



Блинова Софья Анатольевна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛ ТАНАЧАЛАР ЎПКА НЕЙРОЭНДОКРИН ТИЗИМИНИНГ БИР ҚИСМИ СИФАТИДА

Блинова Софья Анатольевна

Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

NEUROEPITHELIAL BODIES AS A UNIT OF THE PULMONARY NEUROENDOCRINE SYSTEM

Blinova Sofya Anatolyevna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: info@sammu.uz

Резюме. Шарҳда нейроэндокрин ҳужайралар билан бир қаторда, ўпка нейроэндокрин тизимининг таркибий қисми бўлмиш нейроэпителиал таначалар (НЭТ) ҳақидаги замонавий тадқиқотлар маълумотлари келтирилган. Ушбу мураккаб тузилмаларнинг ҳаво йўллари ва ўпканинг механосенсор ва кимёсенсор потенциалидаги ўрни асосланган. Бундан ташқари, НЭТ микромуҳити қўшимча равишда ҳар хил турдаги ўзак ҳужайраларни тутади. НЭТлар универсал сенсор-эффектор бирликлар сифатида, ўпканинг нормал физиологиясини таъминлайди, улар ўпканинг патогенези ёки патобиологиясида иштирок этиши мумкин.

Калит сўзлар: ўпка, нейроэндокрин тизим, нейроэпителиал таначалар, нейроэндокрин ҳужайралар.

Abstract. The review presents data from modern studies of neuroepithelial bodies (NEBs), which, along with neuroendocrine cells, constitute the neuroendocrine system of the lungs. The role of these complexly organized structures in the mechano- and chemosensory potential of the airways and lungs is confirmed. In addition, the NEB microenvironment additionally contains various types of stem cells. NEBs, as universal sensory-effector units, ensure the physiology of the lungs in normal conditions; they can be involved in the pathogenesis or pathobiology of the lungs.

Key words: lungs, neuroendocrine system, neuroepithelial bodies, neuroendocrine cells.

Нейроэндокринная система легких млекопитающих включает одиночные и сгруппированные нейроэндокринные клетки (НЭК), а также иннервированные нейроэпителиальные тельца (НЭТ). Появление НЭК во время развития легких связано с регуляцией митотической активности эпителия. Более поздний рост нервов превращает некоторые из них в НЭТ, структуры, которые считаются идеально приспособленными для функционирования в качестве хеморецепторов. НЭК происходят из недифференцированных предшественников, присутствующих в энтодермальном легочном эпителии. На ранней железистой стадии гистогенеза легких эти предшественники начинают дифференцироваться в нейроэндокринные мелкозернистые клетки. Развитие их начинается с гортани и верхних отделов трахеи, затем быстро центробежно распространяется в бронхи. Впоследствии многие из внутрилегочных скоплений мелких гранулярных клеток становятся иннервированными. Развитие иннервации происходит поэтапно. Сначала скопления мелкозернистых клеток достигаются ганглиозными клетками, которые происходят из легочных нейробластов, а затем отростками внешних сенсорных нервов. Послед-

ние не только передают информацию в центральную нервную систему, но и различными способами расширяют сферу влияния НЭТ внутри самого легкого [21].

В НЭТ и НЭК происходит экспрессия как нейронных, так и эндокринных клеточных фенотипов, включая синтез и высвобождение амина (серотонина, 5-НТ) и различных полипептидов. Роль и функция НЭТ остаются предметом обсуждения на протяжении многих лет. В течение последнего десятилетия исследования с использованием современных методов клеточной и молекулярной биологии выявили сложную функциональную роль НЭТ, начиная с ранних стадий развития легких в качестве модуляторов роста и дифференцировки легких плода и во время родов в качестве датчиков O_2 дыхательных путей, участвующих в неонатальной адаптации. Постнатально НЭТ являются поставщиками ниши стволовых клеток легких, что важно для регенерации эпителия дыхательных путей и канцерогенеза легких [1, 10, 12, 13].

Хеморецепторная функция НЭТ и их иннервация. Уже в ранних работах установлены строение и очень плотная иннервация НЭТ. В легких молодых крыс Fawn они покрыты одним слоем уплощенных

клеток Клара и их вершины слегка выступают в просвет дыхательных путей. Клетки НЭТ содержат гранулы с плотной сердцевиной, которые способны к секреции путем базального экзоцитоза. Так как они подвергаются воздействию воздуха через узкие поры между покрывающими клетками Клара, на них могут влиять компоненты в составе вдыхаемого воздуха. Секретируемые вещества легко поступают в кровь, на это указывает наличие фенестрированных капилляров в соединительной ткани под НЭТ. Нервные волокна петляют в тельце и формируют нервные окончания. Большинство из них содержат митохондрии и морфологически проявляются как афферентные нервные окончания. Гораздо реже встречается тип нервных окончаний, которые содержат пузырьки холинергического типа и морфологически представляются как эфферентные. Так как оба типа наблюдаются часто, возможно, что секреторная активность НЭТ локально модулируется аксон-рефлексом. Нервные окончания часто образуют синаптические щели с клетками НЭТ. Сенсорный характер иннервации НЭТ был подтвержден результатами нейроанатомических экспериментов. Инфранодозная ваготомия приводила к дегенерации и исчезновению внутрикорпулярных нервных окончаний ипсилатеральных НЭТ, в то время как супранодозная ваготомия не оказывала значимого эффекта. Следовательно, нервные окончания, наблюдаемые в легочных НЭТ, главным образом являются терминалями клеток чувствительных ганглиев блуждающего нерва. Сделан вывод о том, что, хотя их точное функциональное значение остается неясным, легочные НЭТ у крысы *Fawn*, по-видимому, хорошо приспособлены, чтобы действовать как в качестве эндокринных желез, так и в качестве рецепторных органов [23].

НЭТ внутрилегочных дыхательных путей представляют собой мультимодальные сенсоры, реагирующие на различные стимулы, включая гипоксию, гиперкапнию и механическое растяжение. Подтверждается, что НЭТ богато иннервируются разнообразной популяцией преимущественно блуждающих афферентных нервных волокон. Их раннее развитие может быть связано с важной ролью в перинатальном периоде [14]. Хотя современные представления о морфологии НЭТ в легких млекопитающих являются всеобъемлющими, но ни одна из предложенных функциональных гипотез не была доказана окончательно. В обзорах по иннервации дыхательных путей НЭТ добавлены в список предполагаемых физиологических рецепторов легких. Используя нейронную трассировку, денервацию и иммунное окрашивание, было продемонстрировано, что иннервация НЭТ гораздо сложнее, чем только сенсорная иннервация блуждающими нервами [4].

НЭТ имеют сложную иннервацию, так как включает помимо афферентных волокон узловых ганглиев блуждающего нерва волокна спинальных ганглиев [11]. Холинергические эфференты поступают из ствола головного мозга и внутренних ганглиев. Для пуринергической иннервации НЭТ требуется NT4 (нейротрофин-4) [5].

Так как НЭТ в ответ на изменения состава вдыхаемого воздуха вырабатывают биогенные амины, пептидные гормоны, которые регулируют тонус стенок бронхов и кровеносных сосудов, эти тельца выполня-

ют существенные функции в физиологии и патофизиологии сердечно-легочной системы, адаптируя кровоток в легких к характеру вентиляции [2, 3].

Проведен детальный анализ происхождения и нейрохимических свойств нервных окончаний, связанных с НЭТ в легких мышей. Антитела против известных селективных маркеров для сенсорных и моторных нервных окончаний в легких крыс были использованы на легких контрольных и ваготомированных мышей двух различных штаммов – Швейцарского и C57-Bl6. Клетки НЭТ визуализировались антителами либо против общего гена нейроэндокринного маркера белка-продукта 9.5 (PGP 9.5), либо против гена кальцитонина-родственного пептида (CGRP). Тщательное иммуногистохимическое исследование клеток НЭТ показало, что некоторые из них также проявляют иммунореактивность к кальбиндину D-28k (CB) и везикулярному переносчику ацетилхолина (VACHT). Было обнаружено, что мышинные легочные нервные окончания получают интраэпителиальные нервные терминали по крайней мере двух различных популяций миелинизированных блуждающих афферентов. Первые из них – иммунореактивные к везикулярным транспортерам глутамата (VGLUTs) и кальбидина, вторые – экспрессирующие P2X(2) и P2X(3) рецепторы АТФ. Иммунореактивность к CGRP была замечена в варикозных нервных волокнах блуждающего нерва и в чувствительных не-блуждающих волокнах, они располагаются в непосредственной близости от НЭТ. Иммуноокрашивание VACHT показало очень слабую иммунореактивность в интраэпителиальных сенсорных окончаниях блуждающего нерва, связанных с НЭТ. Нервные терминали с pNOS - или VIP-иммунореактивностью можно было наблюдать в основании легочных НЭТ. В то время как одно НЭТ может контактировать с несколькими популяциями нервных волокон, было ясно, что ни одна из до сих пор охарактеризованных популяций нервных волокон не контактирует со всеми легочными НЭТ. Легкие мыши имеют несколько популяций нервных окончаний, которые могут избирательно контактировать с НЭТ. Хотя в настоящее время физиологическая значимость паттерна иннервации НЭТ остается загадочной, вполне вероятно, что НЭТ являются рецепторно-эффекторными органами, которые могут обладать сложными и/или множественными функциональными свойствами в нормальных дыхательных путях [8, 9].

Легочные НЭТ представляют собой полимодальные хемосенсоры дыхательных путей для мониторинга и сигнализации концентрации окружающего газа (pO₂, pCO₂/H⁺) через комплексную иннервацию к стволу головного мозга, контролирующему дыхание. НЭТ производят биоактивный амин, серотонин (5-HT), и разнообразные пептиды с множественными влияниями на физиологию легкого и других систем организма. НЭТ у млекопитающих наиболее многочисленны в течение плодного и неонатального периодов, а снижение их числа в постнатальном периоде может быть связана с процессом перинатальной адаптации. Проведено сравнительное исследование легких голой кротовой крысы, адаптированной к экстремальным экологическим условиям жизни в подземных норах в крупных колониях при наличии сильной гипоксии и гиперкапнии с обычными крысами линии Wistar. Ока-

залось, что эти крысы легко приспосабливаются к наземным условиям. Мультилабелльный иммуногистохимический анализ в сочетании с конфокальной микроскопией показал, что характер экспрессии аминов, пептидов, нейроэндокринных маркеров, маркеров иннервации и белков хемосенсорного компонента в НЭТ голлой кротовой крысы был сходен с таковыми у крыс Wistar. Однако обнаружены следующие различия: 1) НЭТ как в неонатальных легких, так и во взрослых голлой кротовой крысы были значительно больше и многочисленнее по сравнению с крысами линии Wistar; 2) НЭТ у голлой кротовой крысы имели более изменчивую компактную клеточную организацию и проявляли значительные различия в экспрессии белков адгезии; 3) НЭТ голлой кротовой крысы показали значительно большее соотношение 5-НТ положительных клеток с обилием 5-НТ; 4) НЭТ в легких голлой кротовой крысы экспрессировали пролиферирующий клеточный ядерный антиген (PCNA) и нейрогенный ген (MASH1), указывающий на активную пролиферацию и состояние стойкой дифференцировки. Вместе взятые эти данные свидетельствуют о том, что НЭТ в легких голлой кротовой крысы находятся в гиперактивном, функциональном и развивающемся состоянии, напоминающем персистирующее состояние плода, которое распространяется на постнатальный период [17, 18].

Клетки НЭТ контактируют с несколькими популяциями нервных волокон, по крайней мере три из которых являются сенсорными. Спинальная сенсорная иннервация НЭТ экспрессирует CGRP и вещество P, контактирует с НЭТ на их базальном полюсе и чувствительна к капсаицину. С другой стороны, внутриэпителиальная сенсорная иннервация блуждающего нерва НЭТ, по-видимому, миелинизирована и может быть помечена антителами против рецепторов VGLUT1, VGLUT2, CB и P2X3. Иммуноокрашивание Na⁺/K⁺-АТФазы альфа3 дополнительно маркировало часть вагусной сенсорной иннервации легочных НЭТ крыс. Нейрохимическое кодирование и рецептороподобный внешний вид гладкомышечных рецепторов дыхательных путей и сложной вагусной сенсорной иннервации НЭТ оказались почти идентичными и напоминают механосенсоры. Таким образом, как гладкомышечные рецепторы дыхательных путей, так и нервные окончания блуждающего нерва в НЭТ, вероятно, представляют собой морфологические аналоги подгрупп обширной популяции физиологически охарактеризованных миелинизированных вагусных рецепторов дыхательных путей, большинство из которых механочувствительны. Следует отметить близкое расположение гладкомышечных рецепторов дыхательных путей и НЭТ и очень схожие характеристики их нервных окончаний [7].

Дыхательные пути плотно иннервируются сенсорными афферентными нервами, активация которых регулирует дыхание и вызывает защитные рефлексы (например, кашель, бронхоспазм). Иннервация дыхательных путей неоднородна, и отдельные афферентные подгруппы имеют разные функциональные реакции. Иннервация НЭТ коррелирует с количеством клеток внутри них [16, 22].

Стимуляция НЭТ или вагусных PVALB-нейронов вызывала затрудненное дыхание при отсутствии угрозы проходимости дыхательных путей, тогда

как абляция (удаление, отнятие) НЭТ или вагусных PVALB-нейронов устраняла затрудненное дыхание в ответ на закрытие дыхательных путей. НЭТ равномерно экспрессируют механорецептор Piezo2, а нокаут Piezo2 в НЭТ устраняет реакцию на закрытие дыхательных путей. НЭТ были незаменимы для инспираторного рефлекса Геринга-Брейера. Это указывало на то, что дискретные терминальные структуры обнаруживают закрытие и раздувание дыхательных путей. НЭТ являются Piezo2-экспрессирующими эпителиальными клетками и, более того, имеют решающее значение для аспекта механочувствительности легких [20]. Обнаружены доказательства, подтверждающие функциональную связь между медленно адаптирующиеся рецепторами в гладких мышцах дыхательных путей и НЭТ [15].

НЭТ как ниши стволовых клеток. В легком, поврежденном хроническим процессом, часто происходит ремоделирование эпителия воздухопроводящих дыхательных путей и связано с повышенным риском развития рака легких. Легочные НЭК и НЭТ играют центральную роль в этих процессах. На модели повреждения и восстановления дыхательных путей взрослых мышшей регенерация эпителия после абляции клеток Клара, индуцированной нафталином, происходила преимущественно в точках ветвления дыхательных путей и приводила к зарождению клеток Клара. Продолжение восстановления сопровождалось гиперплазией НЭТ. Далее приводятся доказательства того, что микроокружение НЭТ служит источником клеток-предшественников дыхательных путей, которые способствуют фокальной регенерации эпителия дыхательных путей. Установлено, что: 1) зарождающиеся клетки Клара и НЭТ локализируются в одном пространственном домене; 2) внутри НЭТ, как секреторный белок клетки Клара, так и связанные с геном кальцитонина пептид-иммунопозитивные клетки являются пролиферативными; 3) микроокружение НЭТ включает клетки, которые являются двойственно иммунопозитивными для секреторного белка клетки Клара и связанного с геном кальцитонина пептида, которые ранее были идентифицированы только в эмбриональном легком. Эти данные свидетельствуют о том, что микроокружение НЭТ является резервуаром устойчивых к загрязнителям клеток-предшественников, реагирующих на истощение обильного предшественника дыхательных путей, таких как клетки Клара [19].

Микроокружение НЭТ питает плотно иннервированные группы легочных нейроэндокринных клеток, которые покрыты Клара-подобными клетками и, как полагают, важны во время развития и для восстановления эпителия дыхательных путей взрослых после тяжелых повреждений. Слабое воспаление легкого было воспроизведено в мышцах путем однократной инстиляции интратрахеально низкой дозы липополисахарида. Высоко воспроизводимая и минимально инвазивная модель воспаления легких подтвердила индуцирование селективной активации покоящейся популяции стволовых клеток в микроокружении НЭТ. Модель создает новые возможности для распутывания клеточных механизмов/путей, регулирующих глушение, активацию, пролиферацию и дифференцировку этой уникальной популяции послеродовых эпителиальных стволовых клеток [26]. Микроокружение НЭТ

состоит из иннервированных клеточных кластеров, как потенциальных стволовых клеток в регенерации эпителия дыхательных путей здоровых постнатальных легких [6, 24, 25].

Таким образом, применение современных методов исследования повысило внимание к морфологически идентифицированным сенсорным рецепторным структурам легких, таким как НЭТ. Подтверждена роль этих сложно организованных групп нейроэндокринных клеток в механо- и хемосенсорном потенциале воздухоносных путей и легких. Кроме того, микроокружение НЭТ дополнительно содержит различные типы стволовых клеток. НЭТ, как универсальные сенсорно-эффекторные, единицы, обеспечивают физиологию легких в норме, они могут быть вовлечены в патогенез или патофизиологию легких.

Литература:

1. Блинова С.А. Морфофункциональная характеристика нейроэпителиальных телец в органах дыхания // Архив АГЭ. -1988.-Т.04,№6.-С.85-89.
2. Филиппова Л.В., Ноздрачев А.Д. Бронхолегочный нервнорецепторный аппарат // Вестник Санкт-Петербургского университета. - 2010. - Сер. 3 Вып. 3.-С.54-77.
3. Филиппова Л.В., Ноздрачев А.Д. Сенсорные структуры легких и воздухоносных путей // Бюллетень сибирской медицины. - 2011.-№ 3.-С.100-105.
4. Adriaensen 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.
5. Aven L. and Ai X. Mechanisms of respiratory innervation during embryonic development//Organogenesis. 2013 Jul 1; 9(3): 194–198
6. Brouns I, Adriaensen D, Timmermans JP. The pulmonary neuroepithelial body microenvironment represents an underestimated multimodal component in airway sensory pathways. Anat Rec (Hoboken). 2025. Apr;308(4):1094-1117.
7. Brouns I, De Proost I, Pintelon I, Timmermans JP, Adriaensen D. Sensory receptors in the airways: neurochemical coding of smooth muscle-associated airway receptors and pulmonary neuroepithelial body innervations // Auton Neurosci. 2006 Jun 30; 126-127:307-19.
8. 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.
9. Brouns I, Pintelon I, De Proost I, Alewaters R, Timmermans JP, Adriaensen D. Neurochemical characterisation of sensory receptors in airway smooth muscle: comparison with pulmonary neuroepithelial bodies//Histochem Cell Biol. 2006 Apr; 125(4):351-67.
10. Candeli N, Dayton T. Investigating pulmonary neuroendocrine cells in human respiratory diseases with airway models. Dis Model Mech. 2024 May 1; 17(5):dmm050620.
11. Cutz E, Pan J, Yeger H, Domnik NJ, Fisher JT. Recent advances and controversies on the role of pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors// Semin Cell Dev Biol. 2013 Jan; 24(1):40-50.
12. Cutz E, Perrin DG, Pan J, Haas EA, Krous HF. Pulmonary neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies in sudden infant death syndrome: potential markers of airway chemoreceptor dysfunction // Pediatr Dev Pathol. 2007 Mar-Apr; 10(2):106-16.
13. 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.
14. Domnik NJ, Cutz E. Pulmonary neuroepithelial bodies as airway sensors: putative role in the generation of dyspnea. Curr Opin Pharmacol. 2011 Jun; 11(3):211-7.
15. Domnik NJ, Vincent SG, Fisher JT. Mechanosensitivity of Murine Lung Slowly Adapting Receptors: Minimal Impact of Chemosensory, Serotonergic, and Purinergic Signaling. Front Physiol. 2022 Feb 16; 13:833665.
16. Kim SH, Patil MJ, Hadley SH, Bahia PK, Butler SG, Madaram M, 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.
17. Pan J, Park TJ, Cutz E, Yeger H. Immunohistochemical characterization of the chemosensory pulmonary neuroepithelial bodies in the naked mole rat reveals a unique adaptive phenotype // PLoS One. 2014 Nov 19; 9(11):e112623. doi: 10.1371/journal.pone.0112623. eCollection 2014.
18. Pan J., Yeger H. Chapter 21: Hyperplasia of Pulmonary Neuroepithelial Bodies (NEB) in Lungs of Prolyl Hydroxylase –1(PHD-1) Deficient Mice //Adv Exp Med Biol. 2012; 758: 149–155.
19. 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.
20. Schappe MS, Brinn PA, Joshi NR, Greenberg RS, Min S, Alabi AA, Zhang C, Liberles SD. A vagal reflex evoked by airway closure. Nature. 2024 Mar; 627(8005):830-838.
21. Sorokin SP, Hoyt RF Jr, Shaffer MJ. Ontogeny of neuroepithelial bodies: correlations with mitogenesis and innervations // Microsc Res Tech. 1997 Apr 1;37(1):43-61.
22. Taylor-Clark TE. Mapping of the Sensory Innervation of the Mouse Lung by Specific Vagal and Dorsal Root Ganglion Neuronal Subsets. eNeuro. 2022. -9(2): ENEURO.0026-22.2022.
23. Thakur A, Mei S, Zhang N, Zhang K, Taslakjian B, Lian J, Wu S, Chen B, Solway J, Chen HJ. Pulmonary neuroendocrine cells: crucial players in respiratory function and airway-nerve communication. Front Neurosci. 2024 Aug 8;18:1438188. doi: 10.3389/fnins.2024.1438188.
24. Van Lommel A, Lauweryns JM. Neuroepithelial bodies in the Fawn Hooded rat lung: morphological and neuroanatomical evidence for a sensory innervation. J Anat. 1993 Dec; 183 (Pt 3):553-66.
25. Verckist L, Lembrechts R, Thys S, Pintelon I, Timmermans JP, Brouns I, Adriaensen D. Selective gene expression analysis of the neuroepithelial body microenvironment in postnatal lungs with special interest for potential stem cell characteristics. Respir Res. 2017 May 8; 18(1):87.
26. 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.

НЕЙРОЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ТЕЛЬЦА КАК ЗВЕНО ЛЕГОЧНОЙ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Блинова С.А.

Резюме. В обзоре приведены данные современных исследований нейроэпителиальных телец (НЭТ), которые наряду с нейроэндокринными клетками составляют нейроэндокринную систему легких. Под-

тверждена роль этих сложно организованных структур в механо- и хемосенсорном потенциале воздухоносных путей и легких. Кроме того, микроокружение НЭТ дополнительно содержит различные типы стволовых клеток. НЭТ, как универсальные сенсорно-эффекторные, единицы, обеспечивают физиологию легких в норме, они могут быть вовлечены в патогенез или патофизиологию легких.

Ключевые слова: легкие, нейроэндокринная система, нейроэпителиальные тельца, нейроэндокринные клетки.