



Блинова Софья Анатольевна

Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

### ЎПКА НЕЙРОЭНДОКРИН ТИЗИМИНИНГ ПАТОЛОГИЯДАГИ АХАМИЯТИ

Блинова Софья Анатольевна

Самарканд давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

### THE IMPORTANCE OF THE NEUROENDOCRINE SYSTEM OF THE LUNG IN PATHOLOGY

Blinova Sofya Anatolyevna

Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [info@sammu.uz](mailto:info@sammu.uz)

**Резюме.** Шарх нафас олиш тизимининг турли патологик шароитларида ўпканинг нейроэндокрин тизимини замонавий тадқиқотлар тахлили этади. Янги тузилган чақалоқлар ва ёш болаларда ўпка касалликларнинг ривож-данишидаги роли аниқланди. Нейроэндокрин хужайралар ва нейроэпителиал таначалар томонидан чиқариладиган нейропептидлар иммунитет реакцияларига ёрдам беради. Нейроэпителиал таначалар ўзак хужайралари учун бўшлиқлар мавжуд. Ўпканинг нейроэндокрин тизимининг таркибий қисмларининг бронхиал эпителийни қайта тиклашдаги роли исботларган. Нейроэндокрин хужайраларнинг гиперплазияси ўпканинг ўсма ва ўсимта бўлмаган касалликларида қўшимча гормонлар манбаи бўлиб хизмат қилади.

**Калит сўзлар:** ўпка, нейроэндокрин тизим, нейроэндокрин хужайралар, нейроэпителиал таначалар.

**Abstract.** The review presents an analysis of modern studies of the neuroendocrine system of the lungs in various pathological conditions of the respiratory system. Its role in the development of lung diseases in newborns and young children has been established. Neuropeptides secreted by neuroendocrine cells and neuroepithelial bodies contribute to the immune response. Neuroepithelial bodies contain niches for stem cells. The role of components of the neuroendocrine system of the lungs in the regeneration of bronchial epithelium has been proven. Hyperplasia of neuroepithelial cells serves as an additional source of hormones in tumor and non-tumor diseases of the lungs.

**Key words:** lungs, neuroendocrine system of the lungs, neuroendocrine cells, neuroepithelial bodies.

Легочные нейроэндокринные клетки (НЭК) широко распространены по всей слизистой оболочке дыхательных путей млекопитающих как одиночные клетки и как иннервированные скопления, нейроэпителиальные тельца (НЭТ). НЭК и НЭТ образуют нейроэндокринную систему легких. Морфофункциональная особенность компонентов этой системы заключается в том, что они дифференцируются на ранних стадиях развития легких и более заметны в легких плодов и новорожденных по сравнению со взрослыми [1,4]. НЭК и НЭТ продуцируют амины и пептиды и функционируют как чувствительные к гипоксии/гиперкапнии хеморецепторы. В первую очередь было установлено, что в перинатальный период они играют роль в качестве датчиков O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub> дыхательных путей. В то же время отмечается, что повышенное число НЭК и НЭТ наблюда-

ется при различных перинатальных и постнатальных заболеваниях легких [7]. НЭК и НЭТ легких могут быть вовлечены в патофизиологию синдрома внезапной детской смерти (СВДС). Морфометрически оценили частоту и размер НЭК/НЭТ в легких новорожденных, умерших от СВДС, и сравнили их с равным количеством НЭК/НЭТ в легких сопоставимых по возрасту контрольных детей, умерших от несчастного случая. В качестве маркера для НЭК и НЭТ использовали антитело против хромогранина А. Легкие новорожденных с СВДС показали значительно большее число НЭК в эпителии дыхательных путей (2,72±0,28 по сравнению с 1,88±0,24) и достоверно больший размер НЭТ (1557±153 мкм по сравнению с 1151±106 мкм) в сопоставлении с контрольными случаями. Размер клеток НЭТ был также значительно увеличен в случаях СВДС 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 НЭК/НЭТ в легких младенцев, умерших от СВДС. Аномалии легочной нейроэндокринной системы обнаруживаются при различных педиатрических легочных заболеваниях, таких как врожденные легочные нарушения, бронхолегочная дисплазия, нарушения респираторного контроля, нейроэндокринная гиперплазия детского возраста, муковисцидоз, бронхиальная астма и легочная гипертензия. Однако не установлено, чем вызваны эти изменения, они могут быть вторичными по отношению к хронической гипоксии или связаны с задержкой созревания [8, 9, 17].

С целью выяснения механизма развития гиперплазии НЭК при патологии легких у детей проанализирована степень экспрессии бомбезин-позитивных клеток в эпителии дыхательных путей биопсии от семи пациентов в раннем детстве с диагнозом нейроэндокринной клеточной гиперплазии. Выявлено, что при данной патологии определяется самый высокий средний процент бомбезин-положительных НЭК в бронхах по сравнению с другими детьми. Тем не менее, нейроэндокринная клеточная гиперплазия была также замечена у многих других детей и, как оказалось, она наиболее заметна при заболеваниях, связанных с незрелостью легких, в частности, связанными с поверхностно-активным белком, и легочным интерстициальным гликогенозом. НЭК может в какой-то степени быть маркером незрелости дыхательных путей, а не непосредственной причиной нейроэндокринной клеточной гиперплазии. Эта возможность подтверждается тем фактом, что количество бомбезин-позитивных НЭК с возрастом уменьшалось в этой когорте независимо от типа заболевания [34].

Гиперплазия клеток НЭТ происходит после моделирования хронической гипоксии, а также при разнообразных заболеваниях легких у детей и взрослых. Для исследования механизма гиперплазии НЭК проведены исследования с изучением пролилгидроксилаз (PHD 1-3), ферментов, которые функционируют как внутренние датчики кислорода. Для определения возможной роли PHD-1 в клетках НЭТ провели сравнительное количественное определение НЭТ в легких новорожденных и взрослых PHD-1-дефицитных мышей и контрольных мышей дикого типа. Легочные ткани, фиксированные в формалине и залитые в парафин, обрабатывали иммунопероксидазным методом и замораживали срезы для мультилабильной иммуофлуоресценции с использованием антител к НЭТ-маркерам, таким как синаптофизин, синаптический везикулярный белок 2 и кальцито-

нин-ген-родственный пептид CGRP. Частота и размеры НЭТ в легких у новорожденных мышей линии PHD-1 и взрослых оказались достоверно больше по сравнению с контролем. Представленные данные свидетельствуют о важной роли ферментов PHD в клеточной биологии НЭТ. Мыши с дефицитом PHD-1, по-видимому, являются первой моделью животных, демонстрирующей гиперплазию клеток НЭТ [24]. Поскольку потеря PHD-активности имитирует хроническую гипоксию, полученные данные дают информацию о потенциальной роли *Phd* в патофизиологии и механизмах гиперплазии НЭТ-клеток, что имеет отношение к ряду детских легочных расстройств [23]. Аномалии в нейроэндокринной системе связаны со многими детскими легочными заболеваниями, связанными с гипоксией. Болезнь гемоглобина Барта является тяжелой формой  $\alpha$ -талассемии, приводящей к выраженной внутриутробной гипоксии с водянкой плода и, как правило, к смерти внутриутробно. Иммуноокрашивание бомбезином у мертворожденных плодов с данной патологией показало значительное увеличение у них доли НЭК в респираторном эпителии, среднего числа ядер НЭК и среднего размера НЭК по сравнению с нормальными контролями [31].

НЭТ имеют сложную иннервацию, которая включает вагальные сенсорные афферентные волокна и волокна дорсальных корешковых ганглиев. Клетки НЭТ также реагируют на ряд внутрипросветных стимулов дыхательных путей, включая гипоксию, гиперкапнию и механическое растяжение [8].

В постнатальных лёгких мышей с вызванной гиперплазией НЭК длительная передача сигналов от повышенных концентраций нейропептидов, таких как CGRP, активирует рецепторы, расположенные на эндотелиальных клетках. Это приводит к снижению экспрессии генов клеточных соединений, повышению проницаемости эндотелия, избытку жидкости в лёгких и гипоксии. Избыток жидкости и гипоксия эффективно устранялись путём предотвращения образования НЭК, или путём инактивации гена CGRP, возможно путём специфической инактивации гена рецептора CGRP в эндотелии, или путём лечения антагонистом рецептора CGRP. Нарушение газообмена и снижение оксигенации характерно для нейроэндокринной гиперплазии младенцев. Такие дети нуждаются в постоянной кислородной терапии. При этом заболевании структура легких и их размеры остаются неизменными, но увеличивается количество НЭК. Авторы доказали, что именно это обстоятельство служит причиной нарушения газообмена. Нейропептиды повышаются также при заболеваниях лёгких у людей с избытком жидкости, таких как острый респираторный дистресс-синдром. Эти результаты показывают, что

ограничение функции нейропептидов может уменьшить количество жидкости и улучшить газообмен в таких условиях [33].

Гипоксия запускает прямую дифференциацию базальных стволовых клеток бронхов у мыши и человека в одиночные НЭК клетки. Абляция одиночных НЭК клеток во время гипоксии приводит к усилению эпителиального повреждения, тогда как введение пептида НЭК CGRP устраняет это избыточное повреждение. Таким образом, идентифицированы стволовые клетки, которые напрямую чувствуют гипоксию и реагируют дифференциацией в одиночные НЭК клетки, секретирующие защитный пептид, уменьшающие гипоксическое повреждение. Индуцированные гипоксией одиночные клетки НЭК легких мыши необходимы для восстановления эпителиального повреждения, вызванного гипоксией. Механизм вызывает секрецию защитного паракринного сигнала. Возможно, что диффузное распределение одиночных клеток НЭК по всем дыхательным путям человека формирует основу распределенной системы защиты всей ткани, в которой эффективное восстановление эпителия может быть обеспечено по всей длине дыхательного дерева [28].

Выделено три различных типа НЭК в дыхательных путях человека и мыши, которые демонстрируют значительные различия в экспрессии нейропептидов, гомеостатическом обороте и реакции на повреждения и заболевания. Эти различия связаны с их происхождением из базальных стволовых клеток или других эпителиальных клеток-предшественников бронхов [20].

В последние годы обнаружено, что НЭТ в терминальных бронхиолах содержат ниши, которые модулируют пластичность булавовидных клеток, выполняющих роль секреторной и стволовой клетки, посредством активации  $\beta$ -катенина, что способствует восстановлению дыхательных путей после ингибирования клеточной сигнальной системы Notch [15].

Увеличение числа НЭК установлено при многих хронических заболеваниях легких. Они также являются клетками происхождения для мелкоклеточного рака легких [10]. Молекулярные механизмы, вызывающие развитие гиперплазии легочных НЭК, остаются плохо изученными. В инициации, миграции и созревании НЭК функционируют группа белков, принадлежащих к семейству транскрипционных факторов, которые играют важную роль в развитии и дифференцировке клеток, SOX2 и SOX21 [11].

Диффузная идиопатическая легочная нейроэндокринная клеточная гиперплазия (DIPNECH) – это прединвазивная генерализованная пролиферация НЭК, которая была описана в сочетании с карциноидными опухолями, облитерирующим бронхиолитом и другими фиброзными

изменениями легких. С момента его первого признания в качестве отдельного синдрома в 1992 году, переменные клинико-патологические особенности были использованы для диагностики DIPNECH в небольших сериях случаев и отчетов о случаях. При постановке диагноза у 53% больных DIPNECH присутствует синхронная карциноидная опухоль, а у 24% – облитерирующий бронхиолит. Только у 1 пациента была диагностирована карциноидная опухоль после постановки диагноза DIPNECH, и этот синдром не связан с увеличением частоты высокодифференцированных нейроэндокринных новообразований. Пациенты обычно имеют стабильное заболевание и только 26% испытывают клиническое и/или рентгенологическое ухудшение [19]. DIPNECH сочетает в себе неспецифические клинические признаки (хронический кашель, одышка), бронхиальную обструкцию при проведении функциональных тестов и признаки, указывающие на бронхиолит при компьютерной томографии грудной клетки, связанные с узелками и множественными микроузелками. Диагноз чаще всего ставится на основании гистологического исследования, выявляющего гиперплазию нейроэндокринных клеток, опухолевые образования и, в редких случаях, карциноидные опухоли и стенозирующий бронхиолит. DIPNECH – это редкая, обычно скрытая патология, которая в некоторых случаях может подвергать пациента риску развития опухоли и хронической дыхательной недостаточности [2, 3, 14, 30]. Возможно, что гиперплазия НЭК может способствовать также патогенезу таких заболеваний лёгких, как обструктивный бронхиолит и карциноидные опухоли [25].

В настоящее время увеличилось число работ, демонстрирующих взаимоотношения НЭК и иммунных клеток. НЭК находятся в непосредственной близости от группы врожденных лимфоидных клеток (ILC2s) вблизи точек ветвления бронхов. Они действуют через CGRP для того, чтобы простимулировать ILC2s и вызвать последовательно идущие иммунные реакции. Кроме того, НЭК действуют через нейротрансмиттер  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК), чтобы вызвать гиперплазию бокаловидных клеток. У мутантных мышей *Ascl1*, у которых нет НЭК сильно притуплен слизистый ответ типа 2 при моделировании аллергической астмы. Инстиляция смеси CGRP и ГАМК в *Ascl1*-мутантных дыхательных путях восстанавливает как иммунные, так и бокаловидные клеточные реакции. В легких у людей-астматиков проявляется повышение числа НЭК. Эти данные показывают, что в разветвлениях воздухоносных путей функционируют нейроиммунологические модули НЭК-ILC2, усиливая аллергические реакции астмы [29]. Гены рецептора Roundabout (Robo) экспрессируются в легочных

НЭК. Инактивация Robo в легких мышей приводит к неспособности НЭК запускать повышенную выработку нейропептидов при воздействии воздуха. Избыток нейропептидов приводит к увеличению иммунных инфильтратов, которые, в свою очередь, ремоделируют матрикс и необратимо изменяют альвеолы, снижая площадь поверхности газообмена альвеолы. Таким образом, НЭК вызывают иммунные реакции через нейропептиды [5].

Наблюдения демонстрируют фенотипическую гетерогенность нейроэндокринных клеток дыхательных путей и указывают на предполагаемую иммунорегуляторную роль этих клеток в формировании лимфоидной ткани, ассоциированной с бронхами, и гомеостазе В-клеток [18]. Было описано, что гиперплазия НЭК происходит в ассоциации не только с воспалением легких, но и с семейным интерстициальным заболеванием легких, связанным с мутацией гена сурфактантного белка С (*SFTP*) [12]. В патогенезе фиброза легких важную роль играют НЭТ [16].

Помимо рецепторо-эффektorной функции обнаружена еще очень важная особенность нейроэндокринной системы легких. При патологии легких НЭТ могут пролиферировать и генерировать другие типы клеток, способствующие восстановлению эпителия. Только 2-4 клетки в составе НЭТ функционируют как стволовые клетки. Эти полностью дифференцированные клетки обладают признаками классических стволовых клеток. Большинство из них размножаются (самообновляются) при патологии, а некоторые мигрируют в поврежденную область. Через неделю отдельные клетки, часто только по одной в кластере, теряют свою идентичность (депрограммирование), транзитно усиливаются и перепрограммируются, создавая большие клональные ремонтные патчи. Мелкоклеточные опухолевые супрессоры рака легкого регулируют работу стволовых клеток: РБ и р53 подавляют самообновление, тогда как Notch маркирует стволовые клетки и инициирует их депрограммирование и транзитную амплификацию. Возможно, что нейроэндокринные стволовые клетки дают начало мелкоклеточному раку, а трансформация является результатом конститутивной активации обновления стволовых клеток и ингибирования депрограммирования [22]. Микроокружение НЭТ дополнительно содержит различные типы стволовых клеток, и появляющиеся данные свидетельствуют о том, что пути передачи сигнала, которые активны в нем во время развития и восстановления легких, также определяют происхождение мелкоклеточного рака легких [6].

НЭК реагируют на внешние раздражители, такие как аллергены, высвобождая нейропептиды и нейротрансмиттеры. НЭК выделяются как един-

ственные эпителиальные клетки легких, иннервируемые нейронами, что предполагает их значительную роль в коммуникации дыхательных путей и нервов через прямые нейронные пути и высвобождение гормонов. Патологические состояния, такие как астма, связаны с повышенным количеством легочных НЭК и повышенной выработкой CGRP, что может влиять на нейропротекцию и функцию мозга. CGRP также связан с нейродегенеративными заболеваниями, включая болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера, возможно, из-за его влияния на воспаление и холинергическую активность [32].

НЭТ иннервируются вагальными нейронами, экспрессирующими PVALB, и опосредуют реакции закрытия дыхательных путей. Стимуляция НЭТ или вагальных нейронов PVALB вызывала храп при отсутствии угроз для дыхательных путей, тогда как абляция НЭТ или вагальных нейронов PVALB устраняла храп в ответ на закрытие дыхательных путей. Секвенирование РНК отдельных клеток показало, что НЭТ равномерно экспрессируют механорецептор PIEZO2, а целенаправленное выключение PIEZO2 в НЭТ устраняло реакции на закрытие дыхательных путей [26].

Обнаружено, что трахеальные и гортанные НЭК защищают дыхательные пути, выделяя аденозин-5'-трифосфат (АТФ) для активации пуринорецепторных сенсорных нейронов, которые инициируют глотательные и экспираторные рефлексы. НЭК отличаются широким молекулярным и биофизическим разнообразием в дыхательных путях. Эти специализированные возбудимые клетки служат в качестве часовых для активации защитных реакций [27].

Живая визуализация показала, что отдельные НЭК мигрируют дистально и группируются в точках бифуркации, что приводит к образованию НЭТ. Предполагается, что развитие НЭТ является многоступенчатым процессом, включающим дифференциацию отдельных НЭК клеток и их направленную миграцию для организации НЭТ [21]. Иммуноокрашивание, отслеживание линий, клональный анализ и визуализация в реальном времени показали, что предшественники НЭТ, изначально распределенные случайным образом, снижают уровень адгезионных и полярных белков, ползая по соседним клеткам и между ними, чтобы сойтись в диаметрально противоположных положениях в точках бронхиального разветвления, где они восстанавливают эпителиальную структуру и экспрессируют нейроэндокринные гены. Сопутствующая пролиферация предшественников или апоптоз незначительны. Активация скользкой программы может объяснить, почему рак легких, возникающий из нейроэндокринных клеток, является высоко метастатическим [13].

Таким образом, нейроэндокринная система легких активно участвует во многих патологических состояниях органов дыхания. Установлена ее роль в развитии заболеваний легких у новорожденных и детей раннего возраста. Нейропептиды, выделяемые НЭК и НЭТ, способствуют протеканию иммунных реакций. НЭТ содержат ниши для стволовых клеток. Доказана роль компонентов нейроэндокринной системы легких в регенерации бронхиального эпителия. Нейроэндокринная гиперплазия НЭК служит дополнительным источником гормонов при опухолевых и неопухолевых заболеваниях легких.

#### Литература:

1. Блинова С.А. Нейроэпителиальные тельца как звено легочной нейроэндокринной системы // ПБиМ, 2025, №3.1 (162). - 246-250
2. Блинова С.А., Хамидова Ф.М. Состояние эндокринного аппарата легких человека у онкологических больных // Проблемы биологии и медицины. -2023, №3 (144).- С.238-240.
3. Блинова С.А, Турсунов Х.З., Хамидова Ф.М. Особенности строения эндокринных структур АПУД-системы в легких у онкологических больных // Вестник ТМА. - 2021.-№2. –С. 87-89.
4. Blinova S. A., Oripov F. S., Yuldasheva N., Khamidova F. M., Ismoilov J. M. Forming neuroendocrine apparatus of lung in ontogenesis // BIO Web of Conferences 65, 05015 (2023)
5. Branchfield K., Nantie L., Verheyden J.M., Sui P., Wienhold M.D., Sun X. Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response // Science. 2016; 351(6274):707-10.
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; 308(4):1094-1117.
7. Cutz E. Hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells in infancy and childhood // Semin Diagn Pathol. 2015; 32(6):420-37.
8. 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; 24(1):40-50.
9. 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; 10(2):106-16.
10. 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.
11. Eenjes E, Benthem F, Boerema-de Munck A, Buscop-van Kempen M, Tibboel D, Rottier RJ. Distinct roles for SOX2 and SOX21 in differentiation, distribution and maturation of pulmonary neuroendocrine cells. Cell Mol Life Sci. 2023;80(3):79.
12. Jiramethee N, Erasmus D, Noguee L, Khoor A. Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia Associated with Surfactant Protein C Gene Mutation // Case Rep Pulmonol. 2017;2017:9541419.
13. Kuo CS, Krasnow MA. Formation of a Neurosensory Organ by Epithelial Cell Slithering. Cell. 2015 Oct 8;163(2):394-405.
14. Le Guen P, Poté N, Debray MP, Gounant V, Crestani B, Taillé C. L'hyperplasie neuroendocrine pulmonaire diffuse idiopathique (DIPNECH) [Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH)]. Rev Mal Respir. 2025;42(5):262-273.
15. Lingamallu SM, Deshpande A, Joy N, Ganeshan K, Ray N, Ladher RK, Taketo MM, Lafkas D, Guha A. Neuroepithelial bodies and terminal bronchioles are niches for distinctive club cells that repair the airways following acute notch inhibition. Cell Rep. 2024;43(9):114654.
16. Liu J, Song N, Tian S, Yu J. Neuroepithelial body increases in bleomycin-treated mice. Respir Physiol Neurobiol. 2014;193:52-4.
17. Livermore S, Pan J, Yeger H, Ratcliffe P, Bishop T, Cutz E. Augmented 5-HT Secretion in Pulmonary Neuroepithelial Bodies from PHD1 Null Mice. Adv Exp Med Biol. 2015; 860:309-13.
18. Mahmoud W, Perniss A, Poharkar K, Soultanova A, Pfeil U, Hoek A, Bhushan S, Hain T, Gärtner U, Kummer W. CXCL13 is expressed in a subpopulation of neuroendocrine cells in the murine trachea and lung. Cell Tissue Res. 2022;390(1):35-49.
19. Marchevsky AM, Walts AE. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) //Semin Diagn Pathol. 2015;32(6):438-44.
20. Mou H, Yang Y, Riehs MA, Barrios J, Shivaraju M, Haber AL, Montoro DT, Gilmore K, Haas EA, Paunovic B, Rajagopal J, Vargas SO, Haynes RL, Fine A, Cardoso WV, Ai X. Airway basal stem cells generate distinct subpopulations of PNECs. Cell Rep. 2021;35(3):109011.
21. Noguchi M, Sumiyama K, Morimoto M. Directed Migration of Pulmonary Neuroendocrine Cells toward Airway Branches Organizes the Stereotypic Location of Neuroepithelial Bodies. Cell Rep. 2015;13(12):2679-86.
22. 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.
23. 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;4:69-80.

24. Pan J., Yeager 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.
25. Samhoury BF, Halfdanarson TR, Koo CW, McCarthy C, Yi ES, Thomas CF, Ryu JH. DIPNECH: pragmatic approach, uncertainties, notable associations, and a proposal for an improved definition. *Endocr Relat Cancer.* 2023;30(10):e230051.
26. 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;627(8005):830-838.
27. Seeholzer LF, Julius D. Neuroendocrine cells initiate protective upper airway reflexes. *Science.* 2024; 384(6693):295-301.
28. Shivaraju M, Chitta UK, Grange RMH, Jain IH, Capen D, Liao L, Xu J, Ichinose F, Zapol WM, Mootha VK, Rajagopal J. Airway stem cells sense hypoxia and differentiate into protective solitary neuroendocrine cells. *Science.* 2021 Jan 1;371(6524):52-57.
29. 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):8546.
30. Swied MY, Azhar W, Alkhabaz A, Zaidi F. Diffuse Idiopathic Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia: A Blanked Out Pulmonary Neuroendocrine Tumor. *Case Rep Oncol.* 2024 May 15;17(1):581-586.
31. Taweewisit M, Theerasantipong B, Taothong K, Thorner PS. Pulmonary Neuroendocrine Cell Hyperplasia in Hemoglobin Bart-induced Hydrops Fetalis: A model for Chronic Intrauterine Hypoxia. *Pediatr Dev Pathol.* 2017 Jul-Aug; 20 (4):298-307.
32. 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.
33. Xu J, Xu L, Sui P, Chen J, Moya EA, Hume P, Janssen WJ, Duran JM, Thistlethwaite P, Carlin A, Gulleman P, Banaschewski B, Goldy MK, Yuan JX, Malhotra A, Pryhuber G, Crotty-Alexander L, Deutsch G, Young LR, Sun X. Excess neuropeptides in lung signal through endothelial cells to impair gas exchange. *Dev Cell.* 2022 Apr 11;57(7):839-853.
34. Yancheva SG, Velani A, Rice A, Montero A. et al. Bombesin staining in neuroendocrine cell hyperplasia of infancy (NEHI) and other childhood interstitial lung diseases (chILD) // *Histopathology.* 2015 Oct;67(4):501-8.

### **ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКИХ ПРИ ПАТОЛОГИИ**

*Блинова С.А.*

**Резюме.** В обзоре представлен анализ современных исследований нейроэндокринной системы легких при различных патологических состояниях органов дыхания. Установлена ее роль в развитии заболеваний легких у новорожденных и детей раннего возраста. Нейропептиды, выделяемые нейроэндокринными клетками и нейроэпителиальными тельцами, способствуют протеканию иммунных реакций. Нейроэпителиальные тельца содержат ниши для стволовых клеток. Доказана роль компонентов нейроэндокринной системы легких в регенерации бронхиального эпителия. Гиперплазия нейроэпителиальных клеток служит дополнительным источником гормонов при опухолевых и неопухолевых заболеваниях легких.

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