулируется воздействием на эпителиальные клетки широкого спектра веществ, включая микробные продукты, цитокины и факторы роста. В последнее время активный витамин D3 также считается основным регулятором экспрессии антимикробных пептидов. Антимикробные пептиды способствуют защите хозяина за счет прямой антимикробной активности, а также за счет модуляции врожденного и адаптивного иммунитета и заживления ран. Новое понимание механизма действия этих пептидов и регуляции их экспрессии может привести к инновационным подходам к лечению инфекционных и воспалительных заболеваний легких [137; с. 537-542].

Бронхиальное дерево взрослого человека покрыто непрерывным слоем эпителиальных клеток, которые играют решающую роль в поддержании прохода воздуха и играют центральную роль в защите легких от вдыхаемых сопутствующих факторов окружающей среды. Эпителиальный пласт функционирует как взаимозависимая единица с другими компонентами легкого. Важно отметить, что структура и/или функция эпителия дыхательных путей нарушаются при серьезных заболеваниях легких, включая хроническую обструктивную болезнь легких, астму и бронхогенную карциному. Исследования эпителия дыхательных путей за последние несколько десятилетий привели ко многим достижениям, но новые разработки в области генетики и биологии стволовых клеток/клеток-предшественников открыли двери для понимания того, как эпителий дыхательных путей развивается и поддерживается, и как он реагирует на стресс окружающей среды [113; с. 772-777]. Мукоцилиарный клиренс играет важную врожденную иммунную функцию в здоровых дыхательных путях с участием реснитчатых клеток в эпителии дыхательных путей и секреторных клеток, включая бокаловидные клетки, а также слизистые и серозные клетки в подслизистых железах. Координированное движение ресничек очищает дыхательные пути

от частиц, связанных со слизью. Слизь связывает инфекционные агенты и частицы, а также обладает антиоксидантными, антипротеазными и противомикробными свойствами. Эти функциональные свойства обусловлены белками (лизозим, лактоферрин, дефенсины, ингибитор секреторной лейкоцитарной пептидазы, лактопероксидаза), секретлируемыми серозными клетками подслизистых желез, а также CCSP из клеток Клара и SP-A и SP-D из клеток альвеолярного типа II [29; с. 187-195, 30; с. 82-86,56; с. 47-50., 67; с. 36-38., 68; с. 77-86., 73; с. 91-94., 80; 56-59., 113; с. 772–777.].

Слизь появляется на поверхности эпителиальной выстилки в результате секреции бокаловидных клеток и из белково - слизистых желез в виде капель диаметром 1-2 мкм. Нарушение этих образований, в свою очередь, может привести к появлению различных заболеваний органов: ринитов, бронхиальной астмы, трахеитов, бронхитов, пневмонии у детей и др. [13; с. 43-50., 19; с. 125-128., 77; с. 38-43., 162; с. 749-780.]. Чрезмерная секреция слизи является одним из основных клинических проявлений хронических заболеваний дыхательных путей, таких как астма, хронический бронхит и муковисцидоз. Избыток слизи объясняется гиперплазией бокаловидных клеток и гипертрофией подслизистых желез, которые являются признаком ремоделирования дыхательных путей при хронических заболеваниях дыхательных путей. Загрязнение воздуха усугубляет респираторные симптомы у пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), проживающих в сообществах, подверженных высоким уровням загрязнения воздуха, функция легких снижается быстрее, чем у пациентов, проживающих в районах с низким уровнем загрязнения. Уровень частиц окружающей среды также положительно коррелирует с обострением астмы [5; с. 16-29., 163; с. 1965-1969., 173.].

Трахеобронхиальное дерево, дихотомическая ветвящаяся структура, которая начинается в гортани и заканчивается после 23 ветвей в альвеолах, выстлана эпителием, состоящим из 4 основных типов клеток, включая

реснитчатые, секреторные, недифференцированные столбчатые и базальные клетки. Эпителий дыхательных путей подвергается непосредственному воздействию ксенобиотиков из окружающей среды, твердых частиц, патогенов и других токсичных веществ, взвешенных во вдыхаемом воздухе. Курение сигарет, содержащих 4000 ксенобиотиков и 1014 окислителей на затяжку, является основной причиной заболеваний дыхательных путей, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ) и бронхогенную карциному. Именно эпителий дыхательных путей демонстрирует первые аномалии, относящиеся к ХОБЛ и раку легких, эпителий малых дыхательных путей является первичным местом ранних проявлений большинства заболеваний легких, вызванное курением. По сравнению с проксимальными дыхательными путями, эпителий малых дыхательных путей имеет уникальные морфологические особенности с уменьшением частоты базальных клеток и секретирующих слизь клеток, что сопровождается увеличением количества клеток Клара, подтипа секреторных клеток, критически важных для поддержания структурной и функциональной целостности на границе раздела дыхательных путей и альвеол [135; с. 82., 199; с. 120-133., 200; с.1-10.].

Базальные эпителиоциты дыхательных путей представляют собой стволовые клетки/клетки-предшественники, они отвечают на повреждение СО путем упорядоченной последовательности распространения, миграции, пролиферации и дифференцировки до необходимых типов клеток. Экспрессия генов происходит быстро после травмы и более выражена в дифференцированных клетках дыхательных путей, и изменяется при астме. Ранняя реакция на повреждение существенно различается в астматических дыхательных путях, особенно в эпителиальных базальных клетках дыхательных путей [33., 213; с. 0193334].

Защита легких от ингаляционных патогенных веществ, а также продуктов метаболизма происходит, главным образом, за счет очистительной функции эпителия. Благодаря активности ресничек слизь, образуемая

бокаловидными клетками и железами, постоянно транспортируется от дистальных отделов дыхательных путей до гортани [84; с. 89-99]. Первичная цилиарная дискинезия – редкое генетическое заболевание, вызванное нарушением функционирования мерцательных клеток. Его диагноз основан на анализе структуры и функционирования ресничек респираторного эпителия пациента. Аномалии ресничек, вызванные наследственными мутациями, очень похожи и часто перекрываются с дефектами, вызванными факторами окружающей среды [105; с. 39-51]. В респираторной системе секрет, покрывающий слизистую дыхательных путей, выполняет несколько функций. Среди них – увлажнение слизистой, защита от ингалированных частиц и бактерий, обеспечение нормальной подвижности цилиарного эпителия (основного механизма защиты легких) [23; с. 38-42., 211; с. 47-53.]. В норме частота биения ресничек составляет 12-15 в 1 секунду, при этом гель движется по поверхности бронхиального эпителия со скоростью около 1 мм/мин [87; с. 4.]. Серозные клетки также играют важную роль во врожденном иммунитете дыхательных путей, секретировав лизоцим, лактоферрин. Серозные клетки подслизистых желез, возможно, играют особенно важную роль в патологии кистозного фиброза. Это заболевание, вызванное мутациями в регуляторе трансмембранной проводимости при муковисцидозе [151., 152; с. 424-432., 153; с. 183-197.].

Точный механизм секреции муцина, включая специфические белки, участвующие в этом процессе, еще предстоит выяснить [52; с. 15-27., 178; с. 118.]. Молекулярные и генетические методы все чаще используются для обнаружения изменений в уровнях экспрессии муцинов. Из-за видовых различий в физиологии и анатомии муцина и дыхательных путей целесообразно и рекомендуется изучить дополнительные модели на животных [93; с. 261., 94; с. 149., 99; с. 112., 124; с.159-163., 187.]. Избыточное производство и гиперсекреция слизи, в свою очередь, способствует обструкции дыхательных путей и нарушению мукоцилиарного клиренса [109; с. 335-345., 136; с. 327-335.].

Муцины, основной неводный компонент слизи, представляют собой полимеры, несущие сложные и гетерогенная структура с доменами, которые претерпевают различные молекулярные взаимодействия, такие как гидрофильные/гидрофобные, водородные связи и электростатические взаимодействия. Эти свойства имеют прямое отношение к многочисленным заболеваниям, связанным с муцином, а также обеспечивает доставку лекарств через слизистый барьер [149; с. 555–572]. Исследования показывают, что улучшение клиренса слизи может быть перспективной терапевтической стратегией для целого спектра мукообструктивных заболеваний легких [79; с.31–36., 223; с.537–550]. Целостность легочного эпителия, баланс жидкости и транспорт молекул обеспечивается плотными соединениями, которые образуются между соседними клетками [130; с. 2142-2162, 155; с.591-610.].

Сложные взаимодействия во время инфекции, возникающие из-за дефекта эпителия, в конечном итоге приводят к патологическим изменениям, включая обширную обструкцию слизи, эктазию бронхов и бронхиол и, как следствие, потерю легочной функции. Вероятно, что значительное структурное повреждение дыхательных путей и окружающей паренхимы станет необратимым, и цель терапии эпителиальных клеток дыхательных путей – вмешаться на ранней стадии развития патологии [98; с.74.]. Повреждающим фактором, вызывающий деструкцию мукоцилиарного аппарата выступает главный основной белок эозинофилов [14; с.118-124., 15; с.25-37.]. К повреждающим факторам также можно отнести действие эндотрахеального наркоза [31; с. 111-117].

Врожденные иммунные клетки образуют первую линию защиты от вторжения патогенов. Они включают множество клеток, в том числе нейтрофилы, естественные клетки-киллеры (NK), макрофаги и их предшественники моноциты. Они важны для защиты хозяина, уничтожая патогены, регулируя привлечение и активацию иммунных клеток, но также выполняют трофические функции, поддерживают гомеостаз тканей и контролируют фазы разрешения воспалительных реакций. Воспалительные

процессы и клетки врожденного иммунитета жестко регулируются эпигенетическими механизмами [119; с. 713-758.].

Дефензины представляют собой основное семейство антимикробных пептидов, экспрессируемых преимущественно в эпителиальных клетках и нейтрофилах и играющих важную роль во врожденной иммунной защите от инфекционных патогенов. Их биологические функции во врожденном иммунитете и за его пределами, взаимосвязь структуры и активности, механизмы действия и терапевтический потенциал продолжают оставаться интересными темами для исследований [221; с.37-42.].

Альвеолярные макрофаги представляют собой первую линию защиты организма от патогенных возбудителей, поступающих через воздухоносные пути [46; с.50-55.] Уникальность этих клеток обусловлена участием как в механизмах врожденного, так и адаптивного иммунитета. Особенно важную роль макрофаги играют в механизмах доиммунной резистентности. Именно на мононуклеарных фагоцитах наиболее широко представлены Толл-подобные рецепторы, предназначенные для распознавания патоген-ассоциированных молекулярных паттернов [78; с. 1334-1337.].

В развитии изменений, обусловленных стресс-индуцированным воздействием, ведущее место занимает продукция цитокинов (интерлейкинов, нейромедиаторов, гормонов, нейропептидов и др.), играющих важную роль в регуляции миграции, пролиферации, дифференцировки и кооперации иммунокомпетентных и гемопоэтических клеток, а также в координации функции других клеточных элементов. К системе цитокинов относят около 200 индивидуальных полипептидных веществ, обладающих рядом общих характеристик, важнейшими из них считаются плеiotропность и взаимозаменяемость биологического действия, отсутствие антигенной специфичности, проведение сигнала через взаимодействие со специфическими клеточными рецепторами, что проявляется в функционировании единой цитокиновой сети. В связи с этим цитокины могут быть выделены в новую самостоятельную систему регуляции функций

организма, существенную наряду с нервной и гормональной регуляцией. Среди основных представителей цитокинов особое место занимает интерлейкин-1 β , относящийся к группе важнейших медиаторов нейроиммуноэндокринных взаимодействий, синтезируемый одним из первых в ответ на повреждения из-за воздействия патологического агента, в том числе при действии стресс-факторов. Данный цитокин запускает каскад защитных реакций, врожденных и приобретенных, что определяет его как мишень для реализации механизмов стресс-резистентности [64; с. 5-10.].

В последнее время в связи с неблагоприятной экологической обстановкой все чаще стал подниматься вопрос о раздражающем действии пыли на слизистую оболочку трахеи и бронхов. Особенно актуален этот вопрос для жителей крупных городов и работников отраслей «вредного» производства: шахтеров, металлургов. Замечено, что при длительном раздражении количество секреторных элементов начинает увеличиваться, при этом наблюдается полное замещение мерцательных клеток секреторирующими. Из-за этого дренажная функция снижается. Ионизация в сочетании с запылением усиливает секреторную функцию эпителия и желез СО [12; с. 57-59., 61; с.113., 193].

Эффективная врожденная иммунная система защищает легкие от вдыхаемых патогенов и токсикантов, но также известно, что она способствует возникновению острых и хронических воспалительных заболеваний легких. В дополнение к макрофагам и другим клеткам легких эпителиальные клетки дыхательных путей, которые выстилают просвет дыхательных путей, также используют ряд Toll-подобных рецепторов для мониторинга присутствия микробов на поверхности эпителия и это может привести к усиленной выработке антимикробных пептидов, которые служат эффекторными молекулами врожденного иммунитета, убивая микроорганизмы, модулируя иммунитет и усиливая заживление ран [132; с.1-3., 206., 210; с. 513-554., 213; 193-334.].

Давняя догма о том, что иммунологическая память является исключительной прерогативой адаптивной иммунной системы, была поставлена под сомнение появившимися данными о том, что врожденный иммунитет также может поддерживать память о прошлых событиях. Врожденную иммунную память можно терапевтически изменять с помощью определенных агонистов либо для стимуляции врожденных иммунных ответов (особенно полезных для лечения инфекций или миелосупрессии, вызванной химиотерапией), либо для подавления чрезмерного воспаления при воспалительных и аутоиммунных заболеваниях [35; с.33-38., 123; с.1837-1857].

Легочные нейроэпителиальные клетки представляют собой редкую, но, вероятно, очень важный тип клеток эпителия дыхательных путей. Они, по-видимому, играют ряд уникальных ролей в физиологии легких в норме и при патологии. Их нормальная функция и их роль в заболевании легких только начинают пониматься. Клетки имеют нейросекреторные гранулы с плотным ядром, содержащие серотонин и многочисленные биологически активные пептиды, в том числе кальцитонин и гастрин-высвобождающий пептид (GRP). Относительное количество нейроэндокринных клеток и тканевые уровни GRP и мРНК GRP являются самыми высокими в среднем сроке беременности плода человека, что соответствует канальцевой фазе развития легких. Сосредоточив внимание на гиперплазии нейроэндокринных клеток, связанной с бронхолегочной дисплазией, исследования на моделях недоношенных бабуинов показали, что повышенное производство GRP и повышенное количество этих клеток происходят в течение нескольких дней после рождения и коррелируют с повышенными уровнями GRP в моче. Напротив, клинические и патологические признаки заболевания развиваются в течение нескольких недель. У недоношенных детей, у которых через несколько месяцев развилась бронхолегочная дисплазия, средние уровни GRP в моче удвоились в первые 5 дней жизни. Чтобы устранить механизмы, лежащие в основе этой ассоциации, недоношенных бабуинов лечили блокирующими

антителами против GRP, что привело к отмене как клинических, так и патологических параметров бронхолегочной дисплазии. Эти исследования помогают определить GRP как медиатор повреждения легких при бронхолегочной дисплазии и предполагают, что легочные нейроэндокринные клетки функционируют как часть врожденной иммунной системы [8; с.82-85., 36; с.50-54., 113; с.772-777., 170; с. 1067-1081., 212; с.659-667., 215; с.501-508.].

Нормальная защита дыхательных путей включает рефлекторную стимуляцию секреции слизи подслизистой железы сенсорными нейронами, выделяющими вещество P (SubP) [123; с.1837-1857., 187., 189; с.1-27.].

Существуют возрастные особенности состояния лимфоидного аппарата в дыхательных путях. Так, у новорожденных детей в стенке трахеи отсутствует диффузно-ассоциированная лимфоидная ткань, и отдельные лимфоциты в слизистой оболочке крайне редки. Поэтому в этом возрасте основное значение приобретают неспецифические факторы защиты органа, обусловленные деятельностью эпителия, железами и трансцеллюлярным транспортом. Иммунный ответ может индуцироваться в небольших лимфатических узлах, расположенных в адвентиции трахеи, но такие узлы еще не имеют типичного строения из-за отсутствия в них лимфоидных узелков [3; с.160-162., 169; с.1-13., 180.].

Несомненно, что механизмы врожденного компонента иммунитета играют важную роль в первичном ответе на инфекцию. Врожденный иммунитет легких связан также с функционированием белков SP-A и SP-D легочного сурфактанта. Полученные к настоящему времени данные о структуре сурфактантных белков А и D и особенностях их взаимодействия с альвеолярными макрофагами при различных заболеваниях легких свидетельствуют о том, что белки могут быть использованы не только как маркеры повреждения легких, но и как агенты воздействия на патогенетические звенья воспалительной реакции, что раскрывает новые возможности для решения фундаментальных проблем клинической медицины [30; с.82-86., 167; с.1-21.]. Сурфактантный белок-А является основным белком

лёгочного сурфактанта, обладающим выраженными иммуномодулирующими свойствами. Белок SP-A функционирует как в качестве опсонизирующего агента, так и в качестве иммуномодулятора [47; с.204-207., 204; с.29., 207; с.84-99]. Отсутствие SP-D повышает чувствительность организма к инфекциям, а его присутствие способствует клиренсу патогенных микробов из дыхательных путей [43; с.4., 90; с.941-944., 140; с. 327-341.].

Таким образом, в функционировании дыхательной системы, как в норме, так и в условиях патологии важная роль отводится структурам врожденного и адаптивного иммунитета. Уже в раннем пренатальном онтогенезе формируются эпителиальные компоненты иммунитета. Позднее к ним присоединяются иммунные структуры лимфоидного аппарата органов дыхания.

§ 2. Морфофункциональные особенности иммунных структур в органах дыхательной системы

В изучении становления иммунной системы организма придаётся большое значение лимфоидному аппарату органов дыхания. В эмбриогенезе стволовые кроветворные клетки из стенки желточного мешка мигрируют в печень, тимус, селезенку, костный мозг, затем в легкие. В мезенхиме легких на 7 и 8 неделе развития плода присутствуют эритроидные кластеры, состоящие из эритробластов, пронормоцитов, нормоцитов, эритроцитов. Лимфоидные клетки, моноциты и макрофаги рассеяны по всей мезенхиме и немногочисленны. Основной функцией иммунной системы плода и местной иммунной системы легких, в частности, является защита от потенциально агрессивных материнских клеток и от инфекционных агентов [61; с.113., 145; с. 1607-1620., 193; с. 1990-2019.].

Структурная организация иммунной системы органов дыхания выделяет несколько уровней лимфоидной ткани органов дыхания у здорового человека. К ним относятся лимфатические узлы; лимфатические «узелки» бронхоассоциированной лимфоидной ткани (БАЛТ - система); лимфоидные агрегаты и скопления лимфоцитов в стенках воздухоносных путей, около

подслизистых желез и их протоков; небольшие лимфатические скопления (ЛС) или одиночные лимфоциты в интерстиции межальвеолярных перегородок; лимфоциты внутриальвеолярных пространств. Кроме того, клетки лимфоидного ряда встречаются между клетками бронхиального и альвеолярного эпителия. Такие лимфоциты называются «межэпителиальными».

Лимфатические узлы органов дыхания расположены по ходу ветвлений трахеи и бронхов. Лимфатические узлы играют большую роль в первичном иммунном ответе на вдыхаемые антигены, так как они содержат макрофаги, дендритические клетки и полный набор Т- В- лимфоцитов, готовых реагировать на представленные чужеродные антигены. В лимфатических узлах выявлены Т- В- клеточные зоны, а также светлые зоны - фолликулы, где происходит пролиферация лимфобластов. В момент рождения ребенка в слизистой оболочке воздухоносных путей встречаются единичные лимфоциты, причем преимущественно около бронхиальных желез. Функция местной иммунной системы легких находится под контролем макрофагов, Т- клеток, поверхностно-активного материала сурфактанта и клеток микроокружения [20; с. 325-330., 61; с.113., 146; с.288-308., 1684 с. 1011., 222; с. 492-506].

Установлена роль местной иммунной системы органов дыхания в формировании бронхолегочной дисплазии. Лимфоидные образования постоянно выявлялись в слизистой трахеи и бронхов в виде единичных или небольших групп скоплений лимфоцитов. В слизистой дыхательных путей плодов с врожденной пневмонией или бронхолегочной дисплазией увеличивался объем клеточного инфильтрата с содержанием лимфоцитов, макрофагов, отмечалось образование лимфоидных узелков с реактивными иммунными центрами. Появились иммуноглобулинпродуцирующие клетки, преимущественно Ig содержащие. Постоянно обнаруживался секреторный компонент в цитоплазме эпителиоцитов и на поверхности клеток [25; с.120-122., 28; с. 31–35., 113; с. 772-777., 125., 209; с. 272-290].

При любом воспалении происходит выработка воспалительных цитокининов. Повторные респираторные заболевания в раннем детском возрасте активирует клоны Т - хелперов 2-го типа (Т112) и угнетают хелперы 1-типа, с подавлением супрессорной активности Т- лимфоцитов. Рецидивирование заболеваний способствует увеличению продукции П-4 лимфоцитами, гиперпродукции IgE [45; с.95-109., 217., 220; с.462-479]. Дефицит гуморального звена иммунитета в виде снижения сывороточного IgA, количество которого коррелирует в сыворотке и секретах, способствует нарушению взаимодействия макрофагов и лимфоцитов при инфекциях в дыхательной системе [104; с.408., 164; с.589-605.,166; с.421-430].

Особенностью функциональной морфологии иммунной системы является чрезмерная динамичность. В ее органах постоянно идут процессы пролиферации, дифференцировки, миграции, кооперации, апоптоза лимфоцитов. Выявлена циркадная организация иммунной системы, показана зависимость морфофункционального состояния иммунной системы от структуры ее суточной организации [179; с.86-97.,182; с.52-61., 183; с.385., 184; с.356-363.].

Показано, что наряду с интерлейкинами и мембранными молекулами активации в иммунных воспалительных реакциях принимают участие и растворимые формы мембранных антигенов. Они образуются за счет протеолитического слущивания их внеклеточной части с поверхности клетки. Эти формы обладают иммунорегуляторными свойствами, а их уровни могут отражать процессы активации иммунной системы и служить маркерами течения патологического процесса. Оценка уровня сывороточных маркеров активации и апоптоза иммунных клеток может быть использована в качестве дополнительного диагностического и прогностического критерия тяжести и выраженности atopической бронхиальной астмы у детей [42; с.57-62., 54; с.105-110.].

Многие авторы отмечают нарушение со стороны клеточного и гуморального иммунитета при бронхообструктивном синдроме у детей.

Повторные вирусные и бактериальные антигенные стимуляции при бронхолегочной патологии сначала приводят к напряжению иммунной системы, а затем к её истощению с развитием вторичных иммунодефицитных состояний [4; с.19-22., 7; с.319-333., 49., 101; с. 635-648., 118; с. 773-781]. Любое инфекционно-воспалительное заболевание сопровождается системным воспалительным ответом, нарушением функциональных структур гомеостаза организма детей, особенно проявляющееся на мембранно-клеточном уровне, и активацией иммунной системы [2; с.77-86., 97; с.2331-2354., 190; с.120-130].

Иммунная система играет ключевую роль как в развитии, так и в поддержании бронхиальной астмы. У больных бронхиальной астмой воспалительный инфильтрат из Т- лимфоцитов и эозинофилов присутствует во всех отделах трахеобронхиального дерева. Оценка уровня сывороточных маркеров активации и апоптоза иммунных клеток может быть использовано в качестве дополнительного диагностического и прогностического критерия тяжести и выраженности атопической бронхиальной астмы у детей [22; с.58-63., 39; с.30-35., 83; с.75-79., 177; с.1-10].

При воспалении плевры в экссудате выявляются фагоцитирующие клетки (моноциты, нейтрофильные гранулоциты), а также лимфоциты, от функциональной активности которых зависит реализация иммунного ответа и эффективность элиминации возбудителя при развитии заболевания. Показано, что у больных туберкулезными плевритами в плевральном экссудате преобладают CD3 и CD4 лимфоциты [20; 325-330., 32; с.179-183., 114; с.708-727.].

Иммунноморфология СО бронхов, определяется наличием межэпителиальных лимфоцитов, эозинофилов, бокаловидных клеток [3; с.160-162., 18; с.125-128., 21; с.541-547., 186; с.377-396]. Современная концепция патогенеза гиперсенситивного пневмонита предполагает участие клеточного механизма иммунного ответа. Аллерген, попадая в дыхательные пути, поглощается и перерабатывается макрофагом для дальнейшего представления Т-хелперной клетке (CD41). Процесс переработки антигена сопровождается

выделением макрофагами интерлейкина-1, вызывающее активацию Т-клетки с последующей стимуляцией В-лимфоцитов к синтезу антител [91; 120]. В настоящее время именно Т-хелперам 2-го типа отводится ключевая роль в возникновении и поддержании хронического аллергического воспаления, в развитии бронхиальной астмы у детей. Интерлейкин - 4 является основным индуктором аллергического воспаления [154; с. 750068., 158;., 160; с. 1835-1843., 162; с 749-780., 165; с. 840., 166; с. 421-430.].

Хроническое воздействие радиационных факторов низкой интенсивности на иммунные образования трахеобронхиального дерева и легких в ранние сроки эксперимента (9-14-е сутки после облучения) приводит к активизации иммунологических реакций в лимфоидных образованиях на всем протяжении нижних дыхательных путей. Это проявляется изменением клеточного состава, увеличением функциональной активности макрофагов, усилением пролиферации и дифференцировки лимфоидных клеток, перестройкой эпителиальных реснитчатых и бокаловидных клеток. Изменяется цитологический профиль лимфоидной ткани по сравнению с таковым в контрольной группе: значительно увеличивается число малых лимфоцитов, плазмоцитов и макрофагов [48; с. 18., 52; с. 15-27., 53; с. 57-59.]. Следовательно, происходит повреждение как эпителиального, так и лимфоидного компонентов адаптивного иммунитета.

Для рециркулирующих лимфоцитов характерно наличие окислительно - восстановительных, гидролитических ферментов и некоторых лейкоцитарных антигенов, которые необходимы для осуществления иммунных функций. Кроме того, лимфоциты участвуют в нейроэндокринных взаимодействиях при контроле деятельности иммунной системы [51; с. 92.].

При бронхоэктазиях происходит образование лимфатических узелков, что может способствовать локальной обструкции мелких дыхательных путей. Манипулирование иммунным ответом при бронхоэктазиях может иметь терапевтический потенциал [29; с. 187-195., 108, 173.].

Часть врожденной системы защиты хозяина составляют противомикробные полипептиды. Они постоянно и в высоких концентрациях присутствуют на респираторном эпителии, а также локально дополняются секрецией привлеченных фагоцитов или активированных эпителиальных клеток. Они выборочно нацелены на жизненно важные микробные структуры, используя структурные и биохимические различия между хозяином и микробами. Некоторые противомикробные полипептиды также действуют как сигнальные молекулы, предупреждая адаптивную иммунную систему о присутствии захватчиков [121; с. 329-337., 125., 126; с. 97-104., 127.].

Заболевания легких приводят к вовлечению в патологический процесс всех защитных структур легких. Выраженность, распространенность и характер морфологических изменений при бронхиальной астме зависят от тяжести процесса. При легкой персистирующей астме преимущественно поражены мелкие бронхи: эпителий очагово десквамирован, бокаловидные клетки гиперплазированы, с признаками гиперсекреции, в просвете бронхов видна слизь, смешанная с эпителиоцитами, макрофагами, перибронхиально в большом количестве находятся дегранулирующие тканевые базофилы, в подслизистом слое участками встречаются инфильтраты из лимфоидных клеток и гистиоцитов. При персистирующей астме средней тяжести изменения наблюдаются не только в слизистой оболочке стенки дыхательных путей, но и подслизистом слое, который отечен и интенсивно инфильтрирован мононуклеарами с очагами фиброза [3; с. 160-162., 37; с. 15-25., 83; с. 75-76.].

По мере увеличения продолжительности контакта с пылью определяется угнетение неспецифического и клеточного звеньев иммунитета. У больных бронхитом установлены особенности взаимосвязей между показателями иммунного статуса и цитокинами. Цитокины IFN γ и IL-4 способствовали нарушению регуляторного влияния субпопуляций Т-хелперов (1 и 2 типов) на тип иммунного ответа с превалированием гуморального звена над клеточным [20; с.325-330., 92; с. 1582-1605., 107., 110; с. 15-26., 148; с. 162-172.].

При введении различных концентраций пыли люминофора, содержащего лантан наблюдалось развитие бронхитов, бронхиолитов, альвеолитов и интерстициальной пневмонии. При этом происходит образование крупных перибронхиальных и периваскулярных инфильтратов, в которых содержались, помимо фибробластов, нейтрофилов, эозинофилов, плазмоцитов, многочисленные макрофаги и лимфоциты, Макрофаги увеличены в размерах в связи с накоплением в их цитоплазме многочисленных частиц люминофора [59; с. 114.]. В ответ на повышение перекисного окисления липидов происходит определенная динамика метаболической активности макрофагов, что можно расценивать как защитно-приспособительную реакцию организма (24; с. 43-47., 25; с. 120-122., 26; с. 14-17.). Макрофаги легких являются гетерогенной популяцией с множественными функциями, обеспечивающими развитие местных и общих механизмов защиты органов дыхания от различных антигенов и абиогенов материала внешней среды. При пневмонии пеницилломикозной этиологии у детей до года отмечено неравномерное утолщение межальвеолярных перегородок в результате отека, макрофагально-гистiocитарная инфильтрация и склероз [6; с. 13-14.].

Уровень реактивности бронхов при ХОБЛ обусловлен генотипической гетерогенностью M_3 -холинорецепторов. Так, экспрессия генов M_3 -холинорецепторов в бронхиальном дереве у больных при наличии бронхиальной гиперреактивности достоверно выше по сравнению с аналогичными больными, но не имеющими повышенную реактивность дыхательных путей. Сравнительная оценка системного и локального воспаления у подобных больных и без нее свидетельствует об имеющейся взаимосвязи между интенсивностью воспаления и уровнем гиперреактивности. Это обстоятельство позволяет рассматривать патологию в качестве функционального индикатора интенсивности воспалительной реакции дыхательных путей и ее системных проявлений [75; с. 49-53.].

Хроническое воспаление легких при стабильной ХОБЛ характеризуется инфильтрацией нейтрофилов, моноцитов, цитотоксических CD8+ и Т-лимфоцитов CD4+ Th1 и Th17. Рекрутирование клеток первоначально запускается хемотаксическими сигналами, вызванными в макрофагах и эпителиальных клетках дымом и загрязнителями воздуха через оксидативный стресс и опосредованные Толл-подобными рецепторами [122; с. 161-171., 154; с. 750068., 156.].

Выявлены системные белковые биомаркеры, коррелирующие с показателями тяжести ХОБЛ, а также специфические белковые сигнатуры, связанные с сопутствующими заболеваниями, такими как метаболический синдром. 142 белковых анализа были измерены в сыворотке 140 пациентов со стабильной ХОБЛ, 15 курильщиков без ХОБЛ и 30 некурящих контрольной группы [111; с. 38629].

Модуляция экспрессии TLR, HBD и цитокинов сохранялась долгое время после воздействия дыма на эпителиальные клетки десен. Способствуя экспрессии и продукции TLR, HBD и провоспалительных цитокинов, сигаретный дым может способствовать нарушению регуляции врожденного иммунитета, что может отрицательно сказаться на здоровье человека [194; с. 998-1009., 195; с. 52614., 196; с. 1207-1216., 197; с. 1-10., 198.].

Аберрантная регуляция количества эпителиальных клеток дыхательных путей в дыхательные пути приводят к увеличению секреции слизи при хронических заболеваниях легких, таких как хронический бронхит. Поскольку семейство белков Vcl-2 имеет решающее значение для гомеостаза эпителия дыхательных путей, определение участников, которые уменьшают индуцированную сигаретным дымом (CS) метаплазию слизистых клеток, может помочь в разработке эффективных методов лечения [161; с. 1531-1538.].

Маркером начинающейся декомпенсации состояния при коморбидности сахарного диабета 2 и хронической обструктивной болезни лёгких может служить увеличение содержания провоспалительных цитокинов IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , If γ в бронхо - альвеолярной лаважной жидкости и сыворотке

крови и снижение уровня IgM-, IgG-, IgA-антител в крови [58; с. 78-85., 142; с. 784-797., 143; с. 241-259.].

Установлено, что при ХОБЛ и ХБ имеется существенный дисбаланс цитокинов в сыворотке крови пациентов: увеличены уровни провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8; снижен уровень ИЛ-2, ИФН- γ , наблюдаются динамические изменения содержания противовоспалительных цитокинов [3; с. 160-162., 71; с. 24-25., 129. 150; с. 10.].

У людей с ХОБЛ экспрессия гена IL33 также была связана с экспрессией гена IL-13 и муцина. Эти и другие открытия позволили представить роль врожденной иммунной системы в хронических заболеваниях, основанную на влиянии долговременных эпителиальных клеток-предшественников, запрограммированных на избыточную продукцию IL-33 [106., 134; с. 323-338.].

У пациентов с ХОБЛ в сочетании с врожденной пневмонией наблюдаются более высокая интенсивность респираторных симптомов, значения индекса коморбидности и уровня С-реактивного протеина в крови, более низкие спирометрические параметры по сравнению с показателями больных с обострением ХОБЛ. У этих больных по сравнению с больными ХОБЛ снижена Т-хелперная и Т-супрессорная клеточная активность, повышен уровень В-лимфоцитов, IgM, ИЛ-6 и TNF- α . После лечения у них сохранялись более выраженными клинические симптомы и проявления системного воспаления, оставались низкими содержание НК-клеток и IgG, высокими – уровень CD19-лимфоцитов, IgM и провоспалительных цитокинов [79; с. 31-36., 139; с. 658.].

У больных внебольничной пневмонией наблюдается неадекватная при остром воспалении резистентность организма: в 72% случаев - гипореактивное состояние иммунометаболического статуса (снижение содержания TNF α , IL-2, IL-8, повышение синтеза оппозиционного цитокина TGF β и растворимого лиганд-рецептора к TNF α в сыворотке и КВВ, снижение восстановленного глутатиона и активности каталазы); в 8,3% случаев – ареактивное состояние

иммунометаболического статуса (недостаточная бактерицидная и окислительно-метаболическая способность нейтрофильных гранулоцитов, низкое содержание TNF α , IL-2, IL-8, высокий уровень TGF β , sTNF- α RI (p55) в крови и КВВ, недостаточность антиоксидантной активности, низкое содержание восстановленного глутатиона и снижение активности всех окислительно-восстановительных ферментов) [34; с. 375-380., 147.].

Проведение иммунологического исследования позволило выявить существенное ослабление функциональной активности макрофагов/моноцитов, отражающее незавершенность фагоцитоза у больных с ОРВИ в сочетании с ХОБЛ, что характеризовалось существенным снижением всех изученных показателей [40; с. 37-44.].

Выявлено увеличение количества альвеолярных макрофагов в бронхоальвеолярных смывах при алкогольном и аутоиммунном поражении головного мозга. Дизрегуляторные изменения функциональной активности альвеолярных макрофагов, характеризующиеся снижением фагоцитарной активности при алкоголизме и её увеличением при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите, сопровождаются незавершенным фагоцитозом, что может приводить к высокой частоте пневмоний при данных патологиях [78; с. 1334-1337., 214; с. 526-541.].

Одним из клинических признаков муковисцидоза является глубокий воспалительный процесс, который характеризуется выработкой и высвобождением цитокинов и хемокинов, среди которых интерлейкин 8 (IL - 8) является одним из наиболее важных. Соответственно, растет интерес к разработке методов лечения муковисцидоза для уменьшения чрезмерной воспалительной реакции в дыхательных путях пациентов с муковисцидозом [65; с. 66-74., 70; с. 66-74., 126; с. 97-104.].

Метаплазия бокаловидных клеток в эпителии дыхательных путей человека может быть индуцирована IL-13. Гиперсекреция слизи сохраняется годами, даже после того, как будет удален первоначальный триггер (например, отказ от курения) [55; с. 79-84.]. Поскольку гиперсекреция слизи при астме с

высоким уровнем Th2 уменьшается блокадой пути Th2 [178; с. 118.]. возможно, что удаление IL-13 может облегчить индуцированную IL-13 метаплазию бокаловидных клеток [165; с. 840., 174; с. 744-760., 192; с. 17460-17469., 216; с. 1531-1538.].

Представлены результаты патоморфологического исследования рака гортани T1-4N0M0 от 67 больных при применении рекомбинантного интерлейкина-2 человека. У большинства больных преобладали ороговевающий плоскоклеточный рак (47,7 %) и неороговевающий плоскоклеточный рак (44,6 %), также наблюдали рак из папилломы (4,4 %), преинвазивный рак (3,3 %). Применение рекомбинантного интерлейкина-2 человека показало, что при раке гортани T1-3N0M0 цитокинотерапия способствует усилению местного противоопухолевого иммунитета, что морфологически выражается в повышении интенсивности клеточной перитуморозной реакции опухоли и повышении количества лимфоцитов в составе клеточного инфильтрата [125, 159.].

Таким образом, изучение данных научной литературы позволило установить наличие многих звеньев защитной реакции легких в ответ на воздействия и при различных видах патологии. Наиболее значительными из них являются мукоцилиарный клиренс и иммунные структуры. Становление этих защитных структур в лёгких позволит выявить их значение в раннем постнатальном онтогенезе. Полученные сведения могут быть использованы для профилактики и лечения заболеваний легких у детей. Указанные выше вопросы будут исследованы в настоящей работе.

§3. Современные представления о регуляторных свойствах АПУД-системы (апудоцитов и НЭТ) в органах дыхания

Термин «APUD» расшифровывается как Amine Precursore Uptake and Decarboxylation и обозначает основное свойство клеток диффузной эндокринной системы – апудоцитов: способность поглощать вводимые извне предшественники биогенных аминов, подвергать их декарбоксилированию с

последующим образованием биогенных аминов и пептидных гормонов. В настоящее время известно несколько десятков типов клеток APUD-системы, продуцирующих более 60 регуляторных пептидов и биогенных аминов. Большая часть этих клеток располагается в пищеварительной системе и достаточно хорошо изучена. Биологически активные вещества, которые продуцируются клетками диффузной эндокринной системы, отвечают за формирование условных рефлексов, стадий памяти и сна, болевых и эмоциональных ощущений [72; с. 71-75., 60; с. 57-60., 89; с. 3.].

Рядом исследователей было установлено присутствие апудоцитов в бронхиальном дереве. Эти клетки в литературе называются клетками Фейертера, К-клетками (клетки Кульчицкого). В бронхиальном дереве и в легких апудоциты располагаются диффузно среди бронхиального эпителия в виде отдельных клеток. Количество апудоцитов в нормальном легком здорового человека невелико: на 1 тыс. эпителиальных клеток приходится 2—4 эндокринные клетки. В легких, помимо апудоцитов к АПУД-системе относятся нейроэпителиальные тельца (НЭТ) [11; с. 152., 89; с. 3.].

В слизистой оболочке легких имеется несколько типов апудоцитов, обладающих разной морфологией и функцией. Выделяют ССК-клетки (холецистокинин), ЕС-клетки (К1) (серотонин), ЕС2-клетки (К2) (мелатонин, гастрин-рилизинг фактор), Р-клетки (бомбезин, дофамин), Д1-клетки (ВИП, лей-энкефалин), С-клетки (кальцитонин), Д-клетки (соматостатин) [8; с. 82-85., 9; с. 221-224.].

При обычной гистологической окраске апудоциты легких имеют большие размеры, чем клетки органа, округлую или треугольную форму, их цитоплазма эозинофильна, ядро сдвинуто в апикальную часть клетки. В базальной части располагаются секреторные гранулы, которые дают положительную реакцию с серебром и окрашиваются диазониевым методом. Эти гранулы являются основным ультраструктурным признаком апудоцитов и местом накопления биогенных аминов и пептидных гормонов, а их характерное строение обычно позволяет установить тип продуцируемого

гормона. При электронной микроскопии в апудоцитах обнаруживаются хорошо развитый эндоплазматический ретикулум, пластинчатый комплекс Гольджи, митохондрии и рибосомы. В клетках APUD-системы генетически детерминирована высокая метаболическая и функциональная активность, которая выражается в высокой активности ферментов цикла Кребса, гликолиза, пентозофосфатного шунта и обмена аминов.

Классические исследования *in vitro* показали, что апудоциты могут реагировать на целый ряд аэрозольных стимулов, таких как гипоксия, гиперкапния и никотин. Последние данные *in vivo* свидетельствуют об их существенной роли в нейроиммуномодулирующих очагах действия, высвобождая нейропептиды, нейротрансмиттеры и облегчая астматические реакции на аллерген. Кроме того, имеются доказательства того, что апудоциты могут функционировать как в качестве клеток-предшественников, так и в качестве ниш-предшественников после повреждения эпителия дыхательных путей. Увеличение этих клеток наблюдается при хронических заболеваниях легких. Они также являются источниками происхождения мелкоклеточного рака легких [128; с. 67-89.].

Диффузная идиопатическая легочная нейроэндокринная клеточная гиперплазия – это прединвазивная генерализованная пролиферация легочных нейроэндокринных клеток, которая была описана в сочетании с карциноидными опухолями, облитерирующим бронхиолитом и другими фиброзными изменениями легких [157; с. 438-444. 188; с. 58-63.].

Гиперплазия нейроэндокринных клеток значительно увеличивается в легком с нейроэндокринными опухолями по сравнению с другими карциномами, подтверждающие данные, что гиперплазия нейроэндокринных клеток имеет опухолевый потенциал [185; с. 332-337.].

Легочные нейроэндокринные клетки широко распространены по всей слизистой оболочке дыхательных путей млекопитающих легких как одиночные клетки и как отличительные иннервированные скопления, нейроэпителиальные тельца (НЭТ). Эти клетки дифференцируются на ранних

стадиях развития легких и более заметны в легких плода/новорожденного по сравнению со взрослыми. Клетки продуцируют биогенный амин (серотонин) и различные пептиды (например, бомбезин), участвующие в регуляции функции легких. Повышенное число апудоцитов и НЭТ наблюдалось при различных перинатальных и постнатальных заболеваниях легких [85; с. 176-177., 115; с. 419-435., 116; с. 106-116.].

Легкие постоянно подвергаются воздействию внешних атмосферных сигналов. То, как они воспринимают и реагирует на эти сигналы, находится в центре внимания исследователей. Установлено, что гены окольных рецепторов (Robo) экспрессируются в легочных нейроэндокринных клетках эпителия. Инактивация Robo в легком мыши приводит к неспособности апудоцитов группироваться в сенсорные органоиды и вызывает повышенную выработку нейропептидов при воздействии воздуха. Избыток нейропептидов приводит к увеличению иммунных инфильтратов. Следовательно, эндокринные клетки действуют как точные датчики дыхательных путей, которые вызывают иммунные реакции через нейропептиды. Эти данные позволяют предположить, что апудоциты и нейропептидные аномалии, задокументированные в широком спектре легочных заболеваний, могут глубоко влиять на их симптомы и прогрессирование [102; с. 707-710., 117; с. 420-437.].

Известно, что перепроизводство слизи является главным фактором заболеваемости и смертности при астме. Перепроизводство слизи индуцируется согласованным действием нескольких факторов, которые включают воспалительные цитокины и γ -аминомасляную кислоту (ГАМК). ГАМК вырабатывается только легочными эндокринными клетками в легком мышей. Эти клетки также являются основным источником ГАМК в легких приматов. Кроме того, пациенты с астмой имели повышенные уровни экспрессии подмножества ГАМК-рецепторов α -типа и β -типа в эпителии дыхательных путей по сравнению со здоровыми контрольными группами. В совокупности современные данные демонстрируют эволюционно

сохраненную интраэпителиальную ГАМК-сигнализацию, которая в совокупности с IL-13 играет существенную роль в перепроизводстве слизи. Эти результаты могут предложить новые стратегии для улучшения перепроизводства слизи у пациентов с астмой путем таргетирования секреции эндокринными клетками и ГАМК-сигнализации [96; с. 687-694., 202; с. 360.].

После повреждения легких теми или иными факторами эндокринные клетки, находящиеся в группах, пролиферируют и генерируют другие типы клеток, способствующие восстановлению эпителия. Только редкие эндокринные клетки, как правило, 2-4 на кластер, функционируют как стволовые клетки. Эти полностью дифференцированные клетки обладают признаками классических стволовых клеток. Большинство из них размножаются (самообновляются) после травмы, а некоторые мигрируют в поврежденную область. Через неделю отдельные клетки, часто только по одной в кластере, теряют свою идентичность (депрограммирование), транзитно усиливаются и перепрограммируются на другие клетки, создавая большие клональные структуры [171; с. 403-416.].

Уникальными структурами легких являются нейроэпителиальные тельца (НЭТ). Иннервированные группы нейроэндокринных клеток, называемые НЭТ, диффузно распространены в эпителии внутрилегочных дыхательных путей у многих видов животных и человека. Используя нейронную трассировку, денервацию и иммунное окрашивание, было продемонстрировано, что иннервация НЭТ гораздо сложнее, чем только сенсорная иннервация блуждающими нервами, предложенная другими авторами. По меньшей мере пять различных популяций нервных волокон имеет важное значение для определения положения НЭТ среди многих легочных рецепторов, характеризующихся пульмонологами физиологами [91; с. 25-40.].

В то время как солитарные легочные нейроэпителиальные клетки находятся в трахее, бронхиолах и терминальных дыхательных путях, НЭТ локализируются только во внутрилегочных дыхательных путях. Цитоплазма

НЭТ содержит секреторные гранулы, которые загружены биологически активными молекулами, такими как нейропептиды, моноамины и пуриновые передатчики. НЭТ обычно встречаются в местах бифуркации дыхательных путей или вблизи них. Клетки НЭТ в эпителии легких иннервируются сенсорными и холинергическими нервами. Эти сенсорные афференты происходят из узловых ганглиев и спинальных ганглиев, а холинергические эфференты – из ствола головного мозга и внутренних ганглиев. Несмотря на достигнутый в последнее время прогресс в изучении механизмов дыхательной иннервации, для полного понимания этих процессов необходимы дальнейшие исследования. Например, необходимо определить дополнительные сигналы, управляющие иннервацией НЭТ [95; с. 194-198., 103; с. 55-74.].

НЭТ представляют собой полимодальные хемосенсоры дыхательных путей для мониторинга и сигнализации концентрации окружающего воздуха через комплексную иннервацию к стволу головного мозга, контролирующему дыхание. НЭТ производят биоактивный амин, серотонин (5-НТ), и разнообразные пептиды с множественными влияниями на физиологию легкого и других систем органа. НЭТ у млекопитающих наиболее многочисленны в течение фетального и неонатального периодов, а снижение в постнатальном периоде предполагает важную роль в процессе перинатальной адаптации [172; с. 69-80.].

Приводятся доказательства того, что микроокружение НЭТ служит источником клеток-предшественников дыхательных путей, которые способствуют фокальной регенерации эпителия дыхательных путей [141; с. 283., 181; с. 269-278.].

Микроокружение НЭТ питает плотно иннервированные группы нейроэндокринных клеток, которые покрыты Клара-подобными клетками и, как полагают, важны во время развития и для восстановления эпителия дыхательных путей взрослых после повреждений. Тем не менее, мало известно о потенциальных характеристиках стволовых клеток в здоровых послеродовых легких [208; с. 207.].

Многочисленные исследования установили, что НЭТ образуют внутри легких рецепторную систему, которая регистрирует состав вдыхаемого воздуха. В ответ на это вырабатываются биогенные амины, пептидные гормоны, которые регулируют тонус стенок бронхов и кровеносных сосудов и приводит кровоток в соответствие с вентиляцией. Хотя доказана сложная структура НЭТ и их иннервация [81; с. 100-105.], однако этим не исчерпывается многообразие функций НЭТ в дыхательной системе

Исследования последних лет направлены на выявление изменчивости нейроэндокринной системы легких (апудоцитов и НЭТ) при различных видах патологии дыхательной системы.

Так, проанализированы уровни бомбезин-позитивных нейроэндокринных клеток при нейроэндокринной клеточной гиперплазии в раннем детстве, а также при других интерстициальных заболеваниях легких у детей с целью обоснования предложенных гистологических критериев этого заболевания и изучения ее этиологии. В легком была проанализирована степень экспрессии бомбезин-позитивных клеток в эпителии дыхательных путей биопсии от семи пациентов с диагнозом нейроэндокринной клеточной гиперплазии и других детей ($n = 64$) в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Пациенты с нейроэндокринной клеточной гиперплазией имели самый высокий средний процент бомбезин-положительных апудоцитов на дыхательные пути по сравнению с другими детьми. Тем не менее, они были также замечены в легких многих других детей и, как представляется, наиболее заметны при заболеваниях, связанных с незрелостью легких. Апудоциты могут в какой-то степени быть маркером незрелости дыхательных путей, а не непосредственной причиной нейроэндокринной клеточной гиперплазии [215; с. 501-508.].

Воздействие на культуры эпителиоцитов дыхательных путей человека летучими химическими веществами снижало уровень серотонина в апудоцитах, а также приводило к высвобождению нейропептида кальцитонина, связанного с геном пептида (CGRP), в базальную среду. Эти

данные позволяют предположить, что такая стимуляция эндокринных клеток может приводить к секреции факторов, способных стимулировать соответствующие рецепторы в эпителии легких. Было обнаружено, что распределение серотониновых и нейропептидных рецепторов может изменяться при хронической обструктивной болезни легких. Предполагается, что повышенная химиочувствительность эндокринных клеток может способствовать изменению чувствительности к летучим стимулам при этом заболевании. Вместе эти данные указывают на то, что эпителий дыхательных путей человека содержит специализированные клетки, которые отвечают на летучие химические стимулы, и могут помочь объяснить клинические наблюдения реакций дыхательных путей, вызванных запахом [133; с. 637-646.].

В некоторых исследованиях легких человека и животных было высказано предположение, что продукты легочных эндокринных клеток, в частности гастрин-высвобождающий пептид, могут играть роль в фиброгенезе, но более поздние детальные исследования фиброзных легких человека не смогли подтвердить это. Используя иммуноцитохимию, исследовали морфологию, содержание, распределение и количество легочных эндокринных клеток в 15 парах фиброзных легких у шахтеров и сравнили их характеристики с аналогичными клетками в сопоставимых по возрасту контролях. Пролиферация эндокринных клеток наблюдалась в легких всего двух шахтеров, у которых она была очаговой и связана с острым бронхитом и бронхопневмонией. Не было никакой разницы между шахтерами и контролями по внешнему виду (в основном одиночные клетки), содержанию (преимущественно гастрин-высвобождающий пептид и кальцитонин), распределению (в основном в мелких бронхах и бронхиолах) или по количеству (4,5 против 4,1 клеток на 10000 эпителиальных клеток. соответственно) эндокринных клеток. Представляется маловероятным, что вещества, выделяемые этими клетками, играют какую-либо роль в стимуляции

фиброза в легких человека, а скорее играют роль в воспалительной реакции на повреждение легких [131; с. 388-391.].

Роль и функция легочной нейроэндокринной системы остаются предметом обсуждения на протяжении многих лет. В течение последнего десятилетия исследования с использованием современных методов клеточной и молекулярной биологии выявили её сложную функциональную роль, начиная с ранних стадий развития легких в качестве модуляторов роста и дифференцировки легочных клеток и во время родов в качестве датчиков O_2 дыхательных путей, участвующих в неонатальной адаптации. Постнатально и за его пределами НЭТ являются поставщиками ниши стволовых клеток легких, что важно для регенерации эпителия дыхательных путей и канцерогенеза легких. В обзорах обсуждаются современные данные, касающиеся реакций апудоцитов на внутриутробные стимулы внешней среды, онтогенеза и молекулярной регуляции дифференцировки, иннервации НЭТ и их роли в качестве хеморецепторов дыхательных путей, включая механизмы восприятия O_2 и хемотрансмиссии стимула гипоксии. Хотя аномалии АПУД-системы обнаруживаются при различных педиатрических легочных заболеваниях, но клиническая значительность и механизмы их развития неизвестны. Обсуждается возможная роль этой системы в патогенезе заболеваний легких у детей, включая врожденные легочные нарушения, бронхолегочную дисплазию, нарушения респираторного контроля, нейроэндокринную гиперплазию детского возраста, муковисцидоз, бронхиальную астму и легочную гипертензию [117; с.420-427].

Апудоциты легких и НЭТ могут быть вовлечены в патофизиологию синдрома внезапной детской смерти. Морфометрически оценили частоту и размер апудоцитов/НЭТ в легких новорожденных, умерших от синдрома внезапной детской смерти ($n = 21$), и сравнили их с равным количеством этих структур в легких сопоставимых по возрасту контрольных детей, умерших от несчастного случая. В качестве маркера для апудоцитов и НЭТ использовали антитело против хромогранина А. Легкие новорожденных с синдромом

внезапной детской смерти показали значительно больший процент площади иммунного окрашивания эпителия дыхательных путей ($2,72 \pm 0,28$ по сравнению с $1,88 \pm 0,24$; $P < 0,05$) и больший размер НЭТ (1557 ± 153 мкм по сравнению с 1151 ± 106 мкм; $P < 0,05$) по сравнению с контрольными детьми. Размер клеток НЭТ был также значительно увеличен в случаях с синдромом внезапной детской смерти по сравнению с контролем ($180 \pm 6,39$ мкм) против $157 \pm 8,0$ мкм; $P < 0,05$. Полученные результаты указывают на наличие не только гипертрофии, но и гиперплазии клеток в НЭТ. Этим подтверждаются предыдущие исследования, демонстрирующие гиперплазию апудоцитов и НЭТ в легких младенцев, умерших от синдрома внезапной детской смерти. Эти изменения могут быть вторичными по отношению к хронической гипоксии и/или могут быть связаны с задержкой созревания [115; с. 419-435., 116; с. 106-116.].

Данные научной литературы показывают разнообразные функции компонентов АПУД-системы в легких. Установлена их хеморецепторная функция, их роль в качестве ниш стволовых клеток, участие в регенерации легких при заболеваниях, в развитии патологии легких в детском возрасте. Однако нет сведений о влиянии апудоцитов и НЭТ на структуры врожденного и приобретенного иммунитета как в пре- и постнатальном онтогенезе, так и в условиях патологии. Отмеченное послужило целью для выявления возможного регуляторного влияния АПУД-системы на развитие и функционирование структур врожденного и приобретенного иммунитета.

МЕТОДОЛОГИЯ ИЗУЧЕНИЯ ИММУННЫХ И РЕГУЛЯТОРНЫХ СТРУКТУР В ОНТОГЕНЕЗЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ

Общая характеристика материала

Исследование онтогенеза легких проводилось у кроликов в пре- и постнатальном периоде. Состояние легких у кроликов в плодном периоде эмбриогенезе изучено на 15 плодах, полученных нами на 20 и 26 дни внутриутробного развития. Исследование легких у кроликов в постнатальном онтогенезе проводили на 1,3,7,10,15,21,30,90 и 180 дни после рождения, всего 54 животных. Сроки исследования у незрело-рождающихся животных (кролики) были выбраны в соответствии с изменяющимися у них после рождения особенностями физиологических функций организма; выделены периоды новорожденности, прозревания, усложнения локомоций, препубертантный и пубертантный.

Для проведения эксперимента на органах дыхания была выбрана модель пневмонии, которая была индуцирована у взрослых самцов кроликов с весом 2,0-2,5 кг. Для этого в их трахею была введена стерильная капроновая нить, используя модификацию метода М.И. Захарьевской и Н.И. Аничкова. Нить имела длину 6-7 см и толщину 0,8 см, с утолщением диаметром 1,5 мм на конце. Операция проводилась под наркозом этаминал-натрия, используя 5% раствор этого препарата в дистиллированной воде. Для наркоза вводили 50 мг/кг веса животного.

Операция включала разрез кожи шеи, обнажение трахеи тупым путем и введение нити после прокола иглой. Проксимальный конец нити закрепляли на передней стенке трахеи, а рану послойно шили. Состояние животных сразу после операции всегда было удовлетворительным. Таким образом, пневмония была индуцирована у 72 взрослых кроликов, и материал от трех животных, которые умерли в разные сроки после операции, не подлежал исследованию.

Динамика воспалительного процесса контролировалась и животные были взяты в опыт через 1, 3, 7, 14 дней, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 месяцев после операции. В каждой группе исследовалось 6-8 животных. В качестве контроля

использовались легкие 12 здоровых животных и 13 кроликов, которым была выполнена "ложная операция". В последнем случае все этапы операции были проведены, за исключением введения нити в трахею. Забой животных осуществлялся под наркозом этаминал-натрия с последующей перерезкой брюшной части аорты. Содержание и забой лабораторных животных выполнен при строгом соблюдении биоэтических норм, принятых для проведения экспериментальных исследований в Республике Узбекистан.

Таблица 1.

Распределение плодов человека и новорожденных по возрасту и полу

№	Возраст	пол	всего	
1	Плоды	9,11,12,13,15,17,18,20,21 недель	М-12 Д -11	23
2	Недоношенные	22-37 недель гестации	М-6 Д -2	8
3	Мертворожденные	22-37 недель гестации	М-7 Д -4	11
4	Доношенные, но умершие	39-40 недель гестации	М-6 Д -4	10
5	Переношенные, но умершие	41-42 недель гестации	М-2	2
	Всего			54

Таблица 2.

Распределение по гестационному возрасту и массы тела недоношенных

Степень недоношенности	Недели беременности	Массы тела (г)	случаев
I-легкая	34-36 недель	Менее 2000	26
II-средняя	32-35 недель	1501-2000	28
III-глубокая	28-31 недель	1001-1500	31
IV-экстремальная	Менее 28 недель	Менее 1000	23
Всего			141

Изучение легких умерших новорожденных и детей с пневмонией проводилось в патологоанатомическом отделении 1-клиники СамГМУ в период с 2015 по 2024 годы. Исследование включало 43 случая новорожденных, умерших в возрасте от 0 дней до 1,5 года. Для формирования группы исследования были разработаны критерии отбора материала на основе клинических и патоморфологических данных.

Критериями включения в исследование были следующие факторы:

1. Указание в патологоанатомическом диагнозе на наличие пневмонии новорожденных и острой пневмонии детей грудного возраста, а также подтверждение диагноза повторным исследованием.

2. Возраст умерших новорожденных и детей грудного возраста от 0 суток до 1,5 года.

3. Наличие состояний, сопровождавшихся острой дыхательной недостаточностью, внутриутробной инфекции, клинико-anamnestических данных и результатов рентгенологического обследования.

4. Проведение консервативной терапии в первые часы после рождения для лечения вышеупомянутых состояний.

Таким образом, выбранный материал включал умерших новорожденных и детей с пневмонией, удовлетворяющих указанным критериям.

Во всех группах наблюдений материал для исследования брали таким образом, чтобы можно было оценить морфофункциональное состояние бронхов крупного, среднего и малого диаметров и респираторного отдела. Для этого у плодов и молодых животных брали все легкое или его доли полностью, у взрослых – доли разрезали на 2-3 части. Также поступали с легкими плодов человека раннего возраста. У плодов более позднего возраста и у детей из каждой доли вырезали 5-7 кусочков на некотором расстоянии друг от друга, которые затем исследовали.

§2.2. Методы исследования

Для анализа полученного материала нами были использованы методы световой, люминесцентной микроскопии и иммуногистохимические методы.

Оптимальные результаты получены при фиксации материала в жидкости Буэна в течение 18-24 часов при комнатной температуре. Некоторым животным проводили наливку легких жидкостью Буэна. Для этого после умерщвления животных перевязывали трахею и иглой медленно вводили в нее фиксатор под небольшим давлением до полного расправления легких и заполнения ими грудной клетки. Затем извлекали комплекс органов грудной клетки, отделяли органы дыхания и фиксировали их в новой порции жидкости Буэна. Последующий гистологический анализ показал, что при данном способе наливки легких повреждения бронхов и альвеол не происходит.

Ткань легких у большинства животных, а также операционный и секционный материал фиксировали путем погружения кусочков в жидкость Буэна. После фиксации кусочки промывали в 3-4 порциях 80⁰ спирта, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и заливали в парафин. С каждого блока готовили 6-8 ступенчатых срезов, толщиной 10 мкм, находящихся на расстоянии 60-80 мкм друг от друга. Срезы окрашивали Гематоксилином и эозином (ГЭ), пикрофуксином по Ван-Гизону (ВГ), резорцин-фуксином по Вейгерту, по методу Массону.

Для выявления эндокринных клеток срезы импрегнировали по методу Гримелиуса (двойная импрегнация), Севьера – Мунгера, Паскуаля. Применена аргентаффинная реакция Массона-Гамперля. При постановке всех реакций в инкубационную смесь обязательно помещали срезы двенадцатиперстной кишки для контроля реакции. Сравнительный анализ препаратов, импрегнированных по методу Гримелиуса и Паскуаля, показал, что наилучшие результаты получены после фиксации в жидкости Буэна и импрегнации по методу Гримелиуса. При этом аргирофильные клетки выглядят более контрастными, количество клеток, выявляемых обоими методами, одинаково.

Аргентаффинная реакция Массона - Гамперля выполнялась в классической прописи и в модификации Сингха. Получены идентичные результаты. В результате аргентаффинные гранулы импрегнировались в

черный цвет. Низкий уровень биогенных аминов в апудоцитах и НЭТ является причиной того, что аргентаффинная реакция в легких человека оказывается отрицательной. По нашему мнению, это является также причиной того, что клетки в легких, содержащие биогенные амины, не определяются и методом Севки.

Известно, что аргирофильная реакция Гримелиуса способствует выявлению серотонина и ряда пептидных гормонов. Морфология и распределение аргирофильных клеток в легких человека аналогичны флюоресцирующим клеткам, которые обнаруживаются в них после инкубации с предшественниками аминов. В то же время установлено, что наиболее распространенные пептиды легких человека, такие, как бомбезин и кальцитонин, не обладают аргирофилией. Это позволяет считать, что при использовании аргирофильной реакции Гримелиуса выявляются клетки легких, содержащих биогенные амины.

Для люминесцентной микроскопии кусочки легких после извлечения из организма помещали в криостат при температуре минус 20⁰С, где готовили срезы толщиной 25 мкм и наклеивали их на сухие стекла. Срезы подвергали обработке 2% растворе глиоксиловой кислоты. Препараты затем были изучены с помощью люминесцентного микроскопа ЛЮМАМ-И2 с применением фильтра ФС-1 (толщиной 4 мм), пропускающего монохроматический свет с длиной волны 410нм.

Для контроля за эффективность люминесцентного метода использовали срезы, которые не инкубировали в глиоксиловой кислоте. Свечения структур при этом не наблюдалось. Препараты, приготовленные для люминесцентной микроскопии, фотографировали с использованием пленки РФ-3. В отдельных случаях препараты после изучения в люминесцентном микроскопе, импрегнировали по методу Гримелиуса так, как описано выше. Такой способ позволяет сопоставлять люминесцирующие и аргирофильные структуры. Применение метода Массона-Гамперля после инкубации в глиоксиловой кислоте не дало положительных результатов. Это является, по-видимому,

следствием более высокой чувствительности люминесцентно-гистохимического метода по сравнению с аргентаффинной реакцией.

Для гистохимического исследования ацетилхолинэстеразы применяли метод М. Карнаковского и Л.Рутс.

Для сравнения числа апудоцитов и НЭТ у животных одинакового возраста определяли их количество на поперечный срез бронха крупного, среднего или малого калибра. Для этого на препаратах легких подсчитывали все бронхи с учетом ветвления и эндокринные элементы, находящиеся в слизистой оболочке.

Морфометрические исследования проводили с помощью микроскопа Leica DM 2500 с цифровой камерой высокого разрешения Leica VAC 320 персонального компьютера. Использовали программу Image Scope Color. В каждом гистологическом препарате было обследовано по 10 объектов.

Иммуногистохимические исследования проводилось исследование с использованием моноклональных мышинных антител к Ki-67, Bcl-2 (в разведении 1:100, Novocastra), CD3 и CD20. В качестве вторичных антител использовался универсальный набор, включающий биотинилированные антимышьи иммуноглобулины. Для визуализации окраски применялся комплекс авидина с биотинилированной пероксидазой (АВС-комплект) с последующим проявлением пероксидазы с использованием диаминобензидина. Количество иммунопозитивных ядер клеток Ki-67, Bcl-2, CD3 и CD20 автоматически подсчитывались в 10 случайно выбранных полях зрения. Результаты ИГХ реакции оценивали процентом клеток, окрашенных на любом уровне.

Положительная экспрессия маркера наблюдалась в различных областях эпителия бронхов и легких, соответствующих разным морфологическим процессам, как в пренатальном онтогенезе, так и в постнатальном периоде, как в норме, так и при воспалительных патологиях.

Этапы иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

№	Иммуногистохимия	Реагенты	Время
1	Приготовление срезов толщиной 4 мкм	Полилизинированные стекла	
2	Сушка срезов		24 часа при комнатной температуре
3	Сушка в термостате		T-55-60° 60 минут
4	Депарафинизация	Орто-Ксилол	10 минут 3 раза
5	Дегидратация	Спирт 96%	3 мин 3 раза
6	Регидратация	Дистиллированная вода	10 мин
7	Демаскировка	Демаскирующий буфер	30-40 минут в воде температурой 98°
8	Мойка	Раствор представляет собой Трис-буфер (pH=7,5)	5 минут
9	Блокирование эндогенной пероксидазы	Перекись водорода 3%	5 минут
10	Мойка	Дистиллированная вода	3 минут
11	Обнаружение и инкубация первичных (первичных) антител	Специфические антитела	20-30 минут
12	Мойка	Раствор представляет собой Трис-буфер (pH=7,5)	5 минут
13	Обнаружение и инкубация первичных (первичных) антител	Визуальный тзм	20-30 минут
14	Мойка	Раствор представляет собой Трис-буфер (pH=7,5)	5 минут
15	Отжиг с диаминбензидином	ДАВ-хромоген	5 минут
16	Мойка	Дистиллированная вода	3 минут
17	Краска	Гемотоксилин Майера	5 минут
18	Мойка	Проточная вода	1 минут
19	Дегидратация	Спирт 96%	2 раза по 5 минут
20	Деспиртизация	Орто-ксилол	2 раза по 5 минут
21	Заключение	Бальзам, покровные стекла	

Для оценки различий между группами использовали параметрические и непараметрические критерии, такие как Т-критерий Стьюдента для

межгрупповых различий в частоте, критерий chi-squared для символа C с поправкой Йейтса (если ожидаемые частоты меньше 10) и точный критерий Фишера (если ожидаемые частоты меньше 6). Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M - среднее значение, а m - стандартная ошибка. Количественные показатели параметров экспрессии представлены как $M \pm Sd$, где M - среднее значение, а Sd - стандартное отклонение. Обсуждены результаты с выявленными значительными различиями при уровне значимости $p = 0,05$ или менее. Отношение шансов (OR) события в одной группе к отношению шансов события в другой группе было оценено с использованием таблицы Effect Size Calculator.xls. Морфометрические данные были подвергнуты вариационно-статистической обработке методом Стьюдента.

Изменение компонентов иммунитета и регуляторных структур легких у детей при воспалительных заболеваниях органов дыхания

Исследователи до сих пор не уделяли достаточного внимания вопросу о взаимосвязи между иммунной системой и системой АПУД при воспалительных заболеваниях легких у детей. Некоторые аспекты этой проблемы, имеющей практическую значимость, рассмотрены в данной главе. Особое внимание уделено сравнению изменений в этих системах при патологии дыхательной системы у новорожденных и детей грудного возраста, учитывая выраженную зависимость ЭА легких от возраста детей. Для этого были выбраны такие заболевания легких, которые являются основной причиной смерти детей: врожденные пневмонии у новорожденных и острые неспецифические заболевания легких у детей грудного возраста.

Учитывая критерии включения было отобрано для дальнейшего исследования 41 аутопсийных случая.

В свою очередь, с целью систематизации клинического и аутопсированного материала основная выборка была поделена на 6 групп умерших новорожденных и детей грудного возраста.

В первой группе были включены младенцы (8 случаев, 19,51%), умершие в течение 7 суток после рождения.

Во второй группе были новорожденные (9 случаев, 21,95%), умершие в возрасте от 8 до 28 суток.

Третья группа состояла из детей грудного возраста (6 случаев, 14,63%), проживших 1-3 месяца.

Четвертая группа включала детей грудного возраста (6 случаев, 14,63%), умерших в возрасте от 4 до 6 месяцев.

Таблица 4.2.1.

Распределение материала в зависимости от степени доношенности и пола

№	Группы/дни жизни	Пол		Недоношенные при рождении	Доношенные при рождении	Всего
		м	д			
	Контроль 0-1 суток	5	5	-	39-40 недель	10
1	0-7 суток	6	2	5	3	8
2	8-28 суток	5	4	4	5	9
3	30-90 суток	3	3	2	4	6
4	120-180 суток	5	1	3	3	6
5	1 год	4	2	1	5	6
6	1,5 года	4	2	2	4	6
	Всего	27 (65,85%)	14 (34,14 %)	17 (41,46%)	24 (58,54%)	10/41 (100%)

Пятая группа состояла из детей грудного возраста (6 случаев, 14,63%), умерших с 7 месяцев до 1 года.

Шестая группа включила детей грудного возраста (6 случаев, 14,63%), умерших в возрасте от 1 до 1,5 года.

Результаты сравнительного анализа показали существенные различия между группами в массе тела, возрасте, длительности проведения консервативного лечения и оценке по шкале Апгар. Большинство случаев (58,54%) относится к умершим доношенным новорожденным с низкой оценкой по шкале Апгар при рождении. В исследуемых группах новорожденных и детей грудного возраста чаще заболевали мальчики (65,85%), в то время как девочки составляли меньшую часть (34,15%). Также была сформирована группа контроля из 10 умерших детей, которым не проводилось консервативное лечение и которые умерли от черепно-мозговой травмы. Основными заболеваниями, выявленными при патологоанатомическом исследовании, были острая полисегментарная пневмония (95,12%) и острая очаговая бронхопневмония (4,88%). При проведении вскрытий соблюдались соответствующие протоколы и временные

рамки в интервале от 2 часов до 1 суток с момента наступления смерти детей в соответствии с медицинскими предписаниями и приказами МЗ Узбекистана (№ 574 от 04 ноября 1992 г. и приложениях 8,9,10).

В **первой** группе наблюдения мы обнаружили, что в легких наблюдались очаги темно-розового цвета с мягко-эластичной консистенцией. находились участки дистелектаза и ателектаза. При разрезе поврежденных очагов оттекала серозная жидкость. В некоторых случаях в бронхах была обнаружена амниотическая жидкость. Микроскопическое исследование показало наличие слизи и склеивание ресничек на поверхности эпителиоцитов в бронхах разного диаметра. В ПО наблюдались инфильтраты из лимфоцитов, моноцитов, фибробластов и фиброцитов (Рис.4.2.1).

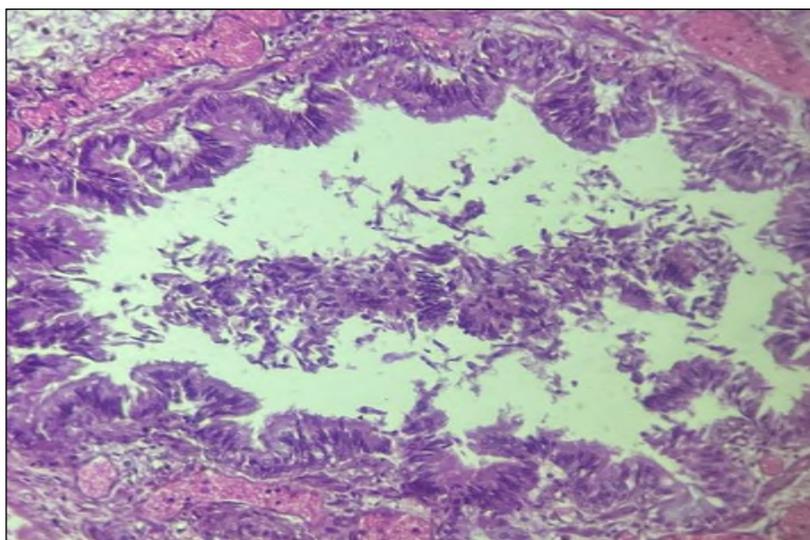


Рис. 1. Бронх среднего калибра умершего новорожденного на 7 сутки жизни. В полости бронха десквамированные клетки СО. В кровеносных сосудах фибриново-эритроцитарные тромбы, гемостаз. Окраска ГЭ. Ок.40, об. 10.

В мелких сосудах наблюдался гемостаз. Обнаружены слизисто-белковые железы бронхов с пенистым содержимым в цитоплазме клеток. Фиброзно-хрящевая и адвентициальная оболочки не имели особенностей. В альвеолах легких были обнаружены следующие изменения. Альвеолы были

заполнены отечной жидкостью с очагами дистелектазов и ателектазов (Рис.4.2.2. А, Б).

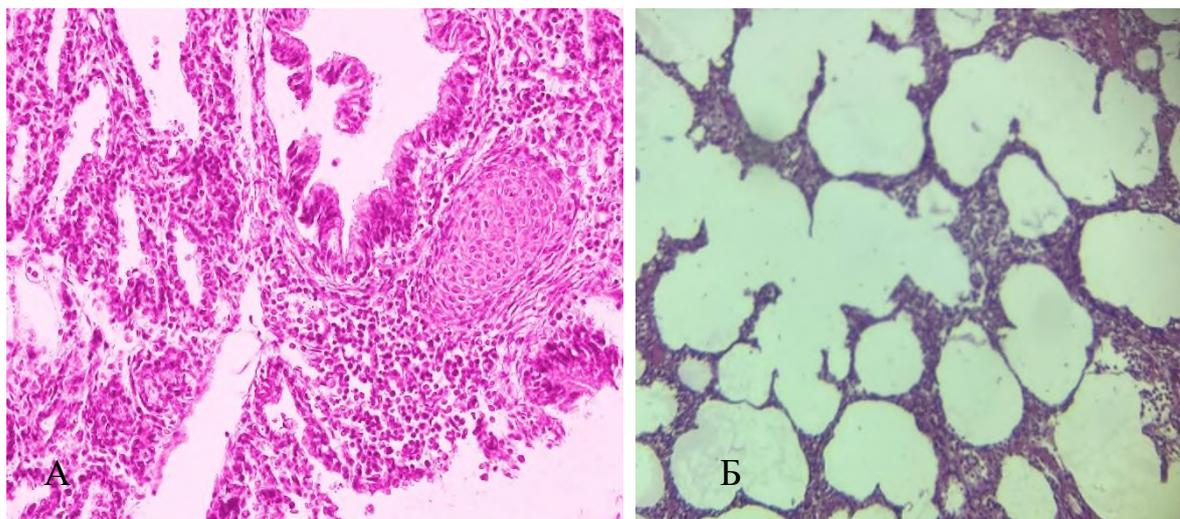


Рис. 2. А – Бронх малого калибра новорожденного, умершего на 3 сутки жизни. Выраженная воспалительно-клеточная инфильтрация ПО. Б – Легкое. Выраженная воспалительно-клеточная инфильтрация интерстициальной ткани и эмфизема легкого. Окраска ГЭ. Ок.40, об. 10.

При окраске по методу Массона обнаруживались фибриновые волокна, окрашенные в красный цвет (Рис. 4.2.3). В интерстициальной ткани легких были инфильтраты из лимфоцитов, макрофагов и фиброцитов.

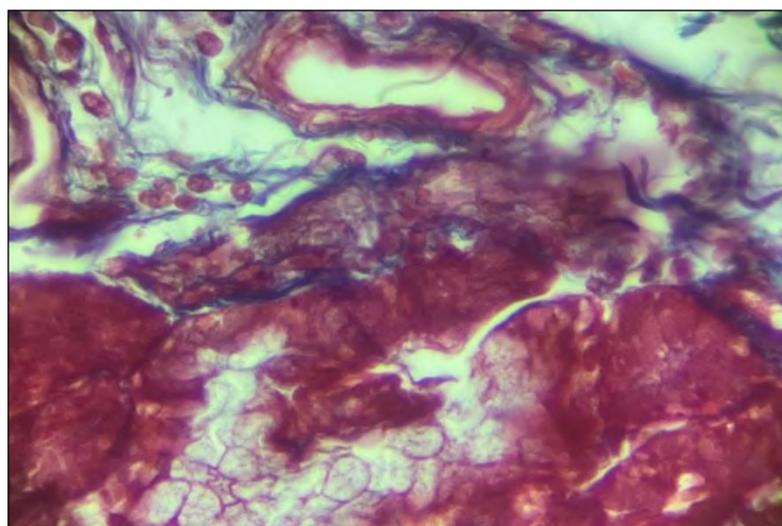


Рис. 3. Легкое умершего новорожденного на 28 сутки жизни. Периваскулярный отек и разволокнение коллагеновых волокон стенки

сосудов легкого, а также инфильтрация фибриновыми нитями. Окраска по методу Массона. Ок.40, об. 10.

При окраске по методу ВГ были обнаружены фуксинофильные коллагеновые волокна. Коллагеновые волокна в стенках сосудов и бронхиолах были разволокнены, отечны и местами беспорядочно расположены.

В группе новорожденных с пневмонией были обнаружены следующие результаты. Толщина СО в бронхах различных размеров: крупные – главные и долевые бронхи – 12,0 мкм, бронхи среднего калибра – 9,0 мкм, бронхи малого калибра – 5,9 мкм. В сравнении с контрольной группой, толщина была увеличена в 0,85 раз для крупных бронхов, в 0,97 раз для бронхов среднего калибра и в 0,95 раз для бронхов малых калибров. Высота эпителиального покрова в сравнении с СП была увеличена в главных и долевых бронхах в 2,27 раза, в бронхах среднего калибра – в 2,09 раза, в бронхах малого калибра – 1,69 раза (см. в прил. диаг. 4.2.1).

ПКЛ в бронхах новорожденных с воспалительными процессами составило 11,78%. В РО оно составило 12,10%, а в СП - 14,03%. В эпителии относительно СП содержание лимфоцитов было в 2,25 раза меньше, что объясняется наличием больших скоплений лимфоцитов в СП. В респираторном тракте содержание лимфоцитов было увеличено в 0,69 раза по сравнению с контрольной группой (см. в прил. диаг. 4.2.2).

Апудоциты и НЭТ обнаружены у всех исследуемых случаев. Они находятся на СО, покрытой МРЭ. У 7-дневного ребенка в легких почти в каждом срезе бронха встречаются 1-2 апудоцита, а НЭТ встречаются реже. Заметно, что в проксимальных отделах бронхиального дерева у этого ребенка больше эндокринных структур, чем в дистальных. В РО легких НЭТ обнаруживаются чаще, чем апудоциты. В долевых бронхах на поперечном срезе приходится 0,4-2,3 апудоцита, в сегментарных бронхах – 1,7-2,3 апудоцита, а в более мелких разветвлениях – 1-2 апудоцита. Наибольшее количество апудоцитов наблюдается в субсегментарных бронхах. Однако

НЭТ обнаруживаются реже и состоят из 2-4 клеток. Апудоциты могут быть как открытого типа, достигающие просвета воздушных путей, так и закрытого типа (см. в прил. диаг. 4.2.3).

Во **второй** группе наблюдения мы заметили, что в легких имеются макроскопические признаки розовато-красного цвета, мягко-эластичной или тестоватой консистенции. Также наблюдаются участки дистелектаза и ателектаза. В двух случаях с летальным исходом в течение 14 дней от начала заболевания, легкие макроскопически были увеличены, тяжелые и имели плотно-эластичную консистенцию. При разрезе поврежденных очагов отмечается отток серозно-гнойного экссудата. В некоторых случаях в просветах бронхов также обнаруживается гнойный экссудат.

Микроскопическое исследование показало, что СО бронхов разного диаметра покрыта МРЭ, на поверхности эпителиоцитов которого присутствует слизисто-гнойный налет и склеивание ресничек. Эпителиоциты МРЭ десквамированы. Большинство бокаловидных клеток гипертрофированы, и наблюдается накопление содержимого в них. В некоторых случаях наблюдаются очаговые гиперплазии базальных клеток МРЭ (Рис. 4.2.4, 4.2.5). В ПО МРЭ наблюдается выраженный отек, разволокнение волокон соединительной ткани и скопление межклеточной жидкости. Там же, в ПО, обнаружены инфильтраты из лимфоцитов, моноцитов, фибробластов и фиброцитов. Лимфоциты также обнаружены внутри эпителия (рис. 4.2.6). В крупных кровеносных сосудах наблюдается венозная полнокровность, а в капиллярах – нарушения гемостаза, эритроцитарные сладжи и периваскулярный отек. Лимфостаз наблюдается в лимфатических сосудах. Слизисто-белковые железы в просвете бронхов крупного и среднего калибров гиперсекретируют слизь, которая содержится в большом количестве.

У новорожденных с пневмонией было обнаружено утолщение СО бронхов разного размера: в главных и долевыми бронхах составило 18,5 мкм, в бронхах среднего калибра – 9,6 мкм, а в бронхах малого калибра – 6,0 мкм.

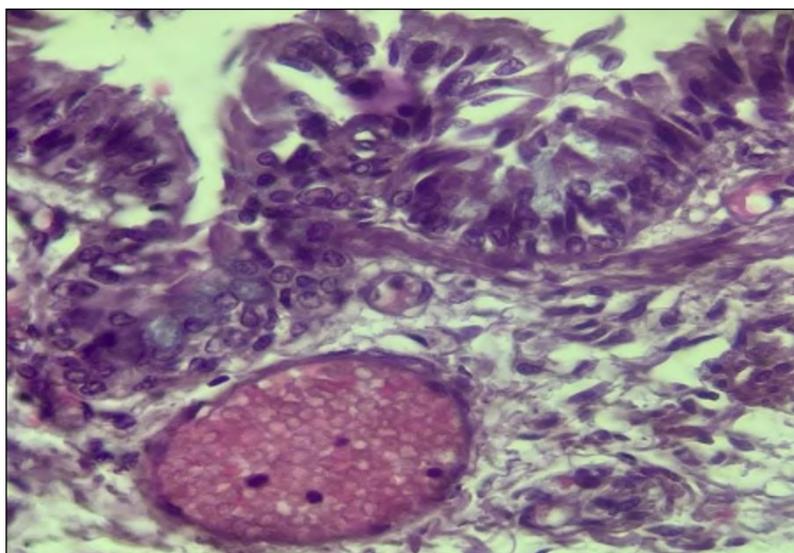


Рис. 4. Бронх среднего калибра умершего на 14 сутки жизни новорожденного. Десквамация призматических клеток СО. Гиперсекреция бокаловидных клеток. Гемостаз в кровеносном сосуде. Окраска ГЭ. Ок.40, об. 10.

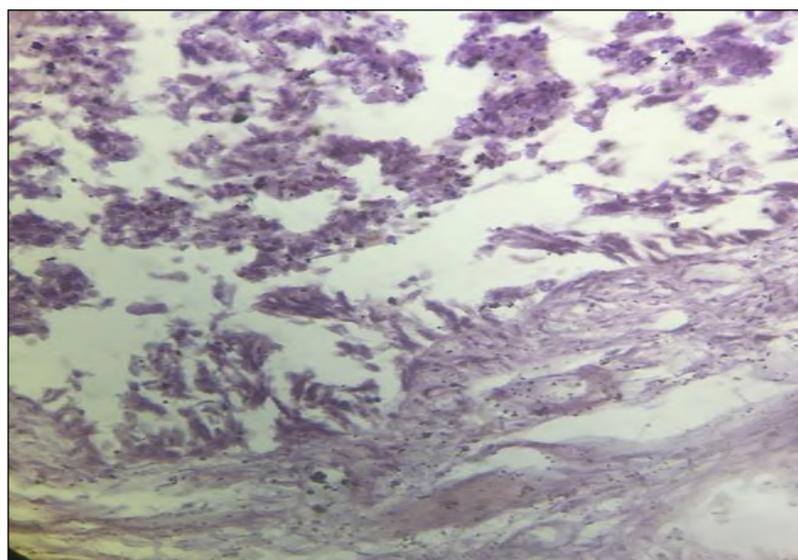


Рис. 5. Крупный бронх умершего на 21 сутки жизни новорожденного. Выраженная десквамация и некроз МРЭ. Оголение («денудация») СО. На поверхности слизисто-гнойный экссудат. Окраска ГЭ. Ок.40, об. 10.

Сравнивая высоту эпителиального покрова с контрольной группой, она превышала в главных и долевых бронхах в 2,88 раза, в бронхах среднего калибра – в 2,90 раза, а в бронхах малого калибра – в 1,64 раза (см. в прил. диаг. 4.2.1).

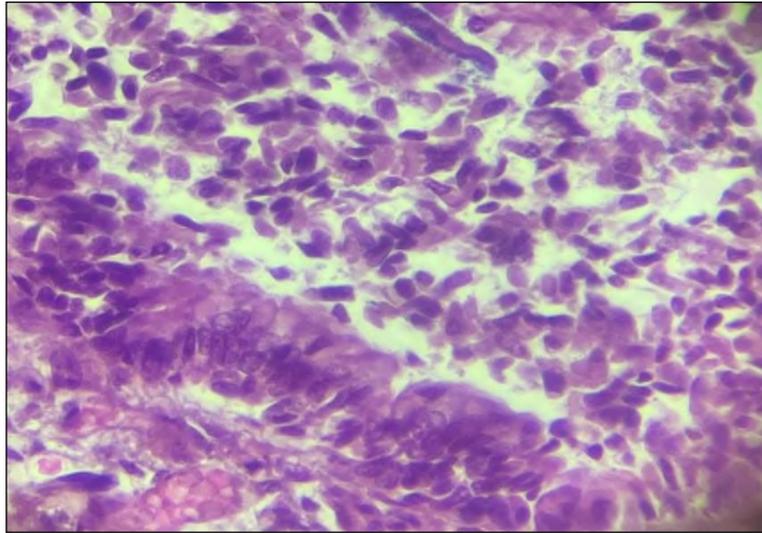


Рис. 6. Легкое умершего новорожденного на 28 сутки жизни. Инфильтрация ИТ легкого плазмоцитами и плазмобластами. Окраска ГЭ. Ок.40, об. 10.

Отмечается также, что ПКЛ в бронхах новорожденных с воспалительными процессами составляет 12,48%, а в РО – 12,10%, в то время как в СП оно составляет 13,18%. В сравнении с контрольной группой в эпителии наблюдается уменьшение количества клеток, так как в СП обнаруживаются большие скопления лимфоцитов. В респираторном тракте количество лимфоцитов превышает контрольную группу в 0,68 раза (см. в прил. диаг. 4.2.2).

Во всех случаях наблюдения обнаруживаются апудоциты и НЭТ (Рис. 4.2.7. А, Б). Апудоциты находятся в бронхах разного размера, включая легкие. При пневмонии их количество уменьшается по сравнению с предыдущими группами. В поперечном срезе долевых, бронхов средних и мелких калибров встречается 0,8-4,2 апудоцита. Наибольшее количество апудоцитов обнаруживается в субсегментарных бронхах, а наименьшее – во внутридольковых и терминальных бронхах, где также отмечается большее повреждение слизистой оболочки и некротические изменения (см. в прил. диаг. 4.2.3).

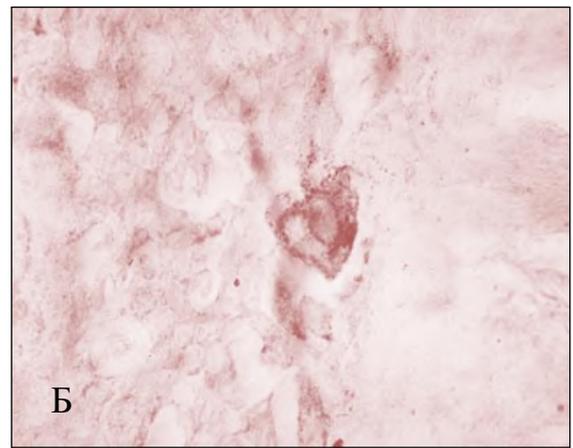
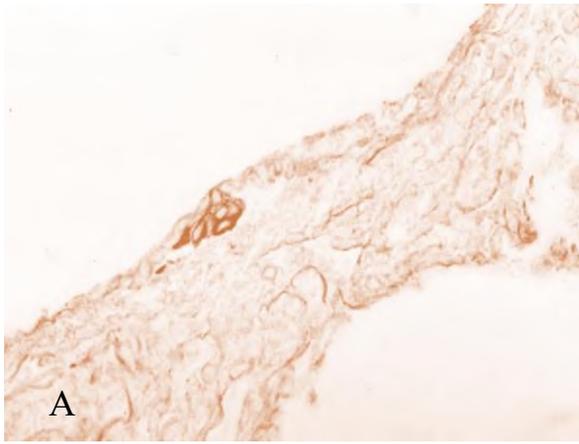


Рис. 7. Легкое ребенка в возрасте 22 дней. Д/з. Септическая пневмония. А – НЭТ небольших размеров в эпителии крупного бронха. Б – Расположение НЭТ на месте бронхиоло-альвеолярного перехода. Импрегнация по Гримелиусу. Ок.40, об. 100.

В **третьей и четвертой** группах новорожденных с пневмонией были обнаружены макроскопические изменения в легких. Воспалительный процесс обычно охватывал несколько сегментов, долей или даже целое легкое. Легочная ткань имела безвоздушные и уплотненные очаги, которые при разрезе выделяли серозно-гнойную жидкость. В бронхах различного диаметра обнаруживалась слизь и десквамированные клетки слизистой оболочки. Бронхи также имели деформацию. Микроскопическое исследование различных размеров бронхов показало, что в их просвете наблюдались скопления десквамированных эпителиальных клеток и фибрина. СО бронхов была инфильтрирована лимфоцитами, полиморфно-ядерными нейтрофилами, макрофагами, фибробластами и фиброцитами. Эпителиоциты находились в состоянии дистрофии и некроза. Большинство ресничек призматических клеток были разрушены и десквамированы, а в бокаловидных клетках наблюдалась гиперсекреция и истощение. Базальные клетки местами были гиперплазированы, что вызывало базально-клеточную гиперплазию многорядного ресничатого эпителия. В субмукозной пластинке также присутствовали инфильтраты из лимфоцитов, полиморфно-ядерных

лейкоцитов, плазмоцитов и фибробластов. Волокна соединительной ткани были разрыхлены, а в подслизистой оболочке наблюдался отек (Рис. 4.2.8).

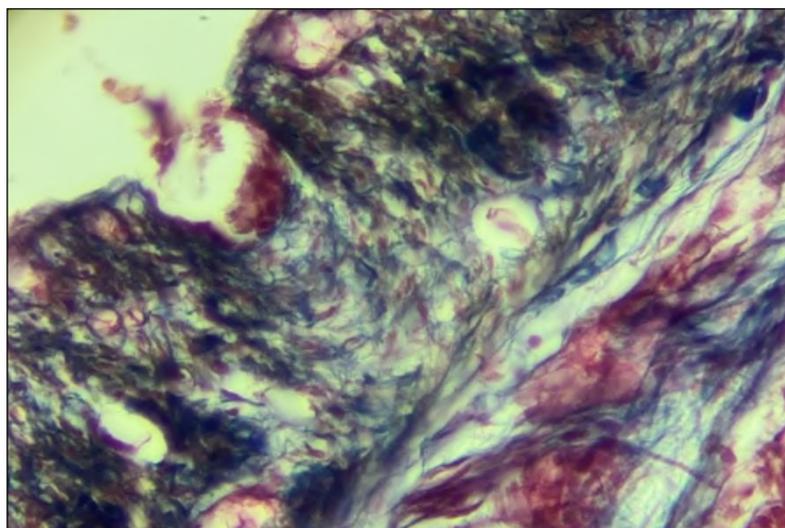


Рис.8. Легкое умершего грудного ребенка на 4 месяце жизни. Фибриновые нити на поверхности МРЭ. Разволокнение коллагеновых волокон СП. Окраска по методу Массона. Ок.40, об. 10.

Альвеолы были заполнены отечной жидкостью, которая могла быть геморрагического характера, и содержали много нейтрофилов и макрофагов. Особенно выраженное повреждение альвеолярных стенок и утолщение межальвеолярных перегородок наблюдается в области острой воспалительной клеточной инфильтрации (Рис. 4.2.9. А, Б).

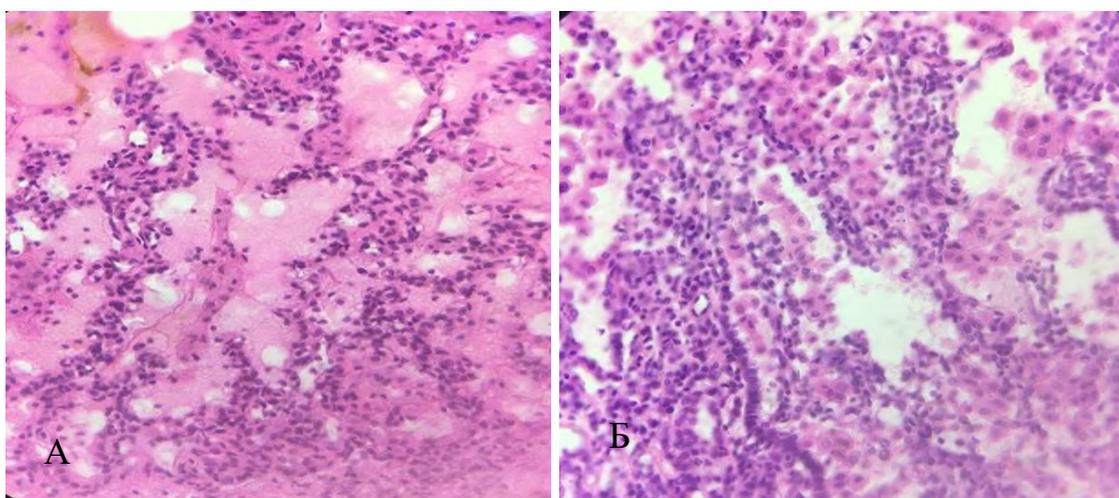


Рис. 9. А – Легкое умершего ребенка грудного возраста на 48 сутки жизни. Отек легких и ЛИ межуточной ткани. Б – Легкое ребенка грудного возраста умершего на 60 сутки жизни. В полости альвеолярных ходах закупорка слущенными альвеолоцитами и макрофагальная инфильтрация. Окраска ГЭ. Ок.40, об. 10.

При морфометрических измерениях легких умерших детей грудного возраста на 1-3 месяце жизни видно, что толщина СО в бронхах увеличивается с возрастом. Она достигает следующих значений: 33,0 мкм для крупных бронхов, 12,6 мкм для бронхов средних калибров и 4,5 мкм для бронхов малых калибров. Высота эпителиального покрова также увеличивается в бронхах с возрастом. В сравнении с контрольной группой, толщина СО увеличивается в 0,39 раза для крупных бронхов, в 0,77 раза для бронхов средних калибров и в 0,92 раза для бронхов малых калибров (см. в прил. диаг. 4.2.1).

В ПКЛ в бронхах новорожденных с воспалительными процессами составляет 15,38%, в РО значительно повышается до 20,08%, а в СП составляет 10,60%. В сравнении с контрольной группой, количество лимфоцитов увеличивается в 4,78 раза в эпителии к СП и в 0,41 раза в респираторном тракте. Наблюдаются скопления лимфоцитов в интерстициальной ткани легких. На 4-6 месяце умерших детей от пневмонии количество лимфоцитов продолжает увеличиваться: 16,60% в бронхах, 12,73% в собственной пластинке и 13,08% в РО. В сравнении с контрольной группой, ПКЛ увеличивается в 3,78 раза в эпителии к СП и в 0,64 раза в РО легких (см. в прил. диаг. 4.2.2).

Апудоциты и НЭТ обнаруживаются во всех группах наблюдения (рис. 4.2.9). Они присутствуют в основном в бронхах мелких калибров и встречаются реже в сравнении с предыдущей и контрольной (рис. 4.2.10).

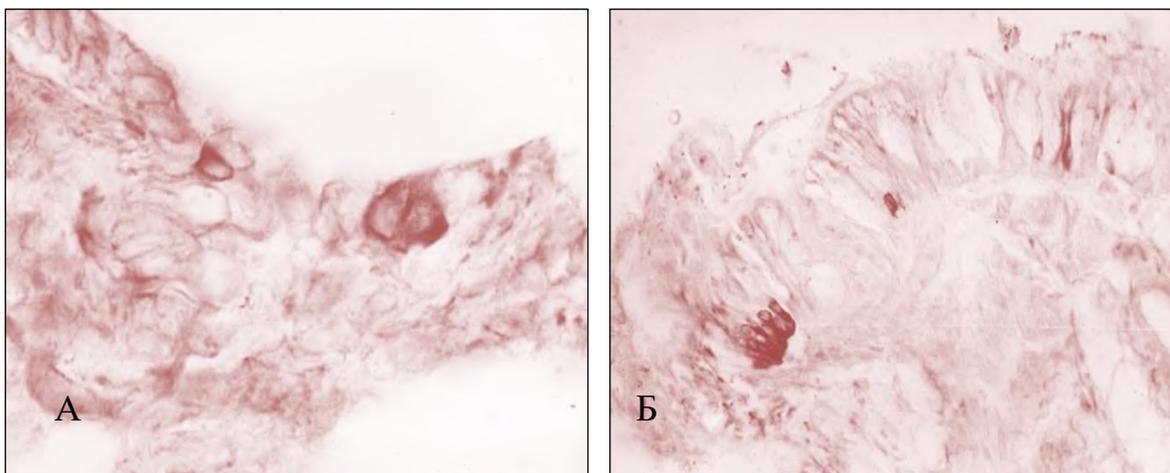


Рис. 10. А – Апудоцит и НЭТ из двух клеток в РО. Легкое ребенка 46 дней. Импрегнация по Гримелиусу. Об.100, ок.10. Б – Многочисленные апудоциты и НЭТ в сегментарном бронхе. Легкое ребенка в возрасте 2 месяца. Д/з. Септическая пневмония. Импрегнация по Гримелиусу. Ок.40, об. 10.

У детей грудного возраста в **пятой и шестой** группе наблюдения, у умерших детей от различных форм острой бронхопневмонии, в легких были обнаружены следующие изменения. Макроскопически: в легких наблюдались очаги уплотнения, ателектаза и эмфиземы. Цвет легких варьировал от темно-красного до пестрого. На разрезе были видны участки с резко выраженной гиперемией, кровоизлияниями и экссудатом. Микроскопически: в полости бронхов наблюдались воспалительные инфильтраты, состоящие из различных клеток, таких как полиморфно-ядерные лейкоциты, лимфоциты, фиброциты и другие (Рис. 4.2.11).

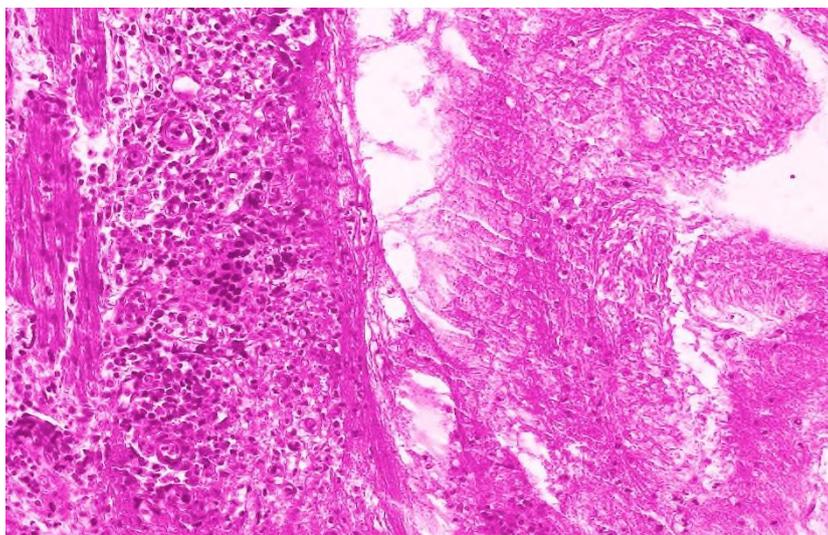


Рис. 11. Легкое умершего грудного ребенка на 1 год 2 месяца жизни. Гнойный экссудат в полости среднего бронха. Гипертрофия и десквамация многорядного реснитчатого эпителия. Окраска ГЭ. Ок.40, об. 10.

СО бронхов была покрыта фибринозно-гнойным инфильтратом, реснички в некоторых участках были десквамированы. В бронхах малого калибра наблюдались очаги десквамации и деструкции (Рис. 4.2.12- А). В альвеолах наблюдалось диффузное повреждение, заполнение отечной жидкостью, наличие некротических клеток, воспалительных клеток (нейтрофилы, лимфоциты, плазмоциты, макрофаги), а также фибрина. Межуточная ткань легкого также содержала воспалительный инфильтрат. Кроме того, обнаружены поражение эндотелия капилляров, заполнение экссудатом пространства внутри альвеол, нарушение базальной мембраны, врастание грануляционной ткани, эмфизема альвеолов (Рис. 4.2.12 - Б). В сосудах наблюдались спазмы, утолщение адвентиции и склероз (Рис. 4.2.13, рис. 3.2.14). В хрящах крупных бронхов были выявлены дистрофические изменения.

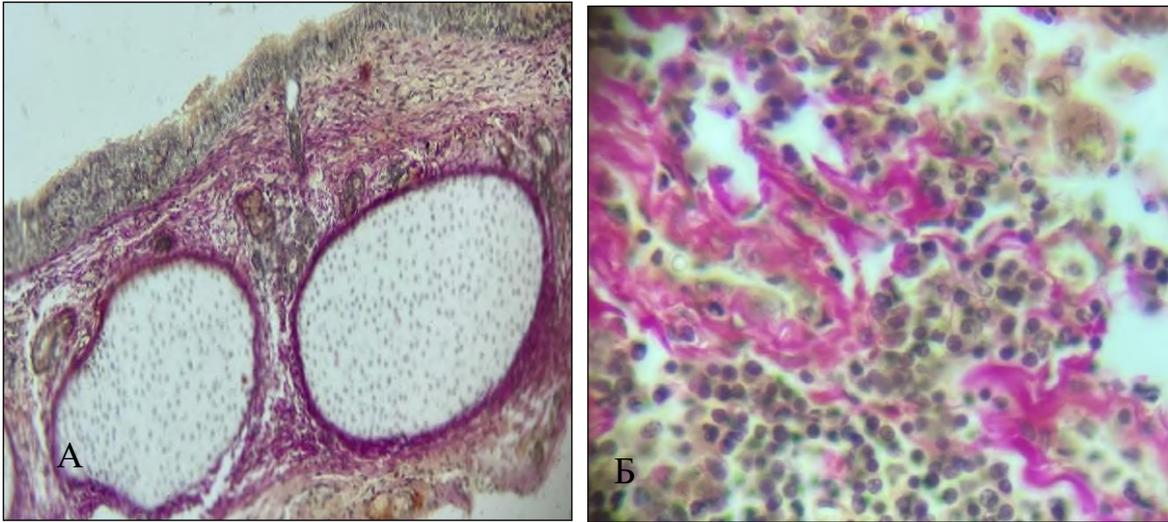


Рис. 12. А - Крупный бронх умершего грудного ребенка на 1 год 4 месяца жизни. Склеротические изменения подслизистого слоя крупного бронха. Окраска по методу ВГ. Ок.10, об. 10.Б - Легкое умершего грудного ребенка на 1 год 3 месяца жизни. Склероз и разрастание фуксинофильных коллагеновых волокон в легкие. Окраска по методу ВГ. Ок.40, об. 10.

Итак, у детей грудного возраста, умерших от острой бронхопневмонии, в легких наблюдались различные патологические изменения, включая воспаление, заполнение экссудатом, эмфизему, поражение сосудов и дистрофические изменения. Умершие дети грудного возраста на 1 году жизни имели увеличение толщины стенок бронхов.

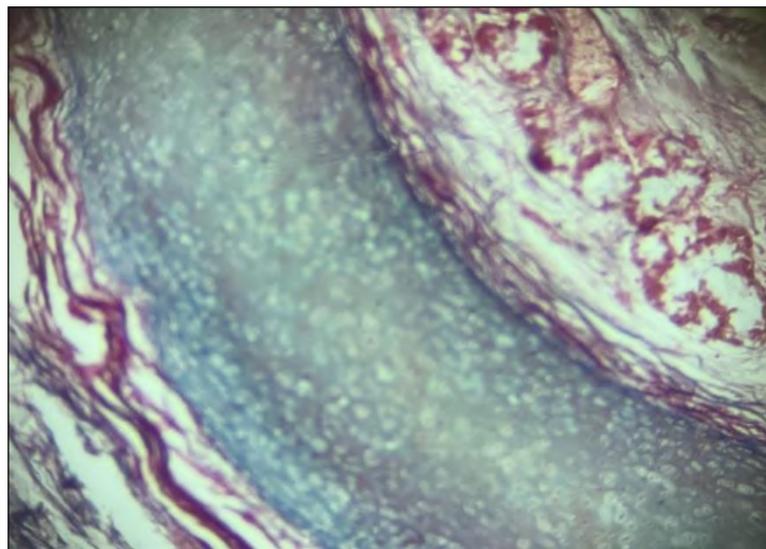


Рис. 13. Крупный бронх умершего грудного ребенка на 1 год 5 месяца жизни. Кистозное расширение и скопление фибриновых нитей желез подслизистого

слоя крупного бронха. Разрыхление коллагеновых и эластических волокон надхрящницы. Окраска по методу Массон. Ок.40, об. 10.

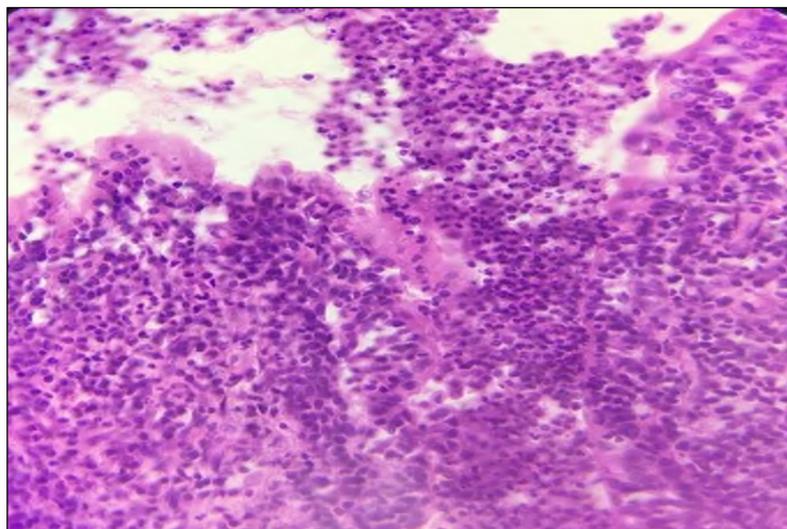


Рис. 14. Легкое умершего грудного ребенка на 12 месяце жизни. Гнойный экссудат между листками висцеральной плевры. ЛИ в зоне карнификации легкого. Окраска ГЭ. Ок.40, об. 10.

Например, толщина стенок крупных бронхов достигала 44,2 мкм, средних бронхов - 27,1 мкм, а в малых бронхов - 6,9 мкм. Эти значения превышали высоту эпителиального покрова в разных частях дыхательной системы. Сравнивая с контрольной группой, толщина стенок бронхов умерших детей была увеличена на определенные значения в каждом сегменте. В возрасте 1,5 года толщина стенок бронхов продолжала расти и превышала значения контрольной группы (см. в прил. диаг. 4.2.1).

Дети грудного возраста из третьей группы с воспалительными процессами в легких имели повышенное ПКЛ в бронхах (10,23%), РО (11,63%) и СП (13,68%). Сравнивая с содержанием лимфоцитов в эпителии собственной пластинки, значение было увеличено в 3,45 раза, однако это изменение не было достоверным. В РО количество лимфоцитов было на 0,72 раза выше по сравнению с контрольной группой. Обнаруживались большие скопления лимфоцитов в интерстициальной ткани легких. У детей из четвертой группы наблюдения, которые умерли от пневмонии, также отмечалось значительное

увеличение количества лимфоцитов. В бронхах они составляли 16,20%, в СП - 13,87%, а в РО - 12,58%. По сравнению с контрольной группой, в эпителии СП количество лимфоцитов было увеличено в 2,33 раза, а в РО легких - в 0,66 раза. Сравнивая группы, мы обнаружили, что в третьей группе количество лимфоцитов достоверно увеличено в РО, а самое высокое количество лимфоцитов в бронхах и СП наблюдается в четвертой группе. В пятой группе все количественные показатели лимфоцитов достоверно снижаются как в стенке бронхов, так и в РО легких, однако они все же остаются выше, чем в контрольной группе. Мы предполагаем, что в этой группе повреждение СО и РО легких было более значительным (см. в прил. диаг. 4.2.2).

В четвертой и пятой группах также наблюдались апудоциты и НЭТ. В основном, большое количество апудоцитов обнаруживалось в субсегментарных и междольковых бронхах, и количество их составляло от 4,2 до 5,3 апудоцита. В легких встречались как апудоциты открытого типа, так и закрытого типа. Количество апудоцитов и НЭТ значительно увеличивалось по сравнению с предыдущими группами и контрольной группой во всех бронхах (см. в прил. диаг. 4.2.3).

У детей грудного возраста, умерших от острой бронхопневмонии, были обнаружены различные патологические изменения в легких, включая воспаление, заполнение экссудатом, эмфизему, поражение сосудов и дистрофические изменения. Морфометрические измерения показали, что толщина СО в различных бронхах значительно увеличена у детей грудного возраста, как на 1 году жизни, так и на 1,5 года. Также выявлено увеличение высоты эпителиального покрова в сравнении с контрольной группой. В легких наблюдались скопления лимфоцитов в интерстициальной ткани, и их количество значительно увеличивалось у детей с пневмонией. В группах, где наблюдалось большее повреждение СО и РО легких, апудоциты и НЭТ были более распространены.

Из проведенного исследования следует, что апудоциты и НЭТ обнаруживаются у всех детей с воспалительными заболеваниями легких. У

детей возрастом 10 дней наблюдается большое количество ЭС в легких. В бронхах более крупного диаметра содержится значительное количество апудоцитов и НЭТ, в сравнении с малыми бронхами. Такая же тенденция наблюдается у детей с острой пневмонией в возрасте 22 и 46 дней. В их легких на поперечном срезе долевых бронхов обычно приходится 5-6 апудоцитов, 2-3 в сегментированных бронхах и 0,5-1 в более мелких разветвлениях. НЭТ обнаруживаются реже и состоят из 2-6 клеток.

Анализируя данные о состоянии АПУД-системы у детей возрастом 2 и 4 месяца, мы обнаружили, что апудоциты и НЭТ находятся в бронхах разного диаметра и в РО легких. В долевых бронхах обычно приходится 1-2 апудоцита, 5-8 в сегментарных и субсегментарных бронхах, 2-4 в междольковых и внутридольковых бронхах, и 0,5-1 в терминальных бронхах. Форма апудоцитов может быть различной - как открытого, так и закрытого типов. У детей, умерших от пневмонии в возрасте 2-4 месяцев, число НЭТ в легких невелико, и они не обнаруживаются на каждом срезе бронха. ЭСв легких детей не только характеризуются большим числом, но и распространяются за счет отростков, простирающихся по базальной мембране. Такая же тенденция сохраняется у детей возрастом 6-7 месяцев, умерших от пневмонии. В их легких количество апудоцитов возрастает до 4-6 в долевых и субсегментарных бронхах (см. в прил. диаг. 4.2.3).

Иммуногистохимическое исследование легких у новорожденных и детей грудного возраста при воспалительных заболеваниях

Нами выявлены существенные изменения в клеточном и гуморальном звене иммунитета в 1 и 2 группе наблюдения. У новорожденных в стадии обострения острой пневмонии, у которых снижено экспрессия CD3 на 37,3 % и CD20 - на 30,2 % по отношению к контрольной группе. Дефицит Т- клеток у таких больных особенно ярко проявлялся с длительностью заболевания (более 3-х месяцев), у них происходит нарушение процесса контроля и регуляции иммунного ответа, приводящего к неконтролируемым пролиферативным процессам (табл.4.2.2).

В третьей и четвертой группе ткани легких были богаты мононуклеарными клетками с относительно высокое соотношение CD3/CD20 и большое количество В клеток. Обильные лимфоидные агрегаты были обнаружены в восьми из десяти экземпляров. В целом $41,4 \pm 4,0\%$ интерстициальных мононуклеарных клеток экспрессировали поверхностный маркер CD3. Эти клетки были обнаружены разбросанными в стенке бронхов разного размера, по всей интерстициальной ткани и альвеолярного эпителия легкого (Рис. 4.2.16). Кроме того, экспрессия CD20 составила $24,7 \pm 1,8\%$ от общего количества мононуклеаров, что соответственно меньше чем CD3. Клетки CD20 были обнаружены в основном в слизистой и ПО стенке бронхов, а также в интерстициальной ткани легкого.

В пятой и шестой группах нами отмечалось значительно большее количество CD20 $56,3 \pm 4,0\%$ и значительно меньше клеток CD3 $34,7 \pm 4,0\%$ в областях относительно (гистологически) в участках легких, где инфильтрация воспалительными клетками была богато по сравнению с контролем. В зонах явных экссудативно-пролиферативных явлений заболевания, характеризующихся гиперплазией многорядного реснитчатого эпителия СО бронхов, было значительно больше клеток, экспрессирующих CD20.

Для определения роли белков, регулирующих апоптоз, при воспалительных процессах бронхов и легких использовали антитело к Vcl-2. Экспрессия Vcl-2 возрастает по мере увеличения экссудации при острых бронхитах и пневмониях в целом ($p \leq 0,001$). В 1 и 2 группе наблюдения уровень экспрессии составил $0,17 \pm 0,07\%$, 3 и 4 группе наблюдения $2,09 \pm 0,28\%$, а также в 5 и 6 группе наблюдения – $4,35 \pm 0,14\%$. При сравнении экспрессии Vcl-2 в стенках бронхов и легких на разных стадиях воспаления, статистически значимых отличия были в 3,4,5 группах наблюдения (Рис. 4.2.17).

В РО определяются легочные ацинусы с альвеолярными мешочками, эпителий который уплощен. Ядра Ki-67-позитивных клеток обнаруживаются в базальном слое эпителия малых бронхов, а также в эпителии развивающихся

бронхиол. Кроме того, ядра Ki-67-позитивных клеток определяются в эпителии уплощенного альвеолярного эпителия и в мезенхиме, окружающей структуры респираторного отдела.

Иммуногистохимическое исследование легких плодов, мертворожденных и новорожденных с различными формами РДС показало, что Ki-67-позитивные клетки в них обнаруживаются редко (Рис. 4.2.18). В основном их больше встречается при 2 группе $16,3 \pm 0,1\%$, 4 группе $18,0 \pm 0,7\%$, 5 группе $12,6 \pm 0,5\%$, в 6 группе наблюдения намного больше $19,08 \pm 0,38\%$ и по сравнению с контролем достоверно уменьшено. Вместе с тем при сравнении регулирующих апоптоз экспрессии Bcl-2 в стенках бронхов и легких на разные периоды воспаления к пролиферирующему фактору они намного меньше. Думаем, что уменьшение уровня фактора пролиферации способствует к снижению пролиферации тканей стенки бронхов и легких (табл. 4.2.2).

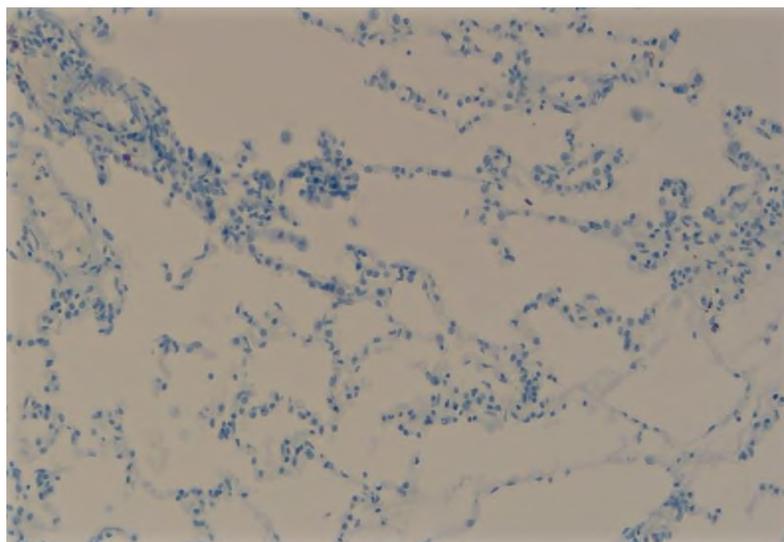


Рис. 16. Иммуногистохимическая реакция на CD20 положительные клетки. Положительная реакция в виде темно-коричневый цвет. Окраска: DAB хромаген. Об.10, Ок. 40.

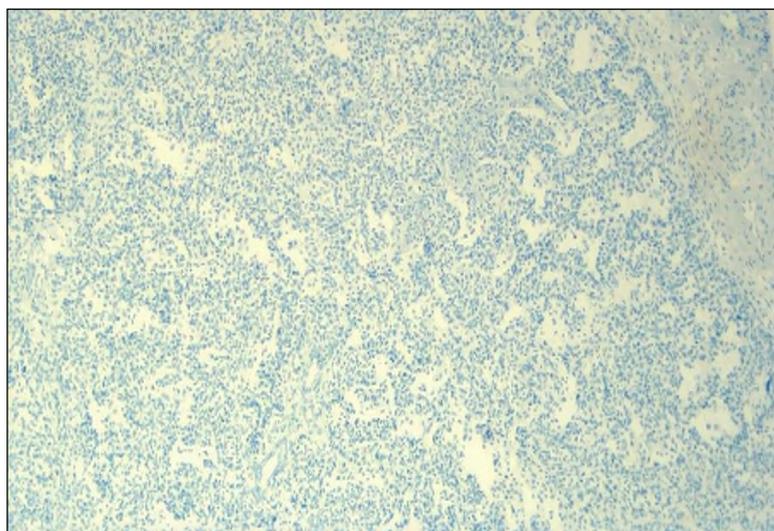


Рис. 17. Иммуногистохимическая реакция на VcL-2 положительные клетки. Положительная реакция в виде темно-коричневый цвет. Окраска: DAB хромаген. Об.10, Ок.40.

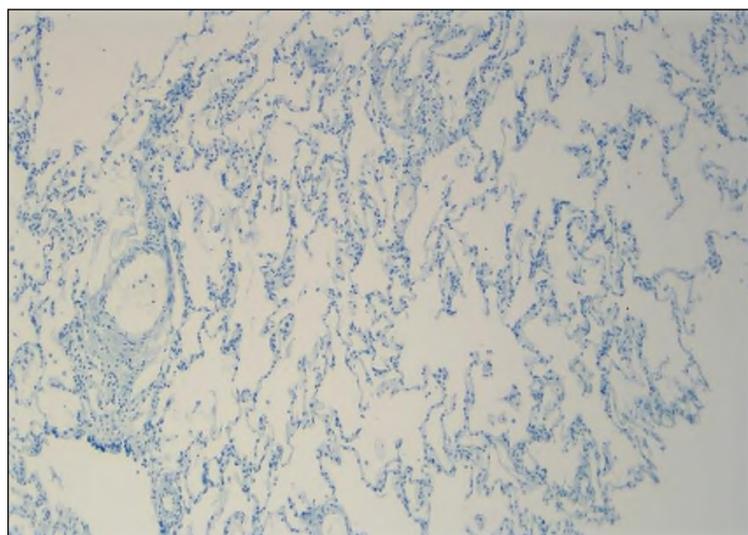


Рис. 18. Иммуногистохимическая реакция на Ki 67 положительные клетки. Положительная реакция в виде темно-коричневый цвет. Окраска: DAB хромаген. Об.10, Ок. 40.

Таблица 4.2.2.

Иммуногистохимическое исследование лимфоцитов, антиапоптотического и пролиферирующих факторов при пневмонии у детей (%)

№ гр	CD3	CD20	Bcl-2	Ki-67
38-40 нед (контроль)	23,2±1,8	21,4 ±2,0	2,09±0,13	19,3±1,04
1. 0-7 суток	37,3±3,8**	30,2±2,9*	0,17±0,07***	14,7±0,8**
2. 8-28 суток	37,6±3,6**	28,6±3,7*	1,4±0,09***	16,3±0,1**
Груд. возр. (контроль)	28,6±1,6	24,2 ±1,7	3,02±0,12	20,1±1,07
2. 1-3 мес	41,4 ±4,0*	24,7 ±1,8	2,09±0,28**	15,6±0,3***
3. 4-6 мес	40,9±3,8*	26,3±1,3	2,07±0,28**	18,0±0,7***
4. 7 мес -1 год	34,7 ±4,0	56,3 ±4,0***	4,35±0,14****	12,6±0,5***
5. До 1,5 года	35,1 ±3,7	56,7 ±3,9***	4,56±0,24****	19,08±0,38

Примечание: * - достоверность данных к показателям контрольной группы (* - P<0,05; ** - P<0,01; *** P<0,001).

Таким образом, в наших наблюдениях выявлено, что в 1,2,3, группах наблюдения экспрессия CD3 больше чем, CD20. Клеточный инфильтрат при пневмониях в значительной степени состоит из лимфоцитов с относительно высоким уровнем CD3 к соотношению CD20. В 5,6 группах экспрессия CD3 намного меньше, чем CD20. Значит большая доля мононуклеарных клеток экспрессируют специфический для В-клеток антиген CD20. Интересно отметить, что уровень экспрессии антиапоптотического фактора Bcl-2, который играет роль в предотвращении клеточной гибели, оказывается низким у всех детей с пневмонией. Это может указывать на нарушение механизмов защиты клеток и повышенную подверженность иммунной системы стрессу. Фактор пролиферации Ki-67, отражающий активность клеточного деления, также демонстрирует различные значения у разных пациентов. Ki-67-позитивные клетки в них обнаруживаются редко. Следовательно, чем младше возраст детей с пневмонией структуры легких не обладают пролиферативной активностью. Это может свидетельствовать о различиях в скорости регенерации и обновления клеток в легких при

пневмонии. В целом, представленные данные подчеркивают изменения в иммунном профиле и клеточных процессах у детей с пневмонией.

Резюме. Изучение легких у детей разного возраста с воспалительными заболеваниями органов дыхания позволило выявить следующие морфофункциональные особенности структур врожденного и приобретенного иммунитета. У детей, умерших от пневмонии в возрасте 0-7 дней, высота эпителия в крупных и средних бронхах не изменяется по сравнению с контрольной группой. Однако у детей, умерших в возрасте 8-28 суток, наблюдается резкое увеличение высоты эпителия, причем это увеличение более выражено в крупных и малых бронхах. СП под МРЭ также сильно увеличивается, особенно в крупных бронхах. Начиная с 1 месяца и до 6 месяцев, уровень высоты бронхиального эпителия в легких у больных детей существенно увеличивается в бронхах всех калибров, в том числе и в малых бронхах. По-видимому, возрастание толщины эпителия в малых бронхах отражает тяжелое течение заболевания.

У детей на всех возрастных группах с воспалительными заболеваниями в легких процент лимфоцитов в РО, ЭБ и СП областях значительно выше, чем у контрольной группы. Наибольшие значения процентного содержания лимфоцитов обнаружены у детей в возрасте 1-3 месяцев. Иммуногистохимический анализ показал, что у детей с пневмонией разного возраста наблюдается активация Т-лимфоцитов (CD3) и В-лимфоцитов (CD20). В тоже время уровень антиапоптотического фактора Bcl-2 снижен, что указывает на наличие апоптоза в лимфоцитах. Процент Ki-67, связанный с пролиферацией, также снижен, что свидетельствует о снижении пролиферативной активности лимфоцитов.

Число апудоцитов и НЭТ в бронхах увеличивается у детей с воспалительными процессами во всех возрастных группах.

Таким образом, в развитии врожденного и приобретенного иммунитета у детей, умерших от пневмонии, наблюдается диссоциация в пролиферативной активности эпителиоцитов бронхов разного диаметра. Хотя

число лимфоидных клеток в легких у этих детей возрастает, но по-видимому, в недостаточной степени, так у них отмечается снижение антиапоптотического фактора и показателя пролиферации. Возрастание морфофункциональной активности АПУД-системы легких у детей с пневмонией оказывается не эффективной для полноценной регуляции развития компонентов врожденного и приобретенного иммунитета в условиях воспаления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние полвека мало изменились медицинские подходы, применяемые к больным с заболеваниями легких. Для решения этой сложной проблемы требуются новые подходы и новые стратегии, в том числе с применением клеточной биологии. Когда станет известно больше о биологических механизмах, защищающих легкие, и дисрегуляции этих путей, которые подвергают легкие риску повреждений, появятся новые возможности для лечения. Легкие с их огромной площадью поверхности буквально "купаются в море" потенциальных токсинов, которые включают патогенные микроорганизмы, аллергены и загрязнители. Чтобы сохранить гомеостаз и защитить себя от травм, легкое развило сложные системы, которые защищают его от этих вредных агентов. Врожденная иммунная система легких разнообразна и включает в себя структурные клетки, такие как эпителиальные клетки и фибробласты, а также мигрирующие лейкоциты (нейтрофилы, моноциты и макрофаги). Дендритные и тучные клетки, хотя и имеют кроветворное происхождение, постоянно обитают в легких и помогают ощущать и управлять иммунными реакциями в легких. Клетки врожденной иммунной системы выделяют различные растворимые факторы, которые прямо или косвенно являются бактериоцидными и/или модулируют воспалительную реакцию. В совокупности с адаптивной иммунной системой врожденная иммунная система легких является высокоэффективной в борьбе с инвазирующими микробными патогенами, о чем свидетельствует та редкость, с которой здоровые люди поддаются легочным инфекциям [203; с. 1348-1361].

Очистительная функция эпителия обеспечивает защиту легких от ингаляционных патогенных веществ, а также продуктов метаболизма. Благодаря активности ресничек слизи, образуемая бокаловидными клетками и железами, постоянно транспортируется от дистальных отделов дыхательных путей до гортани [84; с. 89-99]. Дефект эпителия, вызванный инфекцией, приводит к патологическим изменениям, включая обширную обструкцию

слизью, эктазию бронхов и бронхиол и, как следствие, потерю легочной функции. Значительное структурное повреждение дыхательных путей и окружающей паренхимы может стать необратимым, и цель терапии эпителиальных клеток дыхательных путей – вмешаться на ранней стадии развития патологии [98; с.74.]. Имеются данные о том, что врожденный иммунитет также может поддерживать память о прошлых событиях [205; с. 1-17.]. В раннем пренатальном онтогенезе формируются эпителиальные компоненты иммунитета. Позднее к ним присоединяются иммунные структуры лимфоидного аппарата органов дыхания. Представлены доказательства, что легочные нейроэндокринные клетки функционируют как часть врожденной иммунной системы [112; с.1421., 113; с.772-777].

На основе врожденного иммунитета формируется приобретенный или адаптивный иммунитет. Эндокринные клетки действуют как точные датчики дыхательных путей, которые вызывают иммунные реакции через нейропептиды. Эти данные позволяют предположить, что апудоциты и нейропептидные аномалии, задокументированные в широком спектре легочных заболеваний, могут глубоко влиять на их симптомы и прогрессирование [102; с. 707-710].

Целью настоящего исследования явилось обнаружение клеточных и тканевых взаимоотношений в легких при формировании врожденного и приобретенного иммунитета в онтогенезе и в условиях патологии.

Для решения поставленной цели были поставлены следующие задачи:

1. Установить морфофункциональные особенности врожденного и приобретенного иммунитета, а также регуляторных структур при развитии легких у человека
4. Выявить морфофункциональное состояние клеточных и тканевых структур врожденного и приобретенного иммунитета и АПУД-системы при пневмониях у детей раннего возраста.

Объектом исследования служили легкие 179 плодов и умерших новорожденных аутопсийного материала.

Изучение морфофункционального состояния структур врожденного иммунитета в легких человека в пре- и постнатальном периоде онтогенеза позволило установить определенные соотношения между его компонентами. Высота эпителия и площадь собственной пластинки МРЭ в бронхах разного калибра увеличиваются на протяжении всех стадий гистогенеза легких (с 11 до 40 недель). Крупные бронхи показывают более высокий прирост высоты эпителия и ширины СП, чем средние и малые бронхи на всех стадиях развития легких. Процентное содержание лимфоцитов в разных отделах легких у плодов человека (11-16 недель) низкое в эпителиальных трубочках и их разветвлениях. С 18-й недели беременности до 32 недель происходит увеличение процентного содержания лимфоцитов во всех отделах легких, достигая максимума на 33-36 недели. Это свидетельствует о постепенном развитии врожденной иммунной системы плода вследствие адаптации к внутриутробным условиям. По мере роста плода увеличивается число апудоцитов и НЭТ в различных отделах легких. Максимального значения их число достигается во всех бронхах на 26-27 неделе пренатального развития. Эти данные указывают на первостепенное развитие АПУД-системы во время гистогенеза легких и ее определяющую роль в регуляции формирования эпителиальных и лимфоидных компонентов иммунитета. Таким образом, во время гистогенеза легких происходит формирование компонентов врожденного иммунитета. Уже на ранних стадиях развития легких отмечается прогрессивное увеличение числа эндокриноцитов АПУД-системы, которое достигает своего максимального значения раньше, чем это происходит у эпителиальных и лимфоидных компонентов иммунитета.

Изучение легких у детей разного возраста с воспалительными заболеваниями органов дыхания позволило выявить следующие морфофункциональные особенности структур врожденного и приобретенного иммунитета. У детей, умерших от пневмонии в возрасте 0-7 дней, высота эпителия в крупных и средних бронхах не изменяется по сравнению с контрольной группой. Однако у детей, умерших в возрасте 8-28 суток,

наблюдается резкое увеличение высоты эпителия, причем это увеличение более выражено в крупных и малых бронхах. СП под МРЭ также сильно увеличивается, особенно в крупных бронхах. Начиная с 1 месяца и до 6 месяцев, уровень высоты бронхиального эпителия в легких у больных детей существенно увеличивается в бронхах всех калибров, в том числе и в малых бронхах. По-видимому, возрастание толщины эпителия в малых бронхах отражает тяжелое течение заболевания. У детей во всех возрастных группах с воспалительными заболеваниями в легких процент лимфоцитов в респираторном отделе, эпителии бронхов и собственной пластинке значительно выше, чем у контрольной группы. Наибольшие значения процентного содержания лимфоцитов обнаружены у детей в возрасте 1-3 месяцев. Иммуногистохимический анализ показал, что у детей с пневмонией разного возраста наблюдается активация Т-лимфоцитов (CD3) и В-лимфоцитов (CD20). В тоже время уровень антиапоптотического фактора Bcl-2 снижен, что указывает на наличие апоптоза в лимфоцитах. Процент Ki-67, связанный с пролиферацией, также снижен, что свидетельствует о снижении пролиферативной активности лимфоцитов. Число апудоцитов и НЭТ в бронхах увеличивается у детей с воспалительными процессами во всех возрастных группах. Таким образом, в развитии врожденного и приобретенного иммунитета у детей, умерших от пневмонии, наблюдается диссоциация в пролиферативной активности эпителиоцитов бронхов разного диаметра. Хотя число лимфоидных клеток в легких у этих детей возрастает, но по-видимому, в недостаточной степени, так у них отмечается снижение антиапоптотического фактора и показателя пролиферации. Возрастание морфофункциональной активности АПУД-системы легких у детей с пневмонией оказывается не эффективной для полноценной регуляции развития компонентов врожденного и приобретенного иммунитета в условиях воспаления.

В современной иммунологии сформировалось представление о мукозальном иммунитете дыхательной системы, который включает

лимфоидную ткань, ассоциированную со слизистой оболочкой респираторного тракта в аллергическом иммунном ответе. Изучаются особенности мукозального иммунитета при хронических обструктивных заболеваниях легких и астме, а также его изменения при профессиональной респираторной патологии и у спортсменов высших достижений. Приведены сведения о воздействии на респираторную систему химических профессиональных загрязнителей, включая наноразмерные частицы. Установлено, что некоторые заболевания респираторной системы, в частности астма, имеет два фенотипа, патогенетические механизмы одного из них связаны с врожденным иммунитетом, а другой – с адаптивным. При этом оба пути развития астмы может сосуществовать и взаимодействовать [82; с.8-24].

В наших исследованиях отмечается формирование обоих видов иммунитета в онтогенезе, в ходе адаптивной реакции при экспериментальной пневмонии, а также при патологии дыхательной системы в детском возрасте. Нами обнаружено регуляторное влияние компонентов АПУД-системы (апудоцитов и НЭТ) в формировании как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

ВЫВОДЫ

1. Уже в железистой стадии гистогенеза легких человека присутствуют эндокринные элементы и лимфоциты. На канальцевой стадии развития легких количество апудоцитов и НЭТ резко увеличивается. Возрастает также число лимфоцитарных клеток. На альвеолярной стадии развития легкого число эндокринных структур и лимфоцитов достаточно большое. Хотя клетки эндокринного аппарата (апудоциты и НЭТ) в онтогенезе возникают позднее эпителия слизистых оболочек, однако они имеют дифференцированную структуру, функционально активны. Это отражает их влияние на специализацию эпителиоцитов развивающихся бронхов и лимфоидного аппарата, следовательно, на формирование как врожденного, так и приобретенного иммунитета.

2. У детей раннего возраста (до 3 месяцев) с пневмониями наблюдается возрастание клеточного звена иммунитета и одновременное угнетение функциональной активности эндокринного аппарата легких. В группах детей больных пневмонией в возрасте от 4 месяцев до 1,5 лет преобладает гуморальный тип иммунитета. Чем меньше возраст детей, тем менее выражена пролиферативная активность легких. Уровень экспрессии антиапоптотического фактора Bcl-2, который играет роль в предотвращении клеточной гибели, оказывается низким у всех детей с пневмонией. Это указывает на нарушение механизмов защиты клеток и повышенную подверженность иммунной системы стрессу.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаходжаева М. С. и др. Частота, этиология и характер врожденных пороков сердца в структуре детской смертности //Общественное здоровье и здравоохранение. – 2012. – №. 3. – С. 52-54.
2. Абдуллаева М.Н., Мардыева Г.М., 2011 Абдуллаева М.Н., Мардыева Г.М. Значение морфологической и биохимической незрелости легких у новорожденных в I генезе дыхательных расстройств // Мед. журнал Узбекистана. - 2011 .-№3.- С.77-86.
3. Аллахвердиева Л.И., Эюбова А.А., Ахмедова Г.П. Влияние иммуномоделирующей терапии на показатели иммунитета и апоптоз с атопической бронхиальной астмой. // Жур. Иммунология 2011. №3.С.160- 162
4. Абдуллаева М. Н., Файзуллаева Х. Б., Икрамова З. Метаболические сдвиги как индикатор постгипоксических осложнений у новорождённых //Journal of cardiorespiratory research. – 2022. – Т. 1. – №. 1. – С. 19-22.
5. Артемьева Е. Г. и др. ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ //Здравоохранение Чувашии. – 2018. – №. 3. – С. 16-29.
6. Атакулов Б. М. и др. Морфолого-экспериментальные исследования пневмонии у детей пециломикозной этиологии //Проблемы хирургии, фармакологии, фармации и паразитологии. – 2006. – С. 13-14.
7. Баранов А. А. и др. Ведение детей с бронхолегочной дисплазией //Педиатрическая фармакология. – 2016. – Т. 13. – №. 4. – С. 319-333.
8. Блинова С.А., Орипов Ф.С., Дехканов Т.Д. Морфофункциональные особенности нейроэпителиальных телец в респираторном отделе легких // Вестник науки и образования, 2020. №10 (88). Т№3. - С. 82-85.
9. Блинова С.А. Нейроэндокринная система органов дыхания // Руководство для врачей /Клеточная биология легких в норме и при патологии. Москва.- 2000- С.221-224.

10. Блинова С. А., Юлдашева Н. Б., Хотамова Г. Б. Морфофункциональные свойства сосудов легких при бронхоэктатической болезни у детей // Вопросы науки и образования. – 2021. – №. 10 (135). – С. 60-65.

11. Барскова Л. С., Виткина Т. И. ГЕНОТОКСИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ АТМОСФЕРНЫХ МИКРОЧАСТИЦ НА АЛЬВЕОЛЯРНЫЕ МАКРОФАГИ КРЫС ЛИНИИ ВИСТАР // Материалы VIII Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальне. – С. 152.

12. Бобровник Т.И. Морфофункциональная оценка обструкции бронхиальных путей при формировании ХОБЛ различной степени тяжести // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2005.-Вып. 21.- С.57-59.

13. Богданова А. В. и др. Эпидемиологические аспекты хронических болезней мелких бронхов у детей // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8. – №. 2. – С. 43-50.

14. Бойцова Е. В., Овсянников Д. Ю. Хронические бронхолиты у детей и подростков // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2014. – Т. 93. – №. 3. – С. 118-124.

15. Бойцова Е.В., Овсянников Д.Ю. Диффузные нарушения роста и развития легких у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. -2015. -№15.- С.25–37.

16. Боранов А. А. и др. Острая респираторная вирусная инфекция у детей: современные подходы к диагностике и лечению // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14. – №. 2. – С. 100-108

17. Боровская Т.Ф., Курпас Э.Х., Гориславец С.Н., Бачалдин С.Л., Волков А.В. Местный иммунный ответ слизистой оболочки крупного бронха у больных пневмонией при различных морфофункциональных изменениях // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2003.-№3.- С. 57-63

18. Вахидова А. М., Худоярова Г. Н., Муратова З. Т. Эпидемиология И Иммунный Статус При Эхинококкозе Легких, Осложненного

Пециломикозом //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2021. – Т. 2. – №. 5. – С. 262-269.

19. Волков И. К. Дифференциальная диагностика бронхообструктивного синдрома у детей //Медицина неотложных состояний. – 2013. – №. 1 (48). – С. 125-128.

20. Воронкова О. В. и др. Субпопуляционный состав лимфоцитов крови и плеврального экссудата при МБТ-негативном и МБТ-позитивном туберкулезных плевритах //Медицинская иммунология. – 2010. – Т. 12. – №. 4-5. – С. 325-330.

21. Гафуров З. К. Двусторонний солитарный эхинококкоз легких. осложненный прорывом в бронх кисты правого легкого и анафилактическим шоком (случай из практики) //Экономика и социум. – 2023. – №. 4-2 (107). – С. 541-547.

22. Ганцев Ш.Х., Рустамханов Р.А., Ганцев К.Ш., Кзыргалин Ш.Р. Третичные лимфоидные структуры (лимфоидный неогенез) Ж.Иммунология. Том 40., №2., 2019г. С. 58-63.

23. Геппе Н. А., Каганов С. Ю. Национальная программ" Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика" и ее реализация //Пульмонология. – 2021. – №. 1. – С. 38-42.

24. Григорьева Н. Ю. и др. Особенности формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хронической обструктивной болезнью легких //Терапевтический архив. – 2019. – Т. 91. – №. 1. – С. 43-47.

25. Григорьева Н. Ю., Кузнецов А. Н., Шарабрин Е. Г. Место хронической обструктивной болезни легких в развитии сердечно-сосудистого континуума //Сердце: журнал для практикующих врачей. – 2012. – Т. 11. – №. 2. – С. 120-122.

26. Григорьева Н. Ю., Королева М. Е., Кузякина Е. С. Возможности современной антигипертензивной терапии в лечении артериальной гипертензии у больных с хронической обструктивной болезнью легких //РМЖ. – 2020. – Т. 28. – №. 3. – С. 14-17.

27. Голубев А. М., Мороз В. В., Сундуков Д. В. Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома //Общая реаниматология. – 2012. – Т. 8. – №. 4. – С. 13-21.

28. Евсеева Г.П., Холодок Г.Н., Морозова Н.В., Супрун Е.Н., Козлов В.К., Лазарь К.Г. Эпидемиология бронхолегочных заболеваний детей и подростков Хабаровского края // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. Вып. 61. С.31–35. doi: 10.12737/21436

29. Журавлев Ю. И. и др. Случай хронической обструктивной болезни легких, осложнившейся бронхоэктазами, бронхолитиазом и абсцессом легкого (клиническое наблюдение) // Актуальные проблемы медицины. – 2017. – Т. 38. – № 12 (261). – С. 187-195.

30. Журавлева Л.Н. Легочный сурфактант и патогенетическая роль сурфактантных протеинов SP-A и SP-D // Охрана материнства и детства.- 2016.- №2 (28). - С.82-86.

31. Зорина В. Н., Зорин Н. А. Белковые компоненты врожденного иммунитета в защите от патогенной инвазии //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – №. 3. – С. 111-117.

32. Ильдербаев О.З., Чуленбаева Л.Е., Дукенбаева Б.А., Смайлова Г.К., Попова М.Р., Сулейменова А.Ю. Патоморфология легких крыс, перенесших радиоактивное облучение при длительном ингаляционном воздействии угольной пылью. Вестник КРСУ 2018. Том 18. №6 . стр 179-183.

33. Исроилов Р. И., Мирзабекова О. А., Нуриддинова Ф. М. Чала туғилган чақалоқларда гиалин мембранали касаллигининг патологоанатомик хусусиятлари. – 2022.

34. Калинина Е. П., Лобанова Е. Г., Антонюк М. В. Иммунометаболические фенотипы хронической обструктивной болезни легких у мужчин //Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16. – №. 4. – С. 375-380.

35. Казицкая А. С. и др. Иммунные механизмы формирования профессиональной пылевой патологии бронхолегочной системы // Медицина труда и промышленная экология. – 2018. – №. 6. – С. 33-38.

36. Камалова Л.М., Лисовская Т.В., Медведева С.Ю. Клинико-морфологическая характеристика энтероэндокринной системы у больных хроническим обструктивным бронхитом // Пульмонология. 2014; 2: 50-54.

37. Козлов В.К., Лебедько О.А., Пичугина С.В., Сиротина-Карпова М.С., Евсеева Г.П., Гандуров С.Г. Актуальные вопросы хронических неспецифических заболеваний легких у детей // Бюллетень. - Выпуск 70, 2018. - С.15-25.

38. Корнеев М.Г. Формирование местной иммунной системы слизистых оболочек бронхов у плодов 27-40 недель гестации. // Жур. Морфология 2008. №3. С.55

39. Кострова Т.О., Лисаченко Г.В., Коломендина Л.Ф., Мартыненко И.В., Гольдшмидт Н.А. Патогенетическая значимость нарушения баланса цитокинов у лиц с хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. Выпуск 4 т.22, 2007 С.30-35

40. Кузовлева И.А., Соцкая Я.А. Оценка состояния фагоцитарной активности макрофагов у больных острыми респираторными вирусными инфекциями на фоне хронической обструктивной болезни легких // Ульяновский медико-биологический журнал. № 3, 2017. С.37-44

41. Кузубова Н.А., Лебедева Е.С., Двораковская И.В., Платонова И.С., Суркова Е.А. Особенности иммунного ответа при формировании бронхолегочного воспаления в эксперименте // Вестник современной клинической медицины. 2011.-4 (1).- С. 56-61.

42. Луценко М.Т. Морфофункциональная характеристика слизистой оболочки бронхов при бронхиальной астме. Бюллетень Выпуск 53, 2014. Стр 57-62.)

43. Лямина С. В., Веденикин Т. Ю., Малышев И. Ю. Современный подход к анализу иммунного ответа при заболеваниях легких: сурфактантный белок D и его роль //Современные проблемы науки и образования. – 2011. – №. 4. – С. 4-4.
44. Малыхин Ф.Т., Косторная И.В. «Морфологические изменения органов дыхания при хронической обструктивной болезни легких». Архив патологии. № 1. 2016. Стр: 42-50.
45. Маркова Т.П., Чувирев Д.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы. Терапевтический архив 2002; №5 С. 95 - 109.
46. Маянский Д. Н. Патогенетические принципы диагностики хронического воспаления / Д. Н. Маянский // Вестник АМН СССР. – 1991. – №3. – С. 50–55.
47. Микеров А.Н. Роль сурфактантного белка А в иммунной защите лёгких // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2. – С. 204-207.
48. Минаева Е.В. Неспецифическая иммунологическая резистентность у крыс с различной прогностической устойчивостью к стрессорным воздействиям. Автореф.канд.биол.наук. – Казань. – 2011. – 18с
49. Миррахимова М. Х., Халматова Б. Т., Тошматова Г. А. Бронхиальная астма у детей: современный взгляд на проблему. – 2019.
50. Мустафаев И. А., Аллахвердиева Л. И., Богданова А. В. Иммунный статус при бронхолегочной дисплазии//Казанский медицинский журнал, 2016 г., том 97, №3., с. 346-350.
51. Новиков В.Д., Правоторов Г. В., Труфакин В.А. Макрофаги и лимфоциты — клетки гематогенного происхождения в соединительной ткани // Морфология. 2004. - Т. 126, № 4. - С. 92.
52. Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Рук-во. для практикующих врачей под ред. проф. Л.Г. Кузьменко. М., 2010. С. 15–27
53. Оганесян М.В., Чава С.В., Кудряшева В.А. и др. Особенности адаптации органов дыхания у мышей в восстановительном периоде после

длительного радиационно-химического воздействия в низкой концентрации. // Материалы международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию профессора Б.А.Никитюка (25–27 сентября 2013 года) «Проблемы современной морфологии человека» С. 57-59

54. Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Стремление к контролю астмы: новые данные исследования GOAL. Пульмонология. 2008;(2):105-110. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2008-0-2-105-110>

55. Одинцова С. В. и др. Повторные химиоэмболизации внутренней грудной артерии и радикальная лучевая терапия у пациентки отечной формой рака молочной железы (клиническое наблюдение) //Диагностическая и интервенционная радиология. – 2017. – Т. 11. – №. 1. – С. 79-84.

56. Одирев А.Н., Колосов В.П., Сурнин Д.Е. Диагностика мукоцилиарной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. Бюллетень Выпуск 23, Приложение, 2006. С. 47-50.

57. Павлова Е. А. Иммуногистохимические изменения в ткани легкого и перибронхиальных лимфатических узлов при пневмонии, возникшей на фоне хронической сердечной недостаточности //Мир медицины и биологии.- 2015.-Т.11,№2-1(49). – С.55-60.

58. Пожарищенская В.К., Давыдова И.В., Савостьянова К.В., Пушков А.А. Клинико-anamнестические и молекулярно-генетические факторы риска формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных детей. / Ж. Педиатрия. 2019., 98 (6)., С. 78-85

59. Пискарева Е.И., Радужева Г.Л., Здорнова О.В. Ткани легкого в условиях токсического воздействия люминофора, содержащего лантан. //Жур. Морфология 2009. №3.С. 114.

60.Райхлин Н.Т., Кветной ИМ, Барышевская Л.А. Еще раз про апудоциты // Арх. патологии. 2000. Т. 62. № 2. С. 57—60., 28.

61.Романова Л.К. Клеточная биология лёгких в норме и при патологии. М. Медицина. - 2000. 410 с. Романова Л.К. Респираторный отдел легких //

Руководство для врачей: Клеточная биология легких в норме и при патологии. Москва. - 2000.- С.113.

62. Родина Ю. А. и др. Подходы к диагностике и терапии интерстициальной лимфоцитарной болезни легких у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями // Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского. – 2018. – Т. 97. – №. 5. – С. 130-140.

63. Садовникова И.В., Зудов А.В., 2015 Садовникова И.В., Зудов А.В. Современные подходы к этиопатогенетической терапии бронхообструктивных заболеваний в педиатрической практике // Вестник новых медицинских технологий – 2015 – Т. 22, № 1 – С. 27

64. Самотруева М.А., Ясенявская А.Л., Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А. Модифицирующее влияние семакса на уровень интерлейкина - 1 β при стресс-индуцированных состояниях // Иммунология. -2019. –Т. 40, №3. – С.5-10.

65. Самсыгина Г.А. 2005 Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. Журнал Педиатрия. 2005; 84 (1).С. 66-74

66. Сергеев И. В. и др. Разработка методов для проведения широкомасштабных исследований полиморфизма генов, регулирующих различные компоненты иммунного ответа // Физиология и патология иммунной системы. – 2009с. . – Т. 13. – №. 4. – С. 21-26.

67. Середа Е. В., Селимзянова Л. Р., Кустова О. В., Лукина О. Ф., Лохматов М. М. Хронический бронхит при врожденных и наследственных заболеваниях органов дыхания у детей, современные технологии диагностики и терапевтическая тактика. // Российский педиатрический журнал. - 2012.- №4.-С. 36-38.

68. Середа Е.В., Лукина О.Ф., Селимзянова Л.Р. // Механизмы бронхиальной обструкции и терапевтическая тактика при бронхитах у детей // Педиатрия. - 2010.- Т.89, № 5. – С.77-86.

69. Смирнов И. Е. и др. Интерлейкины и оксид азота при пороках развития легких и бронхов у детей //Российский педиатрический журнал. – 2010. – №. 1. – С. 12-17.

70. Самсыгина Г.А. 2005 Самсыгина Г.А. Часто болеющие дети: проблемы патогенеза, диагностики и терапии. Журнал Педиатрия. 2005; 84 (1).С. 66-74

71. Сорока Н.Д., Михайлова О.В., Смирнова Н.Н. 2017, Сорока Н.Д., Михайлова О.В., Смирнова Н.Н. Современное состояние проблемы хронических неспецифических заболеваний органов дыхания у детей // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2015. №15. С.24–25.

72. Суходоло И.В., Геренг Е.А. Структурно-функциональная организация клеток диффузной эндокринной системы в дыхательных путях в норме и при патологии // Бюллетень сибирской медицины, № 1, 2008, С.71-75

73. Тахирова Р. Н. и др. Муковисцидоз как фактор развития бронхоэктатической болезни у детей // Альманах современной науки и образования. – 2017. – №. 1. – С. 91-94.

74. Турсунов Х. З., Каратаева Л. А. Синдром Дыхательных Расстройств У Новорожденных И Его Аспект Прогнозирования //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 5. – С. 348-354.

75. Трофименко И. Н., Черняк Б. А. Бронхиальная гиперреактивность как фенотипическая характеристика хронической обструктивной болезни легких //Пульмонология. – 2011. – №. 4. – С. 49-53.

76. Труфакин В. А., Шурлыгина А. В. Проблемы центральной регуляции биоритмов иммунной системы. Роль экзогенного и эндогенного мелатонина //Вестник Российской академии медицинских наук. – 2006. – №. 9-10. – С. 121-127.

77. Убайдуллаева В.У., Магруппов Б.А., Вервекина Т.А., Камилов У.Р. Морфологические изменения в верхних дыхательных путях при термоингаляционных ожогах // Вестник экстренной медицины. - 2014. - № 4. - С. 38-43.

78. Уракова М.А., Тютина Р.Р., Илаева А.Г., Латыпова Р.А. Функциональная активность альвеолярных макрофагов при алкогольном и аутоиммунном поражении головного мозга // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. - 2014.- Т.16, №5(4). -С.1334-1337.

79. Фархутдинов У.Р., Амирова Э.Ф. Клинико-иммунологические особенности хронической обструктивной болезни легких и ее сочетание с внебольничной пневмонией // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11, вып. 3. – С.31–36.

80. Фесенко О.В., Синопальников А.И. Тяжелая внебольничная пневмония и шкалы оценки прогноза // Практическая пульмонология. – 2014. - № 2. - С. 56-59.

81. Филиппова Л.В., Ноздрачев А.Д. Сенсорные структуры легких и воздухоносных путей.// Бюллетень сибирской медицины.-2011.-№ 3.-С.100-105.

82. Хаитов М.Р., Ильина Н.И., Лусс Л.В., Бабахин А.А. Мукозальный иммунитет респираторного тракта и его роль при профессиональных патологиях // Медицина экстремальных ситуаций.-2017.-3№(61).-С.8-24.

83. Хаптваева Г.Э., Чучалин А.Г., 2008 Г. Э. Хаптваева, А. Г. Чучалин. Респираторная инфекция и бронхиальная астма // Пульмонология. 2008. № 5. С. 75–79.

84. Харченко В.В., Мантулина Л.А., Никишина Е.И., Бахмет А.А., Клочкова С.В. Состояние слизистой оболочки трахеобронхиального дерева в норме у людей зрелого возраста // Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". - 2016. - № 3. – С. 89-99.

85. Чернышова А.Л. Роль АПУД-системы в регуляции пролиферации клеток эндометрия при гиперпластических процессах и раке // Фундаментальные и прикладные проблемы современной медицины. 2000. С. 176—177., 29

86. Чикина С.Ю., Белевский А.С., 2012 Чикина С.Ю., Белевский А.С. Мукоцилиарный клиренс в норме и при патологии // Журнал «Пульмонология и аллергология». - 2012. - №1. - С. 2-5.

87. Шаталов И.Д., Надеев А.П., Киселев А.Б. Патоморфологическая характеристика рака гортани при использовании рекомбинантного интерлейкина-2 человека// Медицина и образование в Сибири. Электронный журнал. - № 3 - 2012 г. – 4с

88. Шаимова В. А. Роль провоспалительных цитокинов при заболеваниях глаз //Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4. – №. 2. – С. 13-15.

89. Яглов В. В., Яглова Н. В., Итоги и перспективы изучения диффузной эндокринной эпителиальной системы. Клиническая и экспериментальная морфология, 2012, № 3, С.3.

90. Adams K. M., Lindell K. C., Kohlmeier M., and S. H. Zeisel, “Status of nutrition education in medical schools,” *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 83, no. 4, pp. 941S–944S, 2014.

91. Adriaansen D, Brouns I, Van Genechten J, Timmermans JP. Functional morphology of pulmonary neuroepithelial bodies: extremely complex airway receptors//Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol. 2003 Jan;270(1):25-40.

92. Akdis C. A. et al. Type 2 immunity in the skin and lungs //Allergy. – 2020. – Т. 75. – №. 7. – С. 1582-1605.

93. Atanasova K.R., Reznikov L. R...Strategies for measuring airway mucus and mucins // Respiratory Research.-2019.-20.-P.261.

94. Atanasova K.R., Reznikov L.R. Neuropeptides in asthma, chronic obstructive pulmonary disease and cystic fibrosis // Respiratory Research.-2018.-19.- P.149.

95. Aven L. and Ai X. Mechanisms of respiratory innervation during embryonic development//Organogenesis. 2013 Jul 1; 9(3): 194–198. Published online 2013 May 14. doi: [10.4161/org.24842](https://doi.org/10.4161/org.24842)

96. Barrios J, Kho AT, Aven L, Mitchel JA, Park JA, Randell SH, Miller LA, Tantisira KG, Ai X. Pulmonary Neuroendocrine Cells Secrete γ -Aminobutyric

Acid to Induce Goblet Cell Hyperplasia in Primate Models//Am J Respir Cell Mol Biol. 2019 Jun;60(6):687-694.

97. Beacon T. H. et al. SARS-CoV-2 multifaceted interaction with the human host. Part II: Innate immunity response, immunopathology, and epigenetics //IUBMB life. – 2020. – T. 72. – №. 11. – C. 2331-2354.

98. Berical A. et al. Challenges facing airway epithelial cell-based therapy for cystic fibrosis //Frontiers in pharmacology. – 2019. – T. 10. – C. 74.

99. Bonser L.R., Erle D.J. Airway Mucus and Asthma: The Role of MUC5AC and MUC5B // J. Clin. Med. – 2017.- 6.-P.112.

100. Boyton R. J., Altmann D.M. Bronchiectasis: Current Concepts in Pathogenesis, Immunology, and Microbiology // Annu Rev Pathol.- 2016.-№11.-P. 523-54.

101. Bozinovski S. et al. COPD and squamous cell lung cancer: aberrant inflammation and immunity is the common link //British journal of pharmacology. – 2016. – T. 173. – №. 4. – C. 635-648.

102. Branchfield K. et al. Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response //Science. – 2016. – T. 351. – №. 6274. – C. 707-710.

103. Brouns I, Oztay F, Pintelon I, De Proost I, Lembrechts R, Timmermans JP, Adriaensen D. Neurochemical pattern of the complex innervation of neuroepithelial bodies in mouse lungs//Histochem Cell Biol. 2009 Jan;131(1):55-74. doi: 10.1007/s00418-008-0495-7. Epub 2008 Sep 2.

104. Brown B. et al. Innate and adaptive immunity during SARS-CoV-2 infection: biomolecular cellular markers and mechanisms //Vaccines. – 2023. – T. 11. – №. 2. – C. 408.

105. Bukowy Z., Ziętkiewicz E., Witt M. In vitro culturing of ciliary respiratory cells – a model for studies of genetic diseases // J Appl Genetics.-2011.- 52:39-51.

106. Byers Derek E., et al., 2013 Derek E Byers¹, Jennifer Alexander-Brett, Anand C Patel, Eugene Agapov, Geoffrey Dang-Vu, Xiaohua Jin, Kangyun

Wu, Yingjian You, Yael Alevy, Jean-Philippe Girard, Thaddeus S Stappenbeck, G Alexander Patterson, Richard A Pierce, Steven L Brody, Michael J Holtzman Long-term IL-33-producing epithelial progenitor cells in chronic obstructive lung disease PMID: 23945235

107. Castellani S. et al. Human cellular models for the investigation of lung inflammation and mucus production in cystic fibrosis //Analytical Cellular Pathology. – 2018. – T. 2018.

108. Chatziparasidis G., Kantar A., Grimwood K. Pathogenesis of nontypeable Haemophilus influenzae infections in chronic suppurative lung disease //Pediatric Pulmonology. – 2023.

109. Chen G. et al., 2009 Chen, C. W. D., & Cheng, C. Y. J. (2009). Understanding Consumer Intention in Online Shopping: A Respecification and Validation of the DeLone and McLean Model. Behaviour and Information Technology, 28, 335-345. <https://doi.org/10.1080/01449290701850111>

110. Chiu C., Openshaw P. J. Antiviral B cell and T cell immunity in the lungs //Nature immunology. – 2015. – T. 16. – №. 1. – C. 18-26.

111. Cockayne D. A. et al. Systemic biomarkers of neutrophilic inflammation, tissue injury and repair in COPD patients with differing levels of disease severity //PloS one. – 2012. – T. 7. – №. 6. – C. e38629.

112. Crane M. J. et al. Surviving deadly lung infections: innate host tolerance mechanisms in the pulmonary system //Frontiers in Immunology. – 2018. – T. 9. – C. 1421.

113. Crystal R. G. et al. Airway epithelial cells: current concepts and challenges //Proceedings of the American Thoracic Society. – 2008. – T. 5. – №. 7. – C. 772-777.

114. Curran C. S., Bolig T., Torabi-Parizi P. Mechanisms and targeted therapies for Pseudomonas aeruginosa lung infection //American journal of respiratory and critical care medicine. – 2018. – T. 197. – №. 6. – C. 708-727.

115. Cutz E, Yeger H, Pan J. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease-recent advances//Pediatr Dev Pathol. 2007 Nov-Dec;10(6):419-35.
116. Cutz E. et al. Pulmonary neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies in sudden infant death syndrome: potential markers of airway chemoreceptor dysfunction //Pediatric and Developmental Pathology. – 2007. – T. 10. – №. 2. – C. 106-116..
117. Cutz E. Hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells in infancy and childhood//Semin Diagn Pathol. 2015 Nov;32(6):420-37.
118. De Nuccio F., Piscitelli P., Toraldo D. M. Gut–lung Microbiota interactions in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): potential mechanisms driving progression to COPD and epidemiological data //Lung. – 2022. – T. 200. – №. 6. – C. 773-781.
119. de Winther M. P. J., Palaga T. Epigenetic Regulation of Innate Immunity //Frontiers in Immunology. – 2021. – T. 12. – C. 713-758.
120. Donovan M. L. et al. Distinct contributions of the innate immune receptors TLR2 and RP105 to formation and architecture of structured lung granulomas in mice infected with Mycobacterium tuberculosis //Immunology. – 2023. – T. 169. – №. 1. – C. 13-26.
121. Doyle L. W. et al. Ventilation in extremely preterm infants and respiratory function at 8 years //New England Journal of Medicine. – 2017. – T. 377. – №. 4. – C. 329-337.
122. Dunbar P. R. et al. Pulmonary monocytes interact with effector T cells in the lung tissue to drive TRM differentiation following viral infection //Mucosal immunology. – 2020. – T. 13. – №. 1. – C. 161-171.
123. Eastman A. J., Osterholzer J. J., Olszewski M. A. Role of dendritic cell–pathogen interactions in the immune response to pulmonary cryptococcal infection //Future microbiology. – 2015. – T. 10. – №. 11. – C. 1837-1857.

124. Ermund A., Trillo-Muyo S., Hansson G. C. et al. Assembly, Release, and Transport of Airway Mucins in Pigs and Humans // *Annals ATS*. 2018.-Vol.15, Suppl.3. - P.159- 163.

125. Farrell P.A.1998. Farrell G.C., Bacon B.R., Goldn R.D. et al. Lymphoblastoid interferon alfa-n1 improves the long-term response to a 6-month course of treatment in chronic hepatitis C compared with recombinant interferon alfa-2b: results of an international randomized controlled trial. *Hepatology*, 1998.

126. Finotti Alessia, Borgatti Monica, Bezzerri Valentino Effects of decoy molecules targeting NFkappaB transcription factors in cystic fibrosis IB3-1 cells Recruitment of NFkappaB to the IL-8 gene promoter and transcription of the IL-8 gene // *Artificial DNA: PNA & XNA* 2:3, 97–104; April/May/June 2012

127. Ganz T. The role of hepcidin in iron sequestration during infections and in the pathogenesis of anemia of chronic disease. The Israel Medical Association journal : IMAJ, 2002.

128. Garg A, Sui P, Verheyden JM, Young LR, Sun X. Consider the lung as a sensory organ: A tip from pulmonary neuroendocrine cells//Curr Top Dev Biol. 2019;132:67-89.

129. Genolet Raphael, et al., 2008. Global Initiative for Chronic Obstructive. - Lung Disease, 2016 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. [May;2019];[https:// goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf](https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2016/12/wms-GOLD-2017-Pocket-Guide.pdf) 2017 [PMC free article] [PubMed]

130. Godbole N. M., Chowdhury A. A., Chataut N., Awasthi S. Tight Junctions, the Epithelial Barrier, and Toll-like Receptor-4 During Lung Injury // *Inflammation*.- 2022.-45(6).- P. 2142-2162.

131. Gosney JR, Peers J, Beesley C, Gradwell E.,1997 Gosney, J. R., J. Peers, C. Beesley And E. Gradwell: Pulmonary endocrine cells in anthracosilicotic lungs. *Eur. Respir. J.* 10: 388-391 (1997).

132. Greene C.M., Hiemstra P.S. Innate Immunity of the Lung // J Innate Immun.-2020.- 12(1).- C.1-3.

133. Gu X, Karp PH, Brody SL, Pierce RA, Welsh MJ, Holtzman MJ, Ben-Shahar Y. Chemosensory functions for pulmonary neuroendocrine cells//Am J Respir Cell Mol Biol. 2014 Mar;50(3):637-46.
134. Hachim M. Y. et al. Pyroptosis: The missing puzzle among innate and adaptive immunity crosstalk //Journal of Leucocyte Biology. – 2020. – T. 108. – №. 1. – C. 323-338.
135. Hackett N.R., Butler M.W., Shaykhiev R., Salit J., Omberg L., Rodriguez-Flores J.L., Mezey J. G., Strulovici-Barel Y., Wang G., Didon L., Crystal R. RNA-Seq quantification of the human small airway epithelium transcriptome // BMC Genomics.- 2012,-13.-C. 82.
136. Hauber H.-P., Foley S.C., Hamid Q. Mucin overproduction in chronic inflammatory lung disease // Can Respir J. – 2006.-13 (6).- P.327-335.
137. Hiemstra P. S. The role of epithelial beta-defensins and cathelicidins in host defense of the lung // Exp Lung Res. 2007 Dec;33(10):537-42. doi: 10.1080/01902140701756687.
138. Hislop A. A. Bronchopulmonary dysplasia: ante- and postnatal. *Pediatr. Pulmonol.* 1997; 23: 71 -75.
139. Hoarau A., Polette M., Coraux C. Lung Hyaluronosome: Involvement of Low Molecular Weight Ha (Lmw-Ha) in Innate Immunity //Biomolecules. – 2022. – T. 12. – №. 5. – C. 658.
140. Huber-Lang M., Lambris J. D., Ward P. A. Innate immune responses to trauma //Nature immunology. – 2018. – T. 19. – №. 4. – C. 327-341.
141. Jain D., Feldman A., Sangam S. Predicting Long-Term Respiratory Outcomes in Premature Infants: Is It Time to Move beyond Bronchopulmonary Dysplasia?// Children (Basel). 2020 Dec; 7(12): 283.
142. Jing B. et al. IL6/STAT3 signaling orchestrates premetastatic niche formation and immunosuppressive traits in lung //Cancer research. – 2020. – T. 80. – №. 4. – C. 784-797.

143. Kang I. et al. Proteoglycans as immunomodulators of the innate immune response to lung infection //Journal of Histochemistry & Cytochemistry. – 2018. – T. 66. – №. 4. – C. 241-259.

144. King P. T. et al. The role of the immune response in the pathogenesis of bronchiectasis //BioMed research international. – 2018. – T.

145. Konradt C., Hunter C. A. Pathogen interactions with endothelial cells and the induction of innate and adaptive immunity //European journal of immunology. – 2018. – T. 48. – №. 10. – C. 1607-1620.

146. Koupenova M., Livada A. C., Morrell C. N. Platelet and megakaryocyte roles in innate and adaptive immunity //Circulation research. – 2022. – T. 130. – №. 2. – C. 288-308.

147. Kozlov V.K., Evseyeva G.P, Lebed'ko O.A. 2016 Kozlov V.K., Evseyeva G.P., Lebed'ko O.A., Ryzhavskiy B.YA., Suprun S.V., Kholodok G.N., Li L.A., Morozova N.V., Nagovitsyna E.B. Community acquired pneumonias in children at present. Khabarovsk: ARNO; 2016 (in Russian)

148. Kubo M. Innate and adaptive type 2 immunity in lung allergic inflammation //Immunological reviews. – 2017. – T. 278. – №. 1. – C. 162-172.

149. Leal J., Smyth H.D.C., Ghosh D. Physicochemical properties of mucus and their impact on trans mucosal drug delivery // Int J Pharm. – 2017.-532(1).- P.555–572.

150. Lee H. H. et al. Depletion of alveolar macrophages increases pulmonary neutrophil infiltration, tissue damage, and sepsis in a murine model of *Acinetobacter baumannii* pneumonia //Infection and Immunity. – 2020. – T. 88. – №. 7. – C. 10.1128/iai. 00128-20.

151. Li G. et al. Assessing ACE2 expression patterns in lung tissues in the pathogenesis of COVID-19 //Journal of autoimmunity. – 2020. – T. 112. – C. 102463.

152. Li G. et al. Coronavirus infections and immune responses //Journal of medical virology. – 2020. – T. 92. – №. 4. – C. 424-432.

153. Linden S.K., Sutton P., Karlsson N.G., Korolik V., McGuckin M.A.. Mucins in the mucosal barrier to infection // *Mucosal Immunol.*- 2008.-1(3).- C.183-97.

154. Linge I. et al. Pleiotropic Effect of IL-6 produced by B-lymphocytes during early phases of adaptive immune responses against TB infection // *Frontiers in immunology.* – 2022. – T. 13. – C. 750068.

155. Lu R-Y., Yang W.-X., Hu Y.-J.. The role of epithelial tight junctions involved in pathogen infections // *Mol Biol Rep.* -2014.-41(10).- P.591-610.

156. Luca Ricciardi, Vito Stifano, Krissia Margarita Rivera Perla, Giuseppe Maria Della Pepa, Alessandro Izzo, Giuseppe La Rocca, Giovanni Sabatino, Alessandro Olivi, Filippo Maria Polli. One Center's Experience with Hybrid Technique for Lumbar Spine Instrumentated Surgeries: Evaluation of Different Instrumentation Systems and Their Management [https:// doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.204](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.08.204)

157. Marchevsky AM, Walts AE. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH)// Semin Diagn Pathol. 2015 Nov;32(6):438-44.

158. Mayer-Barber K. D., Barber D. L. Innate and adaptive cellular immune responses to Mycobacterium tuberculosis infection // *Cold Spring Harbor perspectives in medicine.* – 2015. – T. 5. – №. 12.

159. Mazzoccoli G, Vendemiale G, De Cata A, Carughi S, Tarquini R.,2010 Altered time structure of neuro-endocrine- immune system function in lung cancer patients. *BMC Cancer*, 10, 314. Doi: [10.1186/1471-2407-10-314](https://doi.org/10.1186/1471-2407-10-314)

160. McKee A. S. et al. Innate and adaptive immunity in noninfectious granulomatous lung disease // *The Journal of Immunology.* – 2022. – T. 208. – №. 8. – C. 1835-1843.

161. Mebratu Yohannes A., et al., 2011 Mebratu YA, Schwalm K, Smith KR, Schuyler M, Tesfaigzi Y. Cigarette smoke suppresses Bik to cause epithelial cell hyperplasia and mucous cell metaplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1531–1538. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

162. Mettelman R. C., Allen E. K., Thomas P. G. Mucosal immune responses to infection and vaccination in the respiratory tract //Immunity. – 2022. – T. 55. – №. 5. – C. 749-780.

163. Mi-Hyun A. et al., 2005 Mi-Hyun Yong, Joong-Il Shin, Dong-joo Yang, Yeong-Ae Yang Comparison of Physical Fitness Status between Middle-aged and Elderly Male Laborers According to Lifestyle Behaviors December 2005 Journal of Physical Therapy Science 26(12):1965-9 DOI:[10.1589/jpts.26.1965](https://doi.org/10.1589/jpts.26.1965)

164. Milette S. et al. The innate immune architecture of lung tumors and its implication in disease progression //The Journal of pathology. – 2019. – T. 247. – №. 5. – C. 589-605.

165. Mindt B. C., Fritz J. H., Duerr C. U. Group 2 innate lymphoid cells in pulmonary immunity and tissue homeostasis //Frontiers in immunology. – 2018. – T. 9. – C. 840.

166. Miyauchi K. Helper T cell responses to respiratory viruses in the lung: development, virus suppression, and pathogenesis //Viral immunology. – 2017. – T. 30. – №. 6. – C. 421-430.

167. Navegantes K. C. et al. Immune modulation of some autoimmune diseases: the critical role of macrophages and neutrophils in the innate and adaptive immunity //Journal of translational medicine. – 2017. – T. 15. – №. 1. – C. 1-21.

168. Nedeva C. Inflammation and cell death of the innate and adaptive immune system during sepsis //Biomolecules. – 2021. – T. 11. – №. 7. – C. 1011.

169. Principi N., Di Pietro G. M., Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies //Journal of translational medicine. – 2018. – T. 16. – №. 1. – C. 1-13.

170. Northway WH (1990) Bronchopulmonary dysplasia: then and now. Arch Dis Child 65:1067-1081

171. Ouadah Y, Rojas ER, Riordan DP, Capostagno S, Kuo CS, Krasnow MA. Rare Pulmonary Neuroendocrine Cells Are Stem Cells Regulated by Rb, p53, and Notch// Cell. 2019 Oct 3;179(2):403-416.e23.

172. Pan J, Bishop T, Ratcliffe PJ, Yeger H, Cutz E. Hyperplasia and hypertrophy of pulmonary neuroepithelial bodies, presumed airway hypoxia sensors, in hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-deficient mice // Hypoxia (Auckl). 2016 Apr 12;4:69-80. eCollection 2016.

173. Paul T. King Hindawi. Review Article 2018 Paul T. King The Role of the Immune Response in the Pathogenesis of Bronchiectasis Volume 2018|Article ID 6802637|<https://doi.org/10.1155/2018/6802637>

174. Pezzulo Alejandro A., et al., HSP90 inhibitor geldanamycin reverts IL-13- and IL-17-induced airway goblet cell metaplasia // The Journal of Clinical Investigation. 2019. C. 744-760.

175. Pifferi M. et al. Bronchiectasis in children with recurrent pneumonia: an immunopathological damage associated with secondary ciliary dysmotility //International Journal of Immunopathology and Pharmacology. – 2008. – T. 21. – №. 1. – C. 215-219.

176. Principi N., Di Pietro G. M., Esposito S. Bronchopulmonary dysplasia: clinical aspects and preventive and therapeutic strategies //Journal of translational medicine. – 2018. – T. 16. – №. 1. – C. 1-13.

177. Racine J. et al. Comparison of genomic and proteomic data in recurrent airway obstruction affected horses using ingenuity pathway analysis® // BMC veterinary research. – 2011. – T. 7. – C. 1-10.

178. Raiford K.L., Park J., Lin K.-W., Fang S., Crews A.L., Adler K.B. Mucin granule-associated proteins in human bronchial epithelial cells: the airway goblet cell “granulome” // Respiratory. Research 2011.-12.-P.118.

179. Ramírez-Labrada A. G. et al. The influence of lung microbiota on lung carcinogenesis, immunity, and immunotherapy // Trends in cancer. – 2020. – T. 6. – №. 2. – C. 86-97.

180. Ray A., Kale S. L., Ramonell R. P. Bridging the Gap Between Innate and Adaptive Immunity in the Lung: Summary of the Aspen Lung Conference 2022 // American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. – 2023.

181. Reynolds SD, Giangreco A, Power JH, Stripp BR. Neuroepithelial bodies of pulmonary airways serve as a reservoir of progenitor cells capable of epithelial regeneration. Am J Pathol. 2000 Jan;156(1):269-78.
182. Richards C. D. Innate immune cytokines, fibroblast phenotypes, and regulation of extracellular matrix in lung //Journal of interferon & cytokine research. – 2017. – T. 37. – №. 2. – C. 52-61.
183. Riquelme S. A., Wong Fok Lung T., Prince A. Pulmonary pathogens adapt to immune signaling metabolites in the airway //Frontiers in Immunology. – 2020. – T. 11. – C. 385.
184. Rivera A. et al. Innate cell communication kick-starts pathogen-specific immunity //Nature immunology. – 2016. – T. 17. – №. 4. – C. 356-363.
185. Rizvi SM, Goodwill J, Lim E, Yap YK, Wells AU, Hansell DM, Davis P, Selim AG, Goldstraw P, Nicholson AG. The frequency of neuroendocrine cell hyperplasia in patients with pulmonary neuroendocrine tumours and non-neuroendocrine cell carcinomas. Histopathology. 2009 Sep;55(3):332-7.
186. Rosales C. Neutrophils at the crossroads of innate and adaptive immunity //Journal of Leucocyte Biology. – 2020. – T. 108. – №. 1. – C. 377-396.
187. Rousseau K. et al. Muc5b is the major polymeric mucin in mucus from thoroughbred horses with and without airway mucus accumulation //PloS one. – 2011. – T. 6. – №. 5. – C. e19678.
188. Ryzewska-Rosołowska AE, Kasacka I, Sulewska A, Rudy A, Chyczewski L. Pulmonary neuroendocrine cells in physiology and pathology. Folia Histochem Cytobiol. 2001;39 Suppl 2:58-63.
189. Tan S. N., Sim S. P. Matrix association region/scaffold attachment region: the crucial player in defining the positions of chromosome breaks mediated by bile acid-induced apoptosis in nasopharyngeal epithelial cells //BMC Medical Genomics. – 2019. – T. 12. – №. 1. – C. 1-27.
190. Sauer N, Ludwig A, Knoblauch A, Rothe P, Gahrtz M, Klebl F (2004) AtSUC8 and AtSUC9 encode functional sucrose transporters, but the closely related

AtSUC6 and AtSUC7 genes encode aberrant proteins in different Arabidopsis ecotypes. *Plant J* 40 P.120–130

191. Schiller H. B. et al. The human lung cell atlas: a high-resolution reference map of the human lung in health and disease //American journal of respiratory cell and molecular biology. – 2019. – T. 61. – №. 1. – C. 31-41.

192. Schmidt L. et al. Enhanced adaptive immune responses in lung adenocarcinoma through natural killer cell stimulation //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2019. – T. 116. – №. 35. – C. 17460-17469.

193. Schneider J. L. et al. The aging lung: Physiology, disease, and immunity //Cell. – 2021. – T. 184. – №. 8. – C. 1990-2019.

194. Schuijs M. J. et al. ILC2-driven innate immune checkpoint mechanism antagonizes NK cell antimetastatic function in the lung //Nature immunology. – 2020. – T. 21. – №. 9. – C. 998-1009.

195. Semlali Abdelhabib, Chmielewski Witoled, Mohammed Alanazi, Mahmoud Rouabhi., Whole Cigarette Smoke Increased the Expression of TLRs, HBDs, and Proinflammatory Cytokines by Human Gingival Epithelial Cells through Different Signaling Pathways // Cigarette Smoke Affects Gingival Epithelial Cells. December 2012 | Volume 7 | Issue 12 | e52614

196. Semlali, A., Jalouli, M., Parine, N. R., Al Amri, A., Arafah, M., Al Naeem, A., Alanazi, M. S. (2017). Toll-like receptor 4 as a predictor of clinical outcomes of estrogen receptor-negative breast cancer in Saudi women. *OncoTargets and Therapy*, 10, 1207– 1216.

197. Semlali, A., Parine, N. R., Al Amri, A., Azzi, A., Arafah, M., Kohailan, M., Alanazi, M. S. (2017). Association between TLR-9 polymorphisms and colon cancer susceptibility in Saudi Arabian female patients. *OncoTargets and Therapy*, 10, 1– 11. <https://doi.org/10.2147/OTT.S106024>

198. Semlali, A., Reddy Parine, N., Arafah, M., Mansour, L., Azzi, A., Al Shahrani, O., Alanazi, M. S. (2016). Expression and polymorphism of toll-like receptor 4 and effect on NF-kappaB mediated inflammation in colon cancer patients. *PLoS ONE*, 11(1), e0146333.

199. Smith K. G., Kamdar A. A., Stark J. M. Lung defenses: Intrinsic, innate, and adaptive //Kendig's disorders of the respiratory tract in children. – Elsevier, 2019. – C. 120-133. e2.
200. Song J. et al. Aberrant DNA methylation and expression of SPDEF and FOXA2 in airway epithelium of patients with COPD //Clinical epigenetics. – 2017. – T. 9. – C. 1-10.
201. Stoecklin B., Simpson S. J., Pillow J. J. Bronchopulmonary dysplasia: rationale for a pathophysiological rather than treatment based approach to diagnosis //Paediatric respiratory reviews. – 2019. – T. 32. – C. 91-97..
202. Sui P, Wiesner DL, Xu J, Zhang Y, Lee J, Van Dyken S, Lashua A, Yu C, Klein BS, Locksley RM, Deutsch G, Sun X. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses//Science. 2018 Jun 8;360(6393).
203. Suzuki T., Chow C.-W., Downey G.P. Role of Innate Immune Cells and Their Products in Lung Immunopathology.//Int J Biochem Cell Biol . 2008, 40 (6-7), 1348-61.
204. Takami D. et al. Lung group 2 innate lymphoid cells differentially depend on local IL-7 for their distribution, activation, and maintenance in innate and adaptive immunity-mediated airway inflammation //International Immunology. – 2023. – C. dxad029.
205. Termini L. et al. Characterization of global transcription profile of normal and HPV-immortalized keratinocytes and their response to TNF treatment //BMC medical genomics. – 2008. – T. 1. – C. 1-17.
206. Thawer S. G. The role of pulmonary innate and adaptive immune responses to helminth infection : дис. – Faculty of Health Sciences, 2014.
207. Tighe R. M., Garantziotis S. Hyaluronan interactions with innate immunity in lung biology //Matrix Biology. – 2019. – T. 78. – C. 84-99.
208. Verckist L, Pintelon I, Timmermans JP, Brouns I, Adriaensen D. Selective activation and proliferation of a quiescent stem cell population in the neuroepithelial body microenvironment. Respir Res. 2018 Oct 26;19(1):207.

209. Wauters E. et al. Discriminating mild from critical COVID-19 by innate and adaptive immune single-cell profiling of bronchoalveolar lavages //Cell research. – 2021. – T. 31. – №. 3. – C. 272-290.
210. Whitsett J. A. et al. Building and regenerating the lung cell by cell //Physiological reviews. – 2019. – T. 99. – №. 1. – C. 513-554.
211. Wine JJ, Joo NS. 2004, Jeffrey J Wine, Nam Soo Joo. Submucosal glands and airway defense // Proc Am Thorac Soc. 2004;1(1):47-53. doi: 10.1513/pats.2306015.
212. Wirtschafter E. et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia of the lung (DIPNECH): current best evidence //Lung. – 2015. – T. 193. – C. 659-667.
213. Xie B. et al. Chemokine expression in the early response to injury in human airway epithelial cells //PLoS One. – 2018. – T. 13. – №. 3. – C. 193-334.
214. Xu W. et al. Early innate and adaptive immune perturbations determine long-term severity of chronic virus and Mycobacterium tuberculosis coinfection //Immunity. – 2021. – T. 54. – №. 3. – C. 526-541. e7.
215. Yancheva S. G. et al. Bombesin staining in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI) and other childhood interstitial lung diseases (chILD) //Histopathology. – 2015. – T. 67. – №. 4. – C. 501-508.
216. Yohannes A. Mebratu¹, Kurt Schwalm¹, Kevin R. Smith¹, Mark Schuyler², and Yohannes Tesfaigzi¹ Cigarette Smoke Suppresses Bik To Cause Epithelial Cell Hyperplasia and Mucous Cell Metaplasia. AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 183 2011. 1531-1538.
217. Yuan R. et al. The roles of tissue-resident memory T cells in lung diseases //Frontiers in Immunology. – 2021. – T. 12. – C. 710375.
218. Zaas A.K., Schwartz D.A. Innate immunity and the lung: defense at the interface between host and environment // Trends Cardiovasc Med. -2005.-15(6).P.195-202.

219. Zayachkivska O, Gzregotsky M, Ferentc M, Yaschenko A, Urbanovych A (2014) Effects of nitrosative stress and reactive oxygen-scavenging systems in esophageal physiopathy under streptozotocin-induced experimental hyperglycemia. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society* 59 Suppl 2: 77–87.

220. Zhang L., Bai X., Yan W. LncRNA-MALAT1, as a biomarker of neonatal BPD, exacerbates the pathogenesis of BPD by targeting miR-206 // American Journal of Translational Research. – 2021. – T. 13. – №. 2. – C. 462.

221. Zhao L., Lu W. Defensins in innate immunity // *Curr Opin Hematol.* - 2014.-21(1). P.37-42.

222. Zheng D., Liwinski T., Elinav E. Interaction between microbiota and immunity in health and disease // *Cell research.* – 2020. – T. 30. – №. 6. – C. 492-506.

223. Zhou-Suckow Z, Duerr J, Hagner M, Agrawal R, Mall MA. 2017 Zhou-Suckow Z, Duerr J, Hagner M, Agrawal R, Mall MA. Airway mucus, inflammation and remodeling: emerging links in the pathogenesis of chronic lung diseases. *Cell Tissue Res.* 2017; 367:537–550.[PubMed][Google Scholar]

Диаграмма 3.1.1. Сравнительная характеристика морфометрических показателей слизистой и СП легких у кроликов, (M±m)

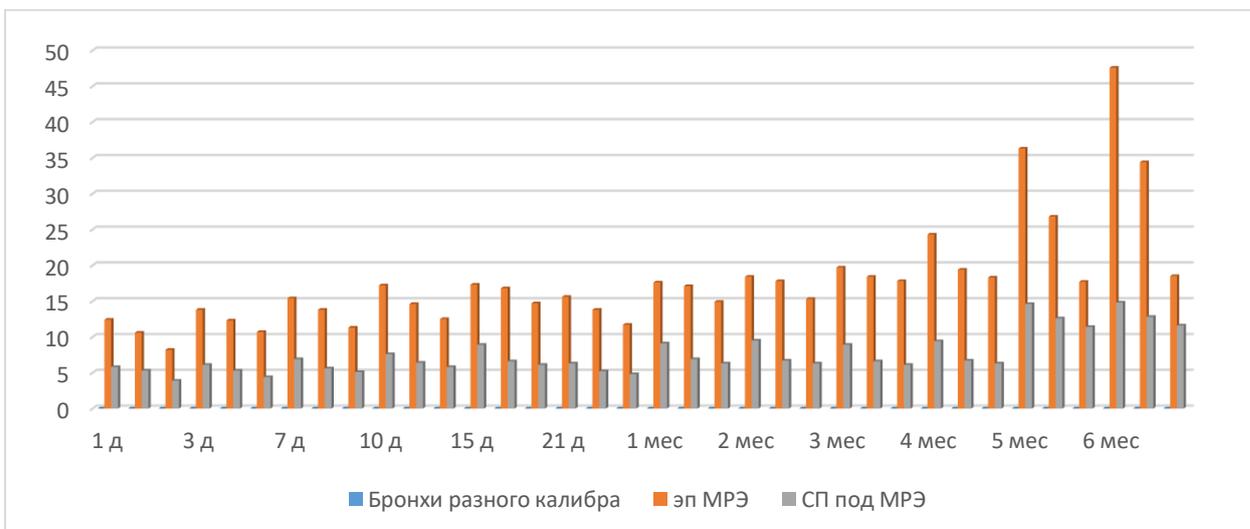


Диаграмма 3.1.2. Процентное количество лимфоцитов в бронхах и легких у кроликов разного возраста

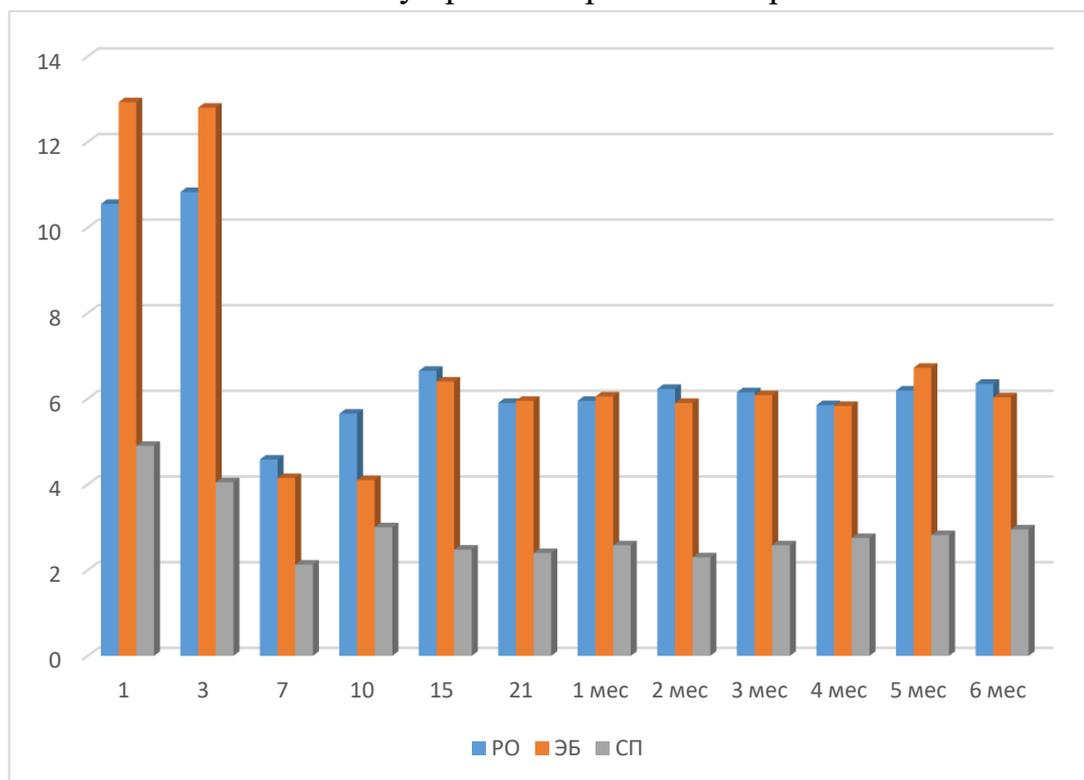


Диаграмма 3.1.3. Число апудоцитов и НЭТ в бронхиальном дереве (из расчета на 1 мм) в легких у кроликов разного возраста (M±m)

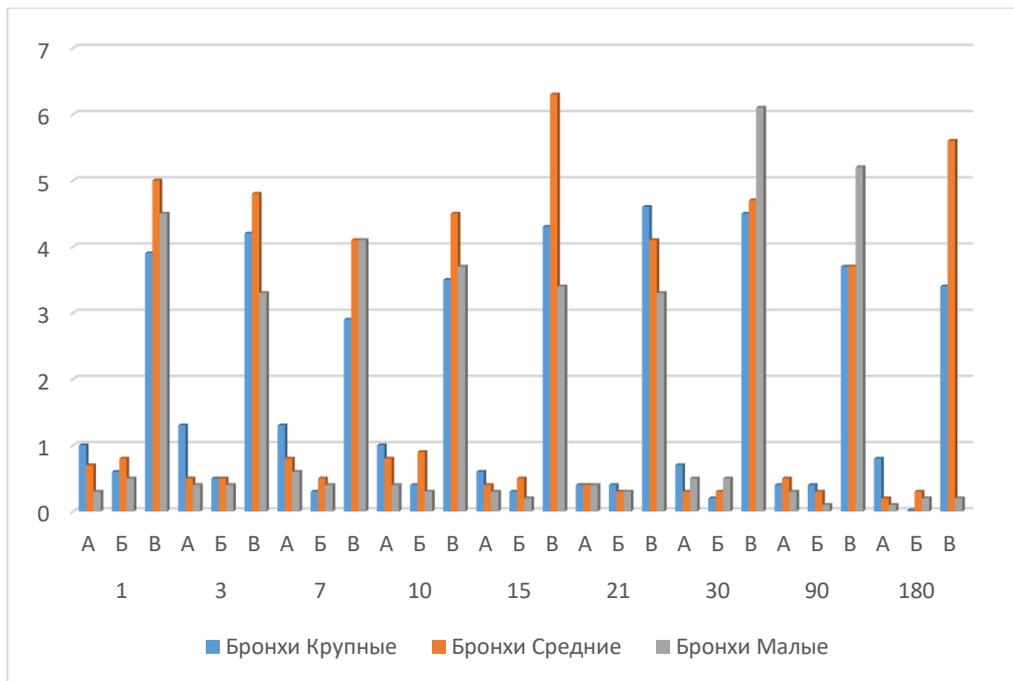


Диаграмма 3.2.1. Сравнительная характеристика морфометрических показателей слизистой и СП легких у кроликов при экспериментальной пневмонии, мкм (M±m)

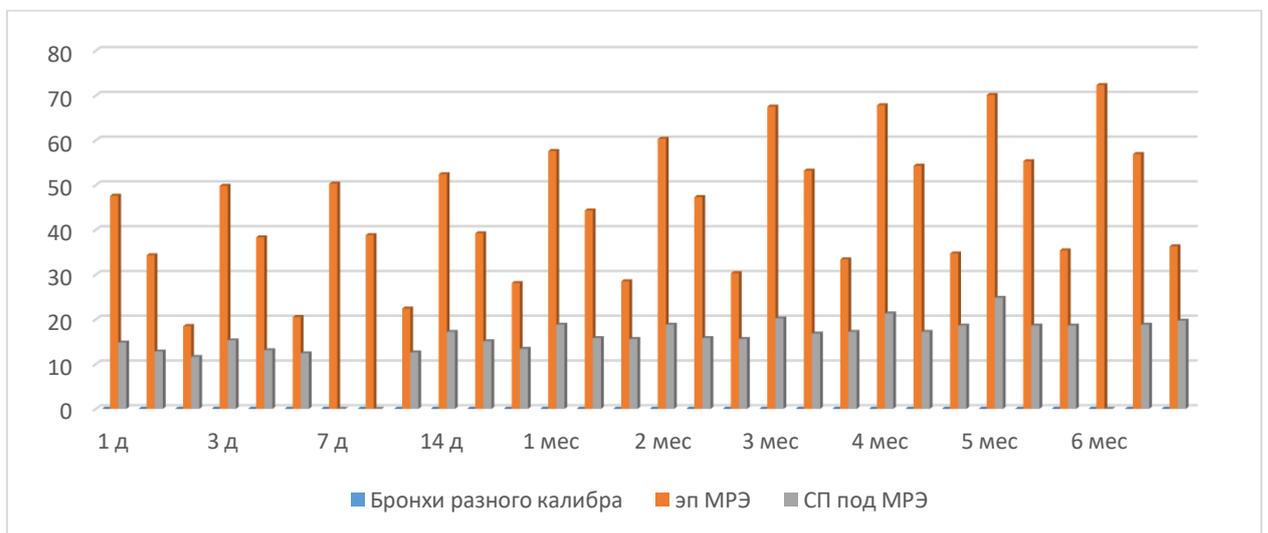


Диаграмма 3.2.2. Процентное количество лимфоцитов в бронхах и легких у кроликов при ЭП

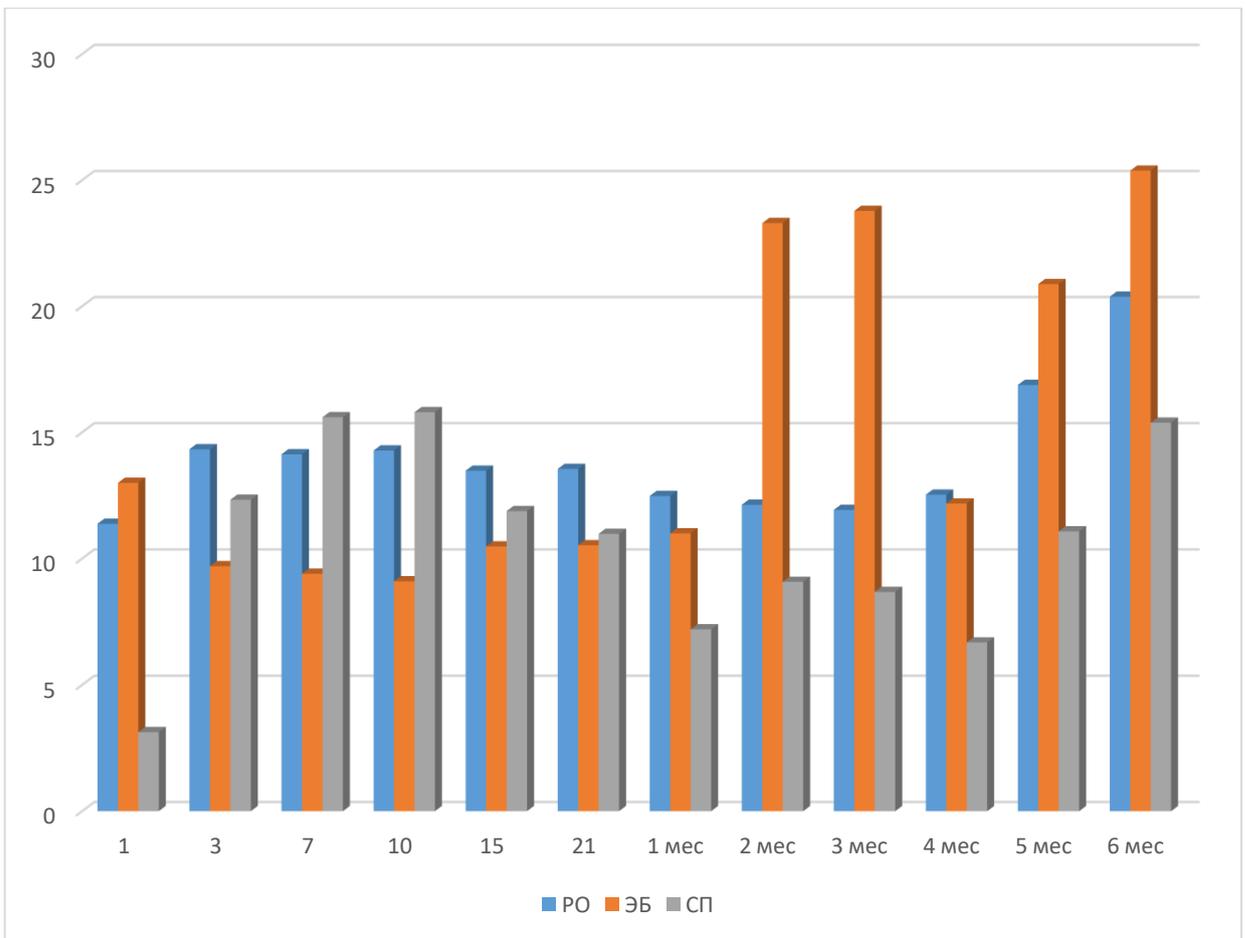


Диаграмма 3.2.3. Число апудоцитов и НЭТ в бронхиальном дереве (из расчета на 1 мм) в легких у кроликов при ЭП ($M \pm m$)

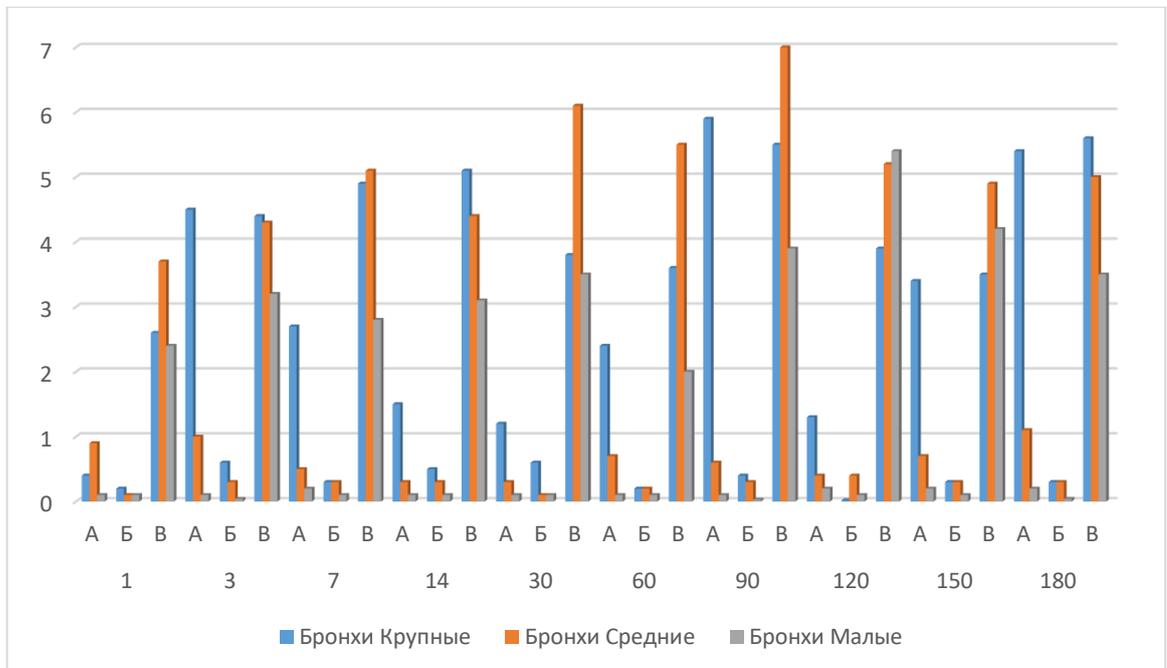


Диаграмма 4.1.1. Сравнительная характеристика морфометрических показателей высоты эпителия и собственной пластинки МРЭ бронхов

разного калибра у плодов человека на железистой, канальцевой и альвеолярной стадиях гистогенеза легких ($M \pm m$)

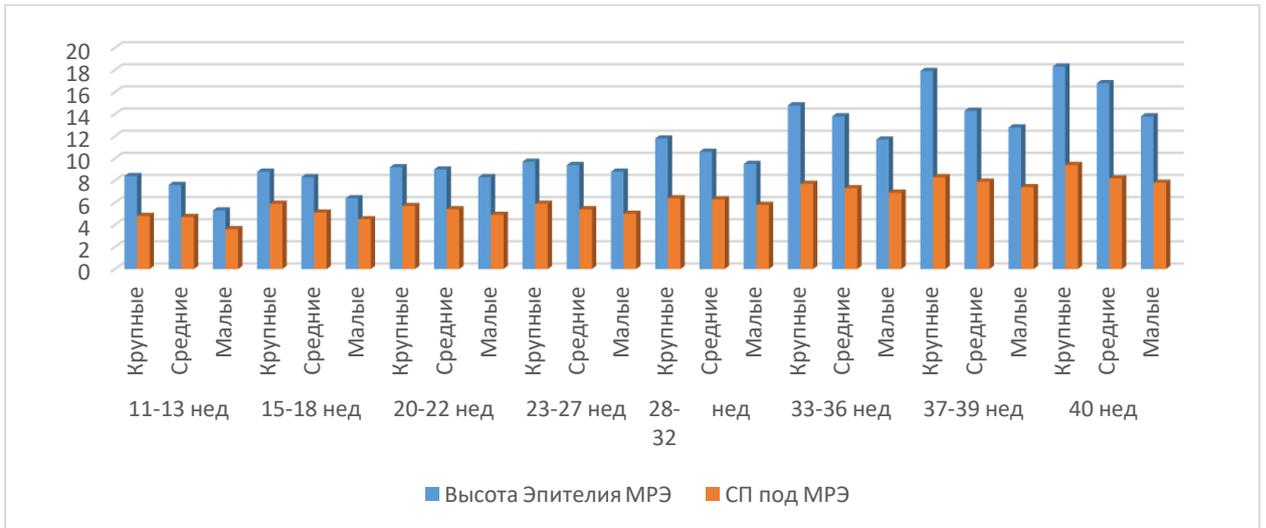


Диаграмма 4.1.2. Процентное количество лимфоцитов в гистогенезе бронхов и легких плодов и новорожденных

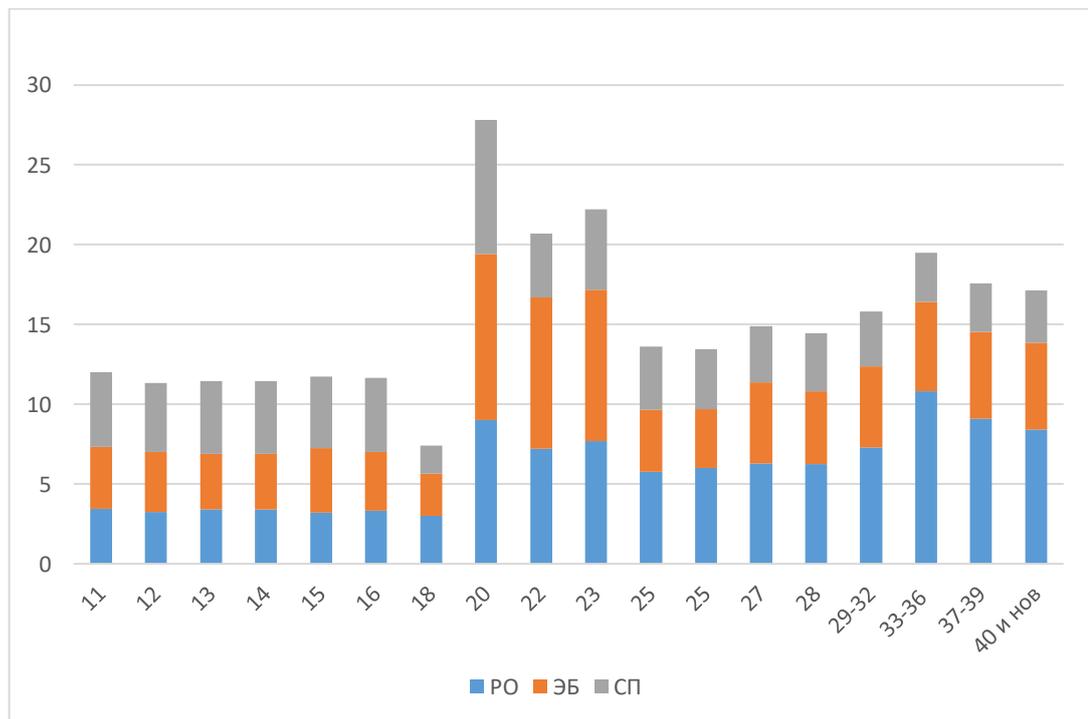


Диаграмма 4.1.3. Число апудоцитов и НЭТ в бронхах (на 1 мм длины) плодов и новорожденных в железистой, канальцевой и альвеолярной стадиях гистогенеза легких ($M \pm m$)

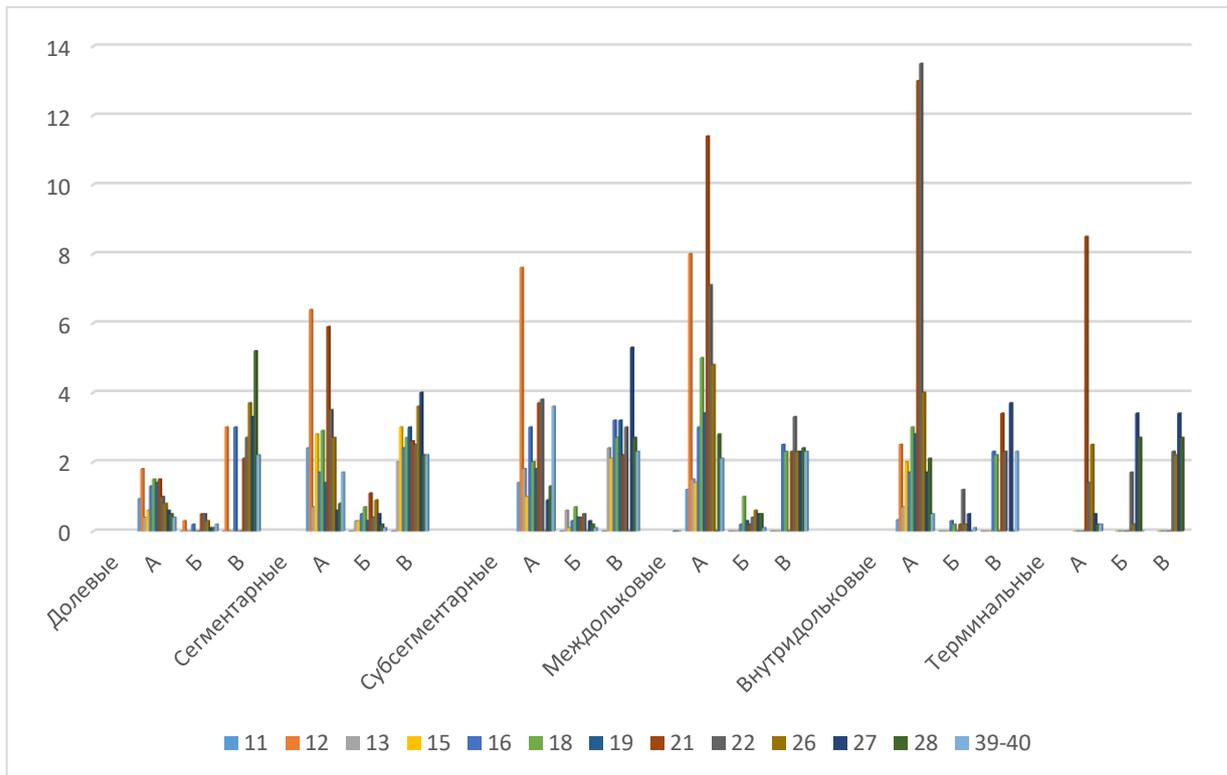


Диаграмма 4.2.1. Сравнительная характеристика морфометрических показателей высоты эпителиального пласта и СП МРЭ бронхов разного калибра у детей с воспалительными процессами ($M \pm m$)

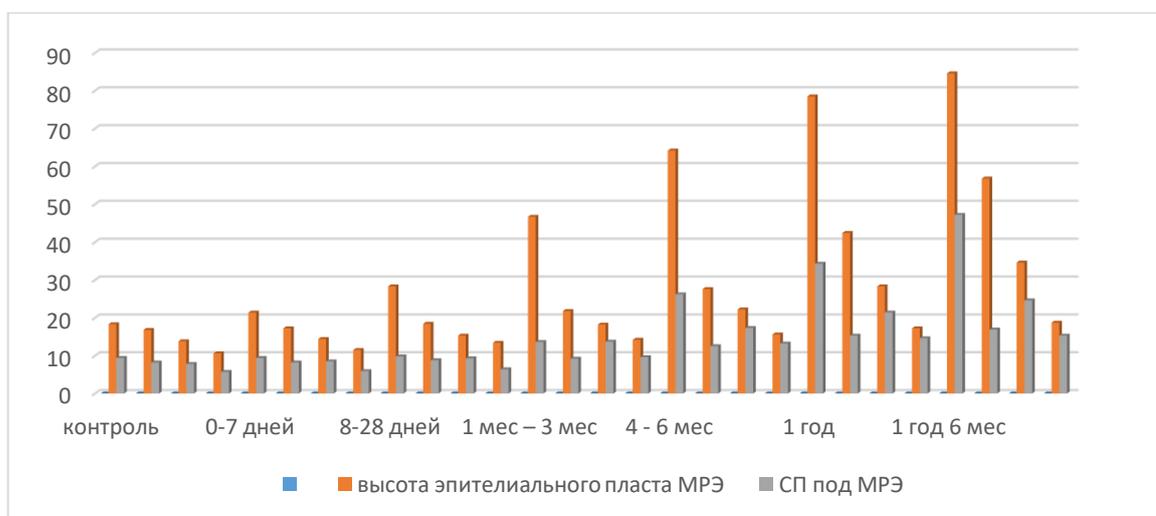


Диаграмма 4.2.2. Процентное количество лимфоцитов в бронхах и легких у детей с пневмониями

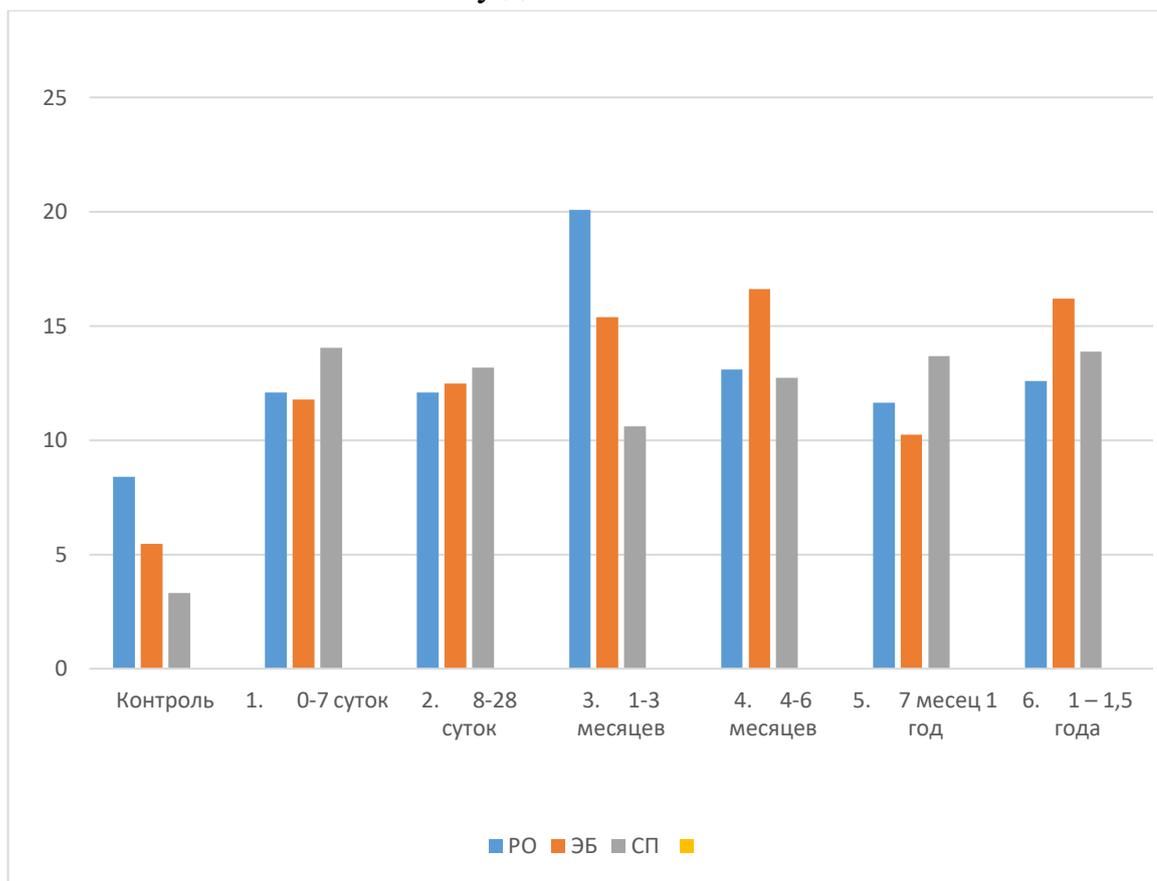


Диаграмма 4.2.3. Число апудоцитов и НЭТ в бронхиальном дереве (из расчета на 1 мм) в легких у детей с пневмониями ($M \pm m$)

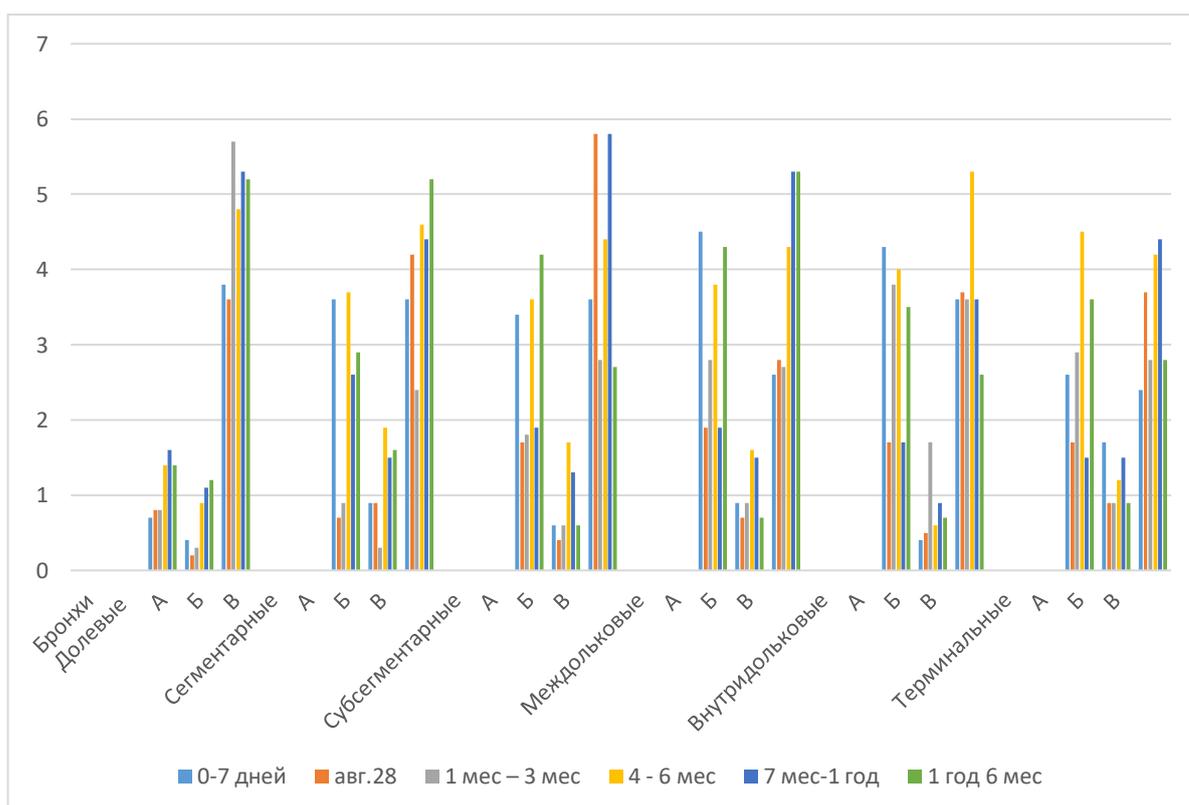


Диаграмма 5.1.1. Сравнительная характеристика морфометрических показателей слизистой и СП бронхов плодов и новорожденных при РДС (ателектатическая форма)

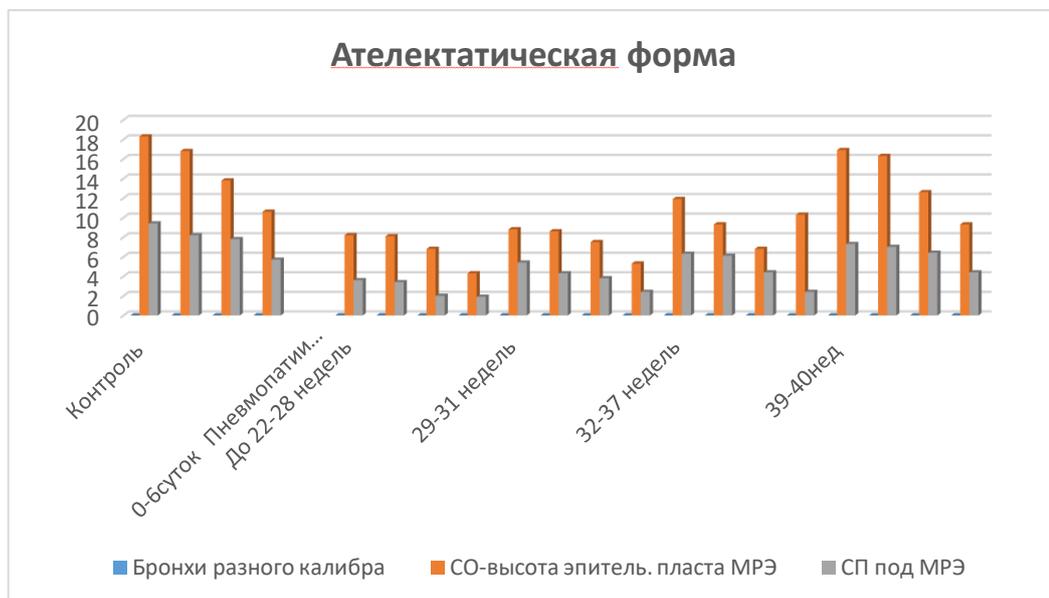


Диаграмма 5.2.1. Сравнительная характеристика морфометрических показателей слизистой и СП бронхов плодов и новорожденных при РДС (ОГФ)

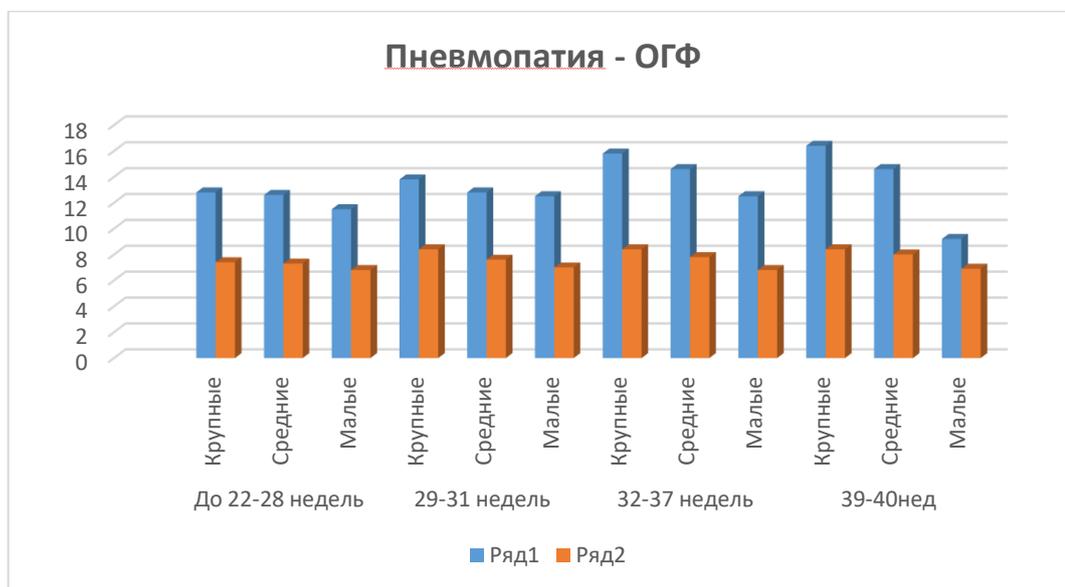


Диаграмма 5.3.1. Сравнительная характеристика морфометрических показателей слизистой и СП бронхов плодов и новорожденных при РДС (БГМ)

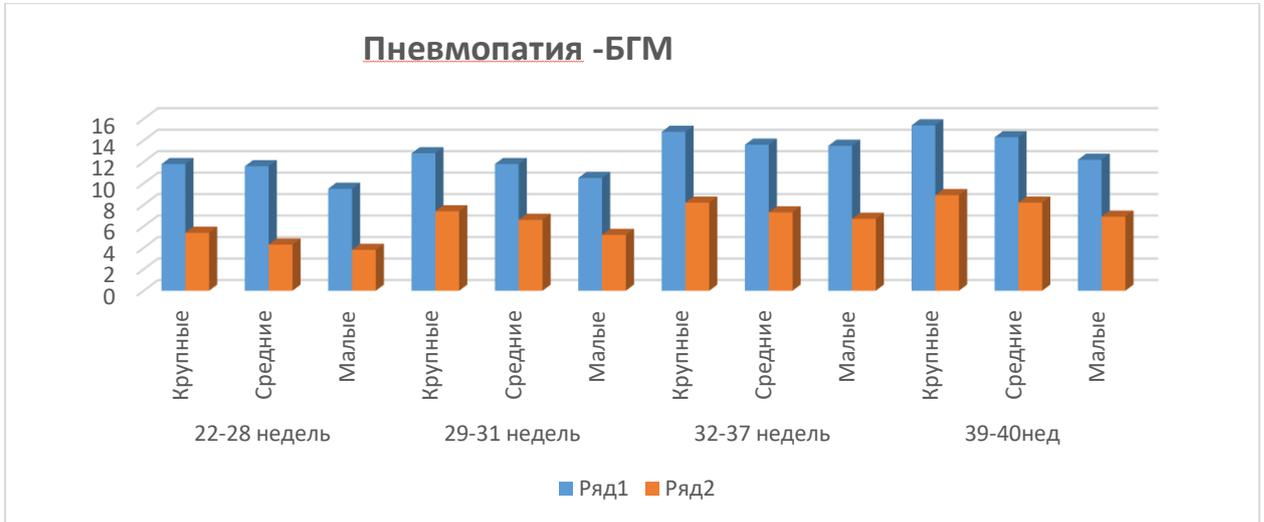


Диаграмма 5.1.2 Процентное количество лимфоцитов в бронхах и легких у детей с пневмопатиями

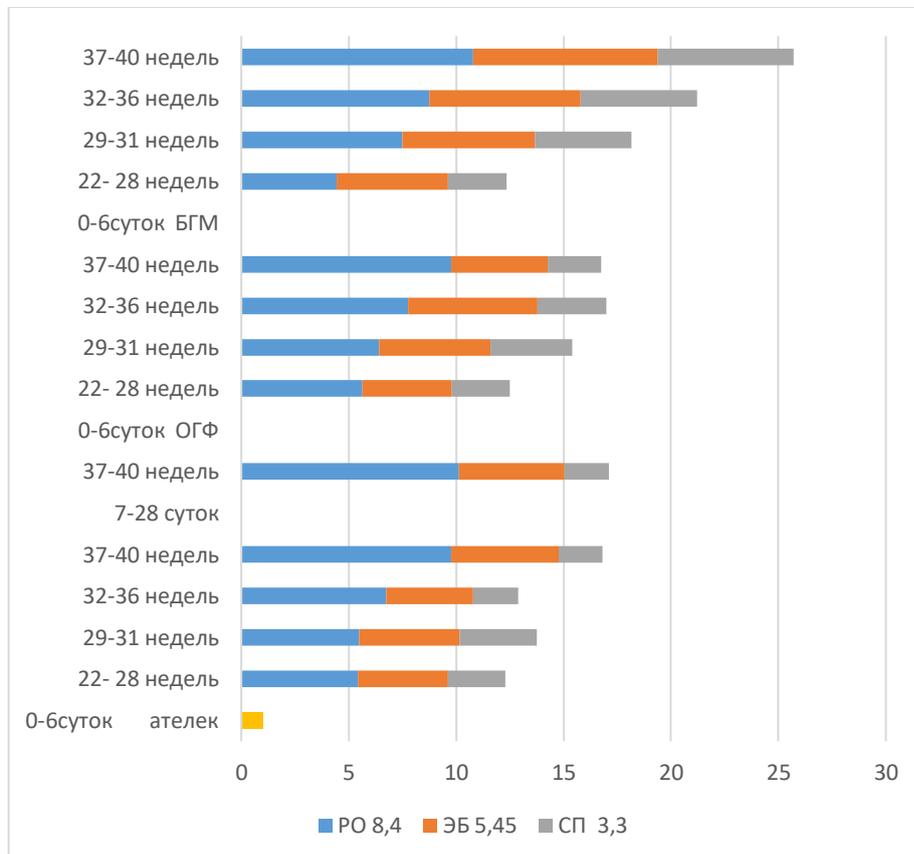


Рис. 5.1.3. Число апудоцитов и НЭТ в бронхах (на 1 мм длины) у детей с воспалительными процессами ($M \pm m$) вместо этого РДС

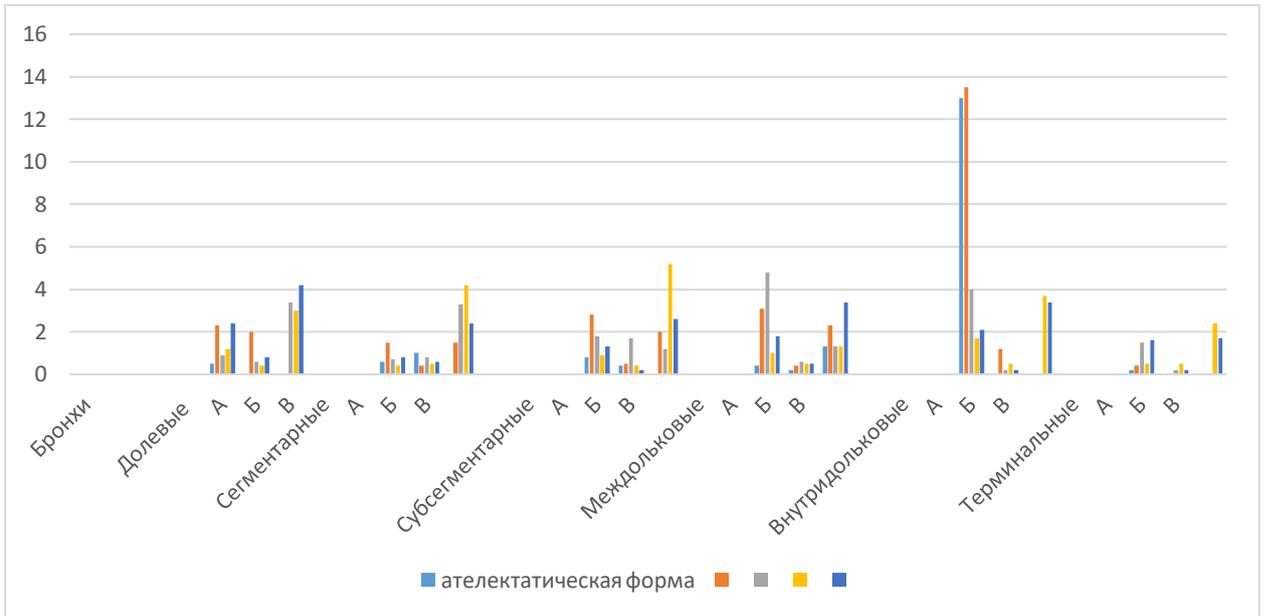


Диаграмма 6.1.1. Сравнительная характеристика морфометрических показателей слизистой и СП бронхов разного калибра у детей с БЛД ($M \pm m$)

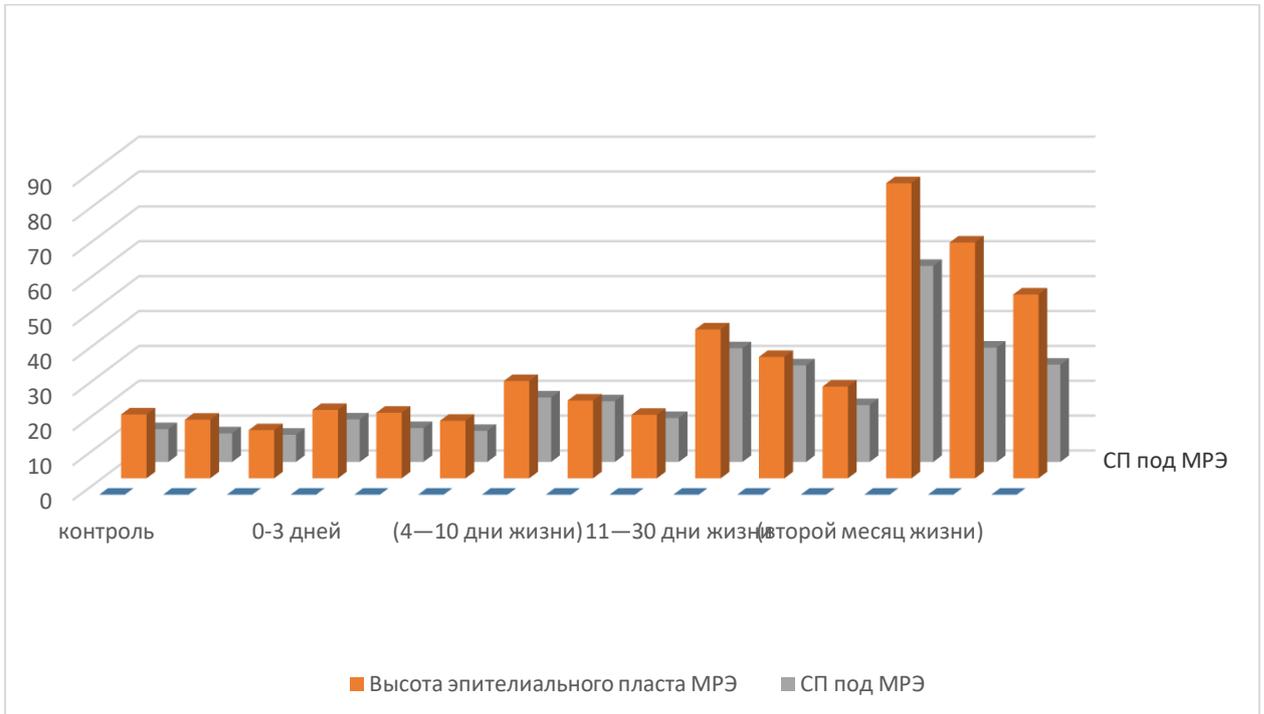


Диаграмма 6.1.2. Процентное количество лимфоцитов в бронхах и легких у детей с БЛД

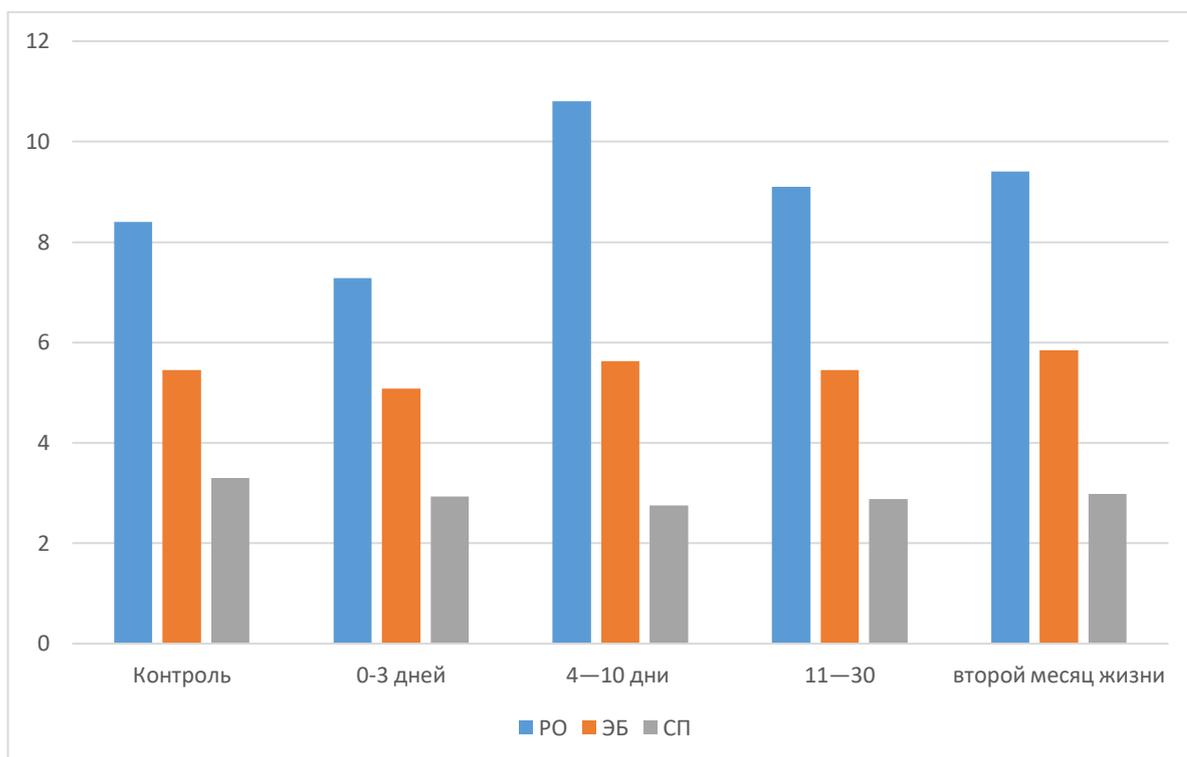


Диаграмма 6.1.3. Число апудоцитов и НЭТ в бронхиальном дереве (из расчета на 1 мм) в легких у детей с БЛД (M±m)

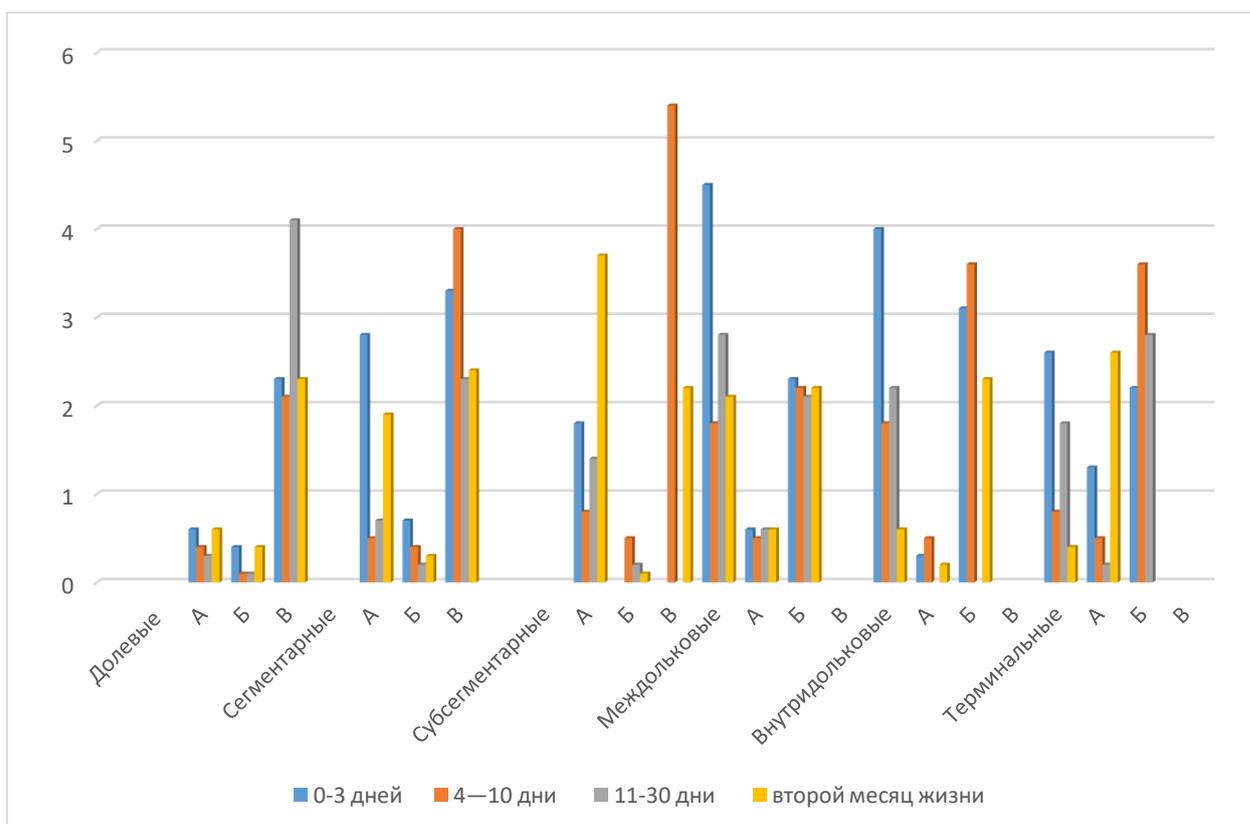


Диаграмма 6.2.1. Сравнительная характеристика морфометрических показателей слизистой и СП бронхов разного калибра у детей с БЭ (M±m)

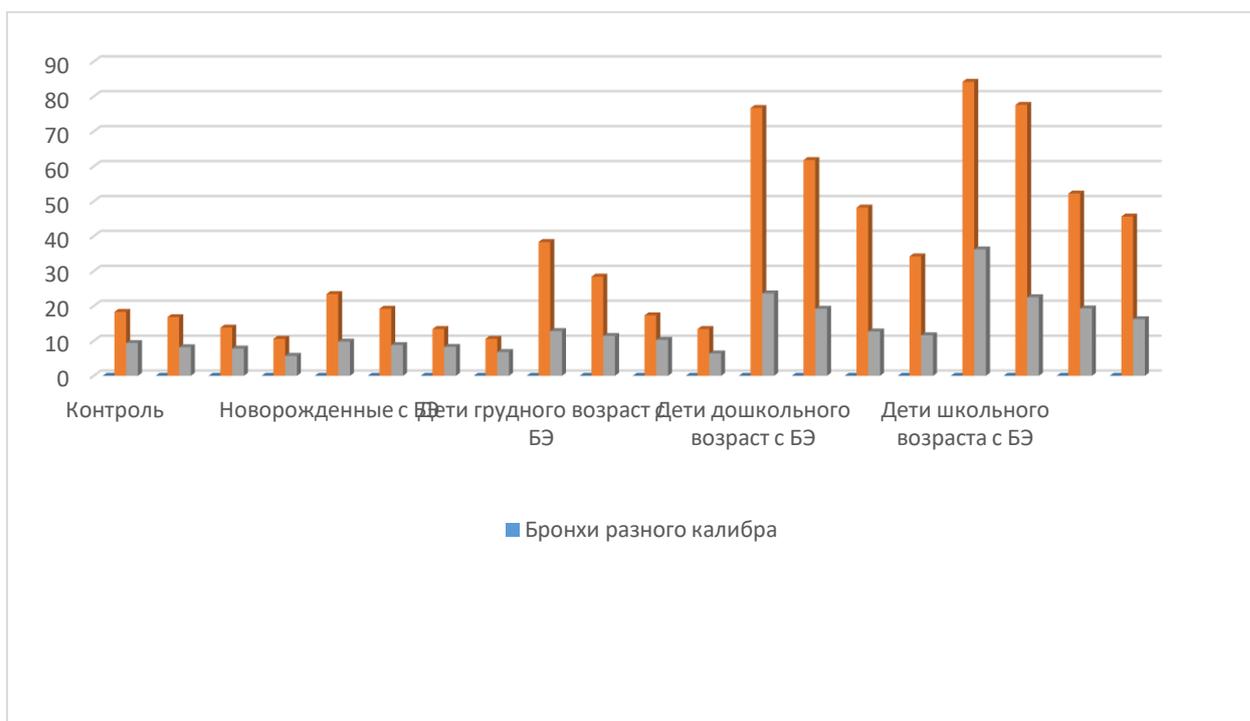
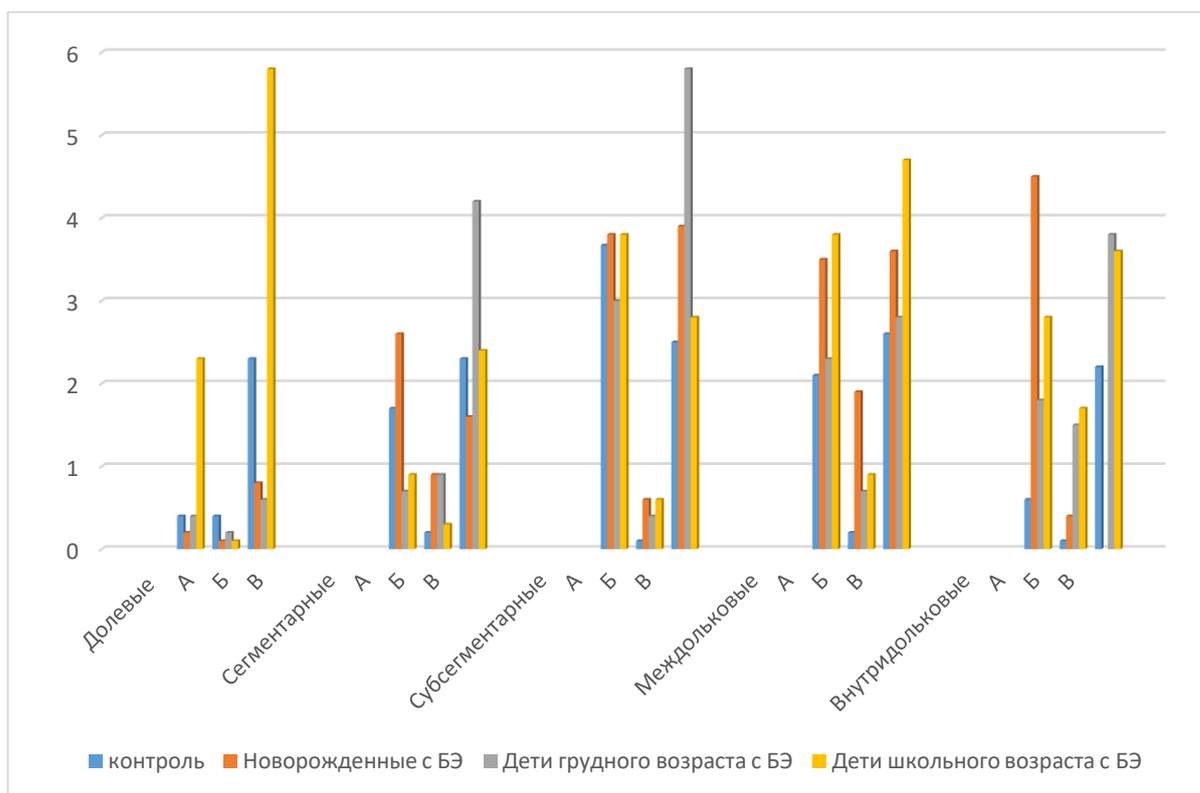


Диаграмма 6.2.2. Процентное количество лимфоцитов в бронхах и легких у детей с БЭ



Диаграмма 6.2.3. Число апудоцитов и НЭТ в бронхиальном дереве (из расчета на 1 мм) в легких у детей с БЭ (M±m)



СПИСОК СОКРАЩЕННЫХ ТЕРМИНОВ

БГМ	Болезнь гиалиновых мембран
БЛД	Бронхо-легочная дисплазия
БЭ	Бронхоэктазия
БЖ	бронхиальные железы
ВГ	Ван -Гизон
ГЭ	гематоксилин и эозин
ДЭС	диффузно-эндокринная система
ИТ	интерстициальная ткань
ЛИ	лимфоцитарная инфильтрация
ЛФ	лимфоидные фолликулы
МО	мышечная оболочка
МПЭ	многослойный плоский эпителий
МНПЭ	многорядным низкопризматическим эпителием
МРЭ	МРЭ эпителий
ОГС	отечно-геморрагический синдром
ОП	острая пневмония
ПН	пневмония новорожденных
ПО	подслизистая оболочка
РДС	респираторный дистресс-синдром
СО	слизистая оболочка
СП	собственная пластинка
ХО	хрящевая оболочка
ЭП	экспериментальная пневмония
ЭА	эндокринный аппарат
ЭС	эндокринные структуры

