

Взгляд на пневмонию с позиции коммуникационных систем

Р.Ф.Зибиров^{1,2}, Д.В.Козлов^{1,2}

1 – ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России; 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28;

2 – ОГБУЗ "Смоленский областной институт патологии": 214018, Смоленск, проспект Гагарина, 27

Резюме

Данный обзор литературы посвящен функциональным особенностям взаимодействия между компонентами паренхимы, стромы, гематогенными клеточными популяциями в легочной альвеоле при развитии острого воспаления. Показано взаимное влияние клеток через цитокины, факторы роста и роль этого влияния на патогенез пневмонии. Обсуждается необходимость комплексного изучения патогенеза пневмонии с акцентом на всех структурных компонентах очага воспаления, в связи с чем используется понятие о коммуникационных системах. В работе описаны элементы паренхимы (пневмоциты 1-го и 2-го порядка, щеточные клетки) и стромы (основное межклеточное вещество, волокна и клеточные популяции, альвеолярные капилляры легких, вегетативные нервные терминалы). Обращается внимание на недостаточно изученные аспекты патогенеза пневмоний – механизмы миграции нейтрофильных лейкоцитов в легочную альвеолу и роль компонентов коммуникационных систем в этом процессе. Предлагается использовать понятие о коммуникационных системах применительно к легочной ткани при исследовании пневмонии.

Ключевые слова: капилляры, коммуникационные системы, нервные терминалы паренхимы, пневмония, строма.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-4-483-491

Pneumonia from the point of view of organ interaction

R.F.Zibirov^{1,2}, D.V.Kozlov^{1,2}

1 – Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; 28, Krupskoy str., Smolensk, 214019, Russia;

2 – State Regional Smolensk Institute of Pathology; 27, Gagarina av., Smolensk, 214018, Russia

Summary

Functional interaction between parenchyma components, stroma, and hematopoietic cell populations of the alveoli under acute inflammation have been described in this review. Cells interact via cytokines and growth factors; a role of this interaction for the pathogenesis of pneumonia is also discussed. We suppose a need of comprehensive research of pneumonia pathogenesis in terms of all structural components of inflammation focus. Thereafter we introduced a concept of interaction systems. Parenchymal elements, such as type I and type II pneumocytes, brush cells, and stromal elements, such as interstitial tissue, fibers, cell populations, alveolar capillaries, and autonomic nerve terminals, are described in the article. Certain aspects of pneumonia pathogenesis are poorly understood including mechanisms of neutrophil migration to the alveoli and a role of interaction systems in this process. We offer to apply the term of interaction systems relating to the lung tissue when investigating pneumonia.

Key words: capillaries, interaction systems, nervous terminals, parenchyma, pneumonia, stroma.

Имеющиеся представления о патоморфологии пневмонии удобно излагаются с учетом представлений об одном из компонентов легочного ацинуса – легочной альвеоле, в связи с тем, что, по данным исследователей, одним из основных мест миграции нейтрофильных лейкоцитов в очаг пневмонии являются капилляры легких [1], большая часть которых сосредоточена в межальвеолярных перегородках. В легочных альвеолах можно видеть наличие паренхиматозного (пневмоциты 1-го (Пц I) и 2-го (Пц II) порядка) и стромального (фибробласты, базальная мембрана, соединительная ткань межальвеолярных перегородок) компонентов. Все компоненты функционально тесно взаимосвязаны, что дало основание в некоторых случаях применить понятие об эпителиально-мезенхимальной трофической единице и единой структуре внутри легочной альвеолы [2]. При описании патологических процессов с позиции взаимодействия составляющих их компонентов иногда используется понятие "коммуникационные системы", дополняющее компоненты паренхимы и стромы сосудами микроциркуляторного русла и нервными

терминалями. Компоненты коммуникационных систем находятся в гистофизиологических взаимоотношениях и обеспечивают структурные основы гомеостаза. Смена клеточных популяций вокруг сосудов микроциркуляторного русла в норме и при патологических процессах происходит наиболее активно, а коммуникационные системы – динамичная совокупность элементов, которым уделяется при этом равнозначная роль. Изучение особенностей патогенеза и морфогенеза заболеваний с позиции коммуникационных систем предполагает соответствующее исследование микроциркуляторного русла и его микроокружения в виде компонентов паренхимы и стромы, являющимися единой системой, изменения которой влияют на проявления патологического процесса [3]. При этом упоминаний о коммуникационных системах в них применительно к легочной альвеоле в доступной литературе отсутствуют.

Альвеолярный эпителий представлен Пц I, Пц II и щеточными клетками [4, 5]; ≈ 95 % поверхности альвеол покрыто Пц I, входящих в состав аэрогематического барьера. На поверхности Пц I, обращен-

ной к просвету альвеол, имеются короткие цитоплазматические выросты, увеличивающие площадь соприкосновения воздуха с поверхностью клеток. В Пц I выделяются 2 части: центральная и периферическая. В последней находятся кавеолы, содержащие рецепторы факторов роста, ионов кальция, находящиеся в пузырьках, сигнальные молекулы (белок G) [6]. Пц I принимают участие в цитопротекции, ионном обмене, транспорте жидкости при помощи аквапорина-5. Показаны прокоагулянтные и провоспалительные свойства, участие в метаболизме сурфактанта [7]. Участие Пц I в выработке коннексинов-43, -46, регулирующих проницаемость эндотелиоцитов, обеспечивающих межклеточные взаимодействия и передачу импульсов при пневмонии [6] можно квалифицировать как существенный аспект в функционировании паренхиматозного компонента альвеолы при воспалении. Пц I более чувствительны к повреждению, чем Пц II [7], а источником обновления Пц I при их регенерации являются Пц II, причем уменьшение количества Пц I является стимулом к пролиферации Пц II [8]. Пц I экспрессируют межклеточные молекулы адгезии-1 [9], при помощи которых повышается фагоцитарная активность и подвижность альвеолярных макрофагов [10], активируются межклеточные взаимодействия между ними и пневмоцитами [11], увеличивается антимикробная активность нейтрофилов и их миграция к очагу воспаления [12]. При этом накапливаются и сохраняются клетки воспалительного инфильтрата в просвете легочных альвеол. Для иммуногистохимического (ИГХ) выявления Пц I используются цитокератины AE1 / AE3 и EMA, либо более специфические маркеры — антитела VIIIB2 и SF-1 / RTI40, связывающиеся с апикальной поверхностью Пц I и не взаимодействующие с эндотелием и Пц II [7].

Диаметр Пц II составляет ≈ 12 мкм и, хотя численно их больше, чем Пц I, они покрывают $\approx 5\%$ всей поверхности альвеол, и количество их составляет $\approx 17\%$ числа клеток межальвеолярной перегородки. Особый признак Пц II — наличие осмиофильных пластинчатых телец, состоящих из фосфолипидов, гликозаминогликанов, участвующих в формировании сурфактанта и придающих "пенистость" цитоплазме при светооптическом их изучении. Поверхность Пц II, активно секретирующих сурфактант, неровная, с выбуханиями или углублениями. На базальной поверхности Пц II имеются выступы клеточной мембраны Пц II, которые проходят базальную мембрану клеток и являются структурной основой для формирования прямых контактов с фибробластами и межклеточным веществом [13]. Пц II принимают участие в балансе альвеолярной жидкости за счет Na^+ / K^+ -аденозинтрифосфатазы и аквапорина. Антиоксидантная функция Пц II обеспечивается секрецией глутатиона [8]. Пц II взаимодействуют с клетками иммунной системы: дендритными клетками [14], альвеолярными макрофагами [15] и активируют их на продукцию цитокинов. Благодаря этому Пц II являются неотъемлемой

частью врожденной иммунной системы легких [14]. После взаимодействия микроорганизмов с *toll*-подобными рецепторами на Пц II, происходит выделение провоспалительных цитокинов Пц II (интерлейкины (IL)-8, -6, -1, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1), привлекающих иммунные клетки к очагу воспаления [16]. Выделение гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора Пц II может способствовать более длительному нахождению клеток воспалительного инфильтрата в просвете легочной альвеолы за счет ингибирования апоптоза лейкоцитов [17]. Пц II функциональны в презентации антигенов благодаря способности экспрессировать антигены главного комплекса гистосовместимости. Это позволяет им взаимодействовать с Т-лимфоцитами и делает их мишенями для цитотоксических Т-клеток, антигенпрезентирующими клетками для Т-хелперов [18]. Компонентами сурфактанта, синтезируемыми Пц II (сурфактантные белки A, D, фосфолипиды), активируются функциональная активность альвеолярных макрофагов, удаление клеток воспалительного экссудата в состоянии апоптоза [19], подавляется функциональная активность лимфоцитов [20]. Показано, что фибробласты оказывают влияние на дифференцировку Пц II и этот эффект осуществляется через факторы роста кератиноцитов и фибробластов: в культуре клеток фибробласты и Пц II последние характеризовались увеличением синтеза сурфактантных белков A, B, C и D [21]. В свою очередь, распад сурфактанта осуществляется в альвеолярных макрофагах [22]. Пц II выявляются при ИГХ-исследовании с помощью цитокератинов AE1 / AE3 и EMA [8].

Альвеолоциты 3-го типа (щеточные клетки) имеют призматическую форму и характеризуются наличием до 140 микроворсинок на апикальной поверхности ≈ 1 мкм длиной и 150–180 нм шириной [23, 24]. Микроворсинки содержат виллин и фимбрин, выявление которых используется для дифференциальной диагностики щеточных клеток от Пц II и Пц I. В промежуточных филаментах щеточных клеток обнаружен цитокератин-18, указывающий на плоскоклеточное их происхождение [24]. Щеточные клетки могут располагаться на базальной мембране одиночно, парами или формируют группы, связываясь между собой плотными контактами [23]. Число альвеолярных щеточных клеток составляет 5–10 % эпителия легочных альвеол. Базальная поверхность щеточных клеток входит в синаптический контакт с чувствительными нервами, проникающими через базальную пластинку (эпителиодендритный синапс), что позволяет рассматривать их как хеморецепторные клетки и рецепторы для определения качественного состава поступающего в легочные альвеолы воздуха [25]. О ряде функций щеточных клеток, например, абсорбционной, путем увеличения площади поверхности клеток за счет микроворсинок, участия клеток в иммунном надзоре, — можно только догадываться [24].

Легочные альвеолы сообщаются между собой при помощи пор Кона — отверстий диаметром 2–10 мкм,

позволяющих осуществлять межальвеолярный газообмен, а также обмен сурфактанта в пределах легочного ацинуса [4].

Степень вовлечения сосудистого компонента коммуникационных систем в воспалительный ответ зависит от этиологии воспаления, ключевая роль здесь отводится эндотелиоцитам. Выделяются 2 формы морфологической организации эндотелия капилляров в легочных альвеолах: 1-я характеризуется тонкой базальной мембраной, и эта часть является наиболее подходящей для газообмена; 2-я — утолщенной базальной мембраной, где происходит водный и электролитный обмен [26]. Связь цитоскелета эндотелия с межклеточным веществом осуществляется через фокальные контакты, состоящие из белков — винкулина, талина, паксиллина, α -актинина. Это взаимодействие принимает участие в поддержании формы эндотелия и поэтому участвует в сохранении его барьерной функции [27]. Оксид азота, секретируемый эндотелием, является одним из главных медиаторов врожденного иммунитета благодаря вовлечению в бактерицидную активность альвеолярных макрофагов и миграции нейтрофилов [28]. Низкие концентрации оксида азота предотвращают воспалительный ответ за счет блокирования адгезии лейкоцитов к сосудистой стенке при пневмонии [29]. Но активированный с помощью находящихся на нем *toll*-подобных рецепторов эндотелиоцит выделяет провоспалительные медиаторы, привлекающие нейтрофилы в очаг пневмонии [30], экспрессирует Р-селектин, участвующий в роллинге и адгезии лейкоцитов. В процессе непосредственного выхода лейкоцитов в ткани определенное значение приобретает *Kit*-лиганд, экспрессируемый эндотелиоцитами и активирующий тучные клетки, что сопровождается повышением проницаемости сосудов при пневмонии [1]. Эндотелий выделяет белок кавеолин-1, необходимый для формирования кавеол и транспорта белков через капилляры легких, принимает участие в воспалительном ответе: в ответ на стимуляцию повреждением или инфекционными агентами производит цитокины (IL-1, -6, -8), позволяющие лейкоцитам покидать ток крови [29]. Несмотря на многочисленные межклеточные взаимодействия эндотелиоцитов при пневмонии, подчеркивается, что знания о механизмах, регулирующих миграцию лейкоцитов через эндотелиоциты, в настоящее время недостаточны [31]. Эндотелий выявляется при помощи ИГХ-маркера CD34 [29].

Базальная мембрана как одна из структур стромального компонента принимает участие в фильтрации, сохранении целостности эндотелия, эпителия клеточной пролиферации, дифференцировке, миграции клеток. В ее состав входят различные белки, обеспечивающие гетерогенность базальных мембран в разных тканях [32]. Базальные мембраны эндотелиоцитов и эпителия имеют поры, через которые осуществляются клеточные контакты, обеспечивающие межклеточные взаимодействия фибробластов межальвеолярных перегородок с Пц II и Пц I, перицитами и эндотелиоцитами. Данные межклеточные

контакты играют ключевую роль при миграции лейкоцитов в строму при воспалении, обеспечивая минимальное ее повреждение [33]. Показано, что составные компоненты базальных мембран являются хемоаттрактантами для полиморфноядерных лейкоцитов, альвеолярных макрофагов, лимфоцитов, тучных клеток при воспалении, регулируют пролиферацию эндотелиоцитов, пневмоцитов [1]. При взаимодействии альвеолярных макрофагов с фибронектином базальной мембраны активируются их фагоцитарная способность и более интенсивный захват клеток в состоянии апоптоза, образующихся в очаге пневмонии [1]. В то же время после выхода нейтрофилов в ткани при пневмонии базальная мембрана препятствует обратному их поступлению в сосуды микроциркуляторного русла [1].

В местах разделения общей базальной мембраны эндотелия и пневмоцитов на собственные базальные мембраны встречаются перициты. Цитоплазматические отростки перицита охватывают стенки альвеолярных капилляров. Отростки перицитов и эндотелия проходят через базальную мембрану и контактируют с друг с другом [34]. Перициты окружены собственной базальной мембраной и участвуют в регуляции проницаемости сосудов [31], изменение которой определяется на протяжении воспалительного процесса. В цитоплазме перицитов присутствуют α -гладкомышечный актин, миозин, тропомиозин, обеспечивающие их сокращение, за счет чего регулируется состояние просвета сосудов. Перициты оказывают ингибирующее влияние на пролиферацию эндотелия [35]. В свою очередь, выделение эндотелина-1 эндотелием приводит к вазоконстрикции за счет сокращения перицитов [36]. Для дифференцировки перицитов используют α -гладкомышечный актин [31].

Гликозаминогликаны стромы способны притягивать воду, обеспечивая сохранение объема базальной мембраны, участвуют в процессах воспаления и заживления в легких, обеспечивают изменение сосудистой проницаемости, играющей важную роль на протяжении воспаления [37]. Гиалуронан стромы легочных альвеол вовлечен в процессы индукции функциональной активности альвеолярных макрофагов [38], например в экспрессию медиаторов — макрофагальных воспалительных белков 1α и 1β [39], участвует в адгезии лейкоцитов к эндотелиоцитам при их миграции в очаг воспаления [40]. В свою очередь, синтез гиалуронана контролируется провоспалительными цитокинами и факторами роста, синтезируемыми клетками паренхимы [6, 16] и стромы [41] легочной альвеолы.

Взаимодействие клеток паренхимы и стромы может осуществляться через специальные белки, образующиеся при повреждении компонентов стромы: например, протеолиз коллагена матриксными металлопротеиназами, выделяющимися клетками стромы при пневмонии приводит к формированию пептидов (эндостатин, аррестин, тумстатин), вызывающих апоптоз эндотелиоцитов [42], замедление регенерации Пц II [43].

Фибробласты могут находиться в активном и неактивном состоянии. Активация фибробластов возможна через различные механизмы: стимуляция по аутокринному и паракринному механизму (трансформирующим фактором роста- α , IL-1 β); сигнальное взаимодействие с белками межклеточного вещества (фибронектин). Активированные фибробласты синтезируют коллаген, эластин, ламинин, тенасцин [2]. Фибробласты экспрессируют медиаторы воспаления и факторы роста (трансформирующий фактор роста- β , IL-4, гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор, IL-1 β , -6), способные оказать как провоспалительный, так и противовоспалительный эффект. В свою очередь, фибробласты находятся под влиянием данных факторов, а также факторов соседних клеток и стромы. Так, фактор некроза опухоли- α (TNF- α), секретируемый при пневмонии альвеолярным макрофагом, способствует пролиферации фибробластов [44]. Показано, что миграция нейтрофилов в очаг пневмонии осуществляется вдоль плазматической мембраны фибробластов, в течение которой между клеточными популяциями происходят взаимодействия и обмен информацией [45]. Клетки стромы способны влиять на тип и продолжительность лейкоцитарной инфильтрации в очаге воспаления через синтез хемокинов, которые способствуют развитию апоптоза в клетках инфильтрата [1]. Поэтому лейкоциты экссудата при пневмонии следует рассматривать не изолированно, а в сочетании со стромальным микроокружением, которое обеспечивает их сигналами, влияющими на выживание, дифференцировку и сохранение в очаге [1], в связи с чем межклеточным взаимодействиям между фибробластами, пневмоцитами и межклеточным веществом при регуляции воспаления исследователями уделяется особое внимание [2]. Взаимодействия между клетками в строме осуществляются и при процессах репарации. Так, моноцитами продуцируются провоспалительные цитокины, вызывающие продукцию простагландина E2 фибробластами. Эффект простагландина E2 заключается в уменьшении продукции цитокинов моноцитами и аутокринное ингибирование пролиферации фибробластов, в связи с чем обеспечивается регулирование как репаративного, так и воспалительного процессов [46]. Несмотря на многочисленные взаимодействия между компонентами паренхимы и стромы, регуляторные механизмы, вовлеченные в регенерацию паренхимы легких после пневмонии, не всегда понятны, хотя акцент делается на том, что факторы роста, выделяемые пневмоцитами и фибробластами из поврежденного легкого, являются регуляторами регенерации в легочной альвеоле [47]. ИГХ-маркером для выявления фибробластов является виментин.

Клеточные популяции гематогенных элементов, поступившие в строму, также принимают участие в развитии и течении пневмонии, но активация гематогенных элементов осуществляется под воздействием факторов, выделяемых клетками паренхимы и компонентами стромы [48]. Активирован-

ные альвеолярные макрофаги выполняют основную роль в межклеточной кооперации на протяжении воспалительного процесса. Резидентные альвеолярные макрофаги играют ключевую роль в инициации воспаления: активация микроорганизмами *toll*-подобных рецепторов альвеолярных макрофагов сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, -1) [1, 49], которые ответственны за активацию и гибель эндотелиоцитов, повышение их проницаемости [31], гибель Пц II, [50], активацию Т- и В-лимфоцитов [28]. В то же время имеются данные о подавлении Т-клеточного ответа на антигены под влиянием альвеолярных макрофагов [51]. Одновременно с продукцией провоспалительных цитокинов альвеолярные макрофаги способны к синтезу противовоспалительных цитокинов, стимулирующих Т-хелперный иммунный ответ [52] и снижающих продукцию провоспалительных цитокинов [28]. Соблюдение баланса между про- и противовоспалительной активностью альвеолярных макрофагов, вероятно, является одним из главных условий ограничения воспаления при пневмонии [28]. В свою очередь, данный баланс регулируется цитокинами, синтезируемыми клетками паренхимы и стромы [1]. Клетки, входящие в состав инфильтрата, по мере развития воспаления подвергаются апоптозу и удаляются альвеолярными макрофагами после взаимодействия с ними. Удаление погибших клеток способствует завершению воспаления [1, 53]. Процесс узнавания и удаления погибших клеток возможен благодаря взаимодействию альвеолярных макрофагов со специальными молекулами, экспрессируемыми поврежденными клетками [54]. После захвата погибших клеток фенотип альвеолярного макрофага меняется: подавляется выделение макрофагальных провоспалительных медиаторов и активируется выделение противовоспалительных медиаторов, за счет чего активируются процессы репарации [1]. Недостаточное удаление клеток в состоянии апоптоза альвеолярными макрофагами может привести к их некрозу, и еще большему повреждению тканей [1]. Выявить альвеолярные макрофаги позволяет ИГХ-исследование на CD68.

Нейтрофильные лейкоциты — первые клетки неадаптивного иммунитета против патогенных микроорганизмов, мигрирующие и накапливающиеся в очаг пневмонии в течение нескольких минут. Стимулы для привлечения нейтрофилов в очаг мультифакториальные. Наиболее важные из них — система комплемента, факторы хемотаксиса (TNF- α , IL-1 β), выделяемые клетками паренхимы и стромы (альвеолярные макрофаги и пневмоциты, эндотелиоциты, лимфоциты) [1]. В свою очередь, нейтрофилы экспрессируют молекулы адгезии, необходимые для взаимодействия и миграции через эндотелиоциты [1, 27]. Специфические гранулы нейтрофильных лейкоцитов содержат матриксные металлопротеиназы, необходимые для миграции из сосудов [1, 31], сопровождающейся повреждением базальной мембраны и эндотелиоцитов [1]. Однако несмотря на центральную роль нейтрофилов при остром воспа-

лении в легочной ткани, местные факторы, регулирующие миграцию нейтрофилов из сосудов, полностью не изучены [55]. В очаге воспаления нейтрофилы выделяют медиаторы (лейкотриен-В₄, фактор активации тромбоцитов), и хемокины (IL-8) необходимые для миграции альвеолярных макрофагов, дендритных клеток, лимфоцитов, моноцитов, которые поддерживают воспалительную реакцию и способствуют дополнительному привлечению клеток из сосудов в очаг пневмонии [1]. Кроме того, нейтрофилы участвуют в удалении погибших клеточных популяций клеток паренхимы [56]. Наряду с продукцией провоспалительных цитокинов нейтрофилы способны выделять и противовоспалительные продукты — липоксины, останавливающие приток нейтрофильных лейкоцитов за счет ослабления хемотаксиса [57], ингибирующие их адгезию и миграцию через эндотелиоциты [58], активирующие захват нейтрофилов в состоянии апоптоза альвеолярными макрофагами, привлекающие дополнительные моноциты для удаления погибших клеток и разрушенных тканей. Каким образом происходит включение противовоспалительной фазы, и как она регулируется, остается загадкой [57]. Межклеточные взаимодействия нейтрофилов с эпителием осуществляется через факторы (например, дефензины), способствующие пролиферации эпителия [59].

Эозинофильные лейкоциты оказывают провоспалительный эффект, секретируя хемокины (эотаксин, макрофагальный воспалительный белок-1 α), которые участвуют в привлечении лейкоцитов в очаг воспаления. Кроме того, клетки способны синтезировать противовоспалительные вещества [1], участвуют в ремоделировании тканей — процессе, включающем гиперплазию эпителия, ангиогенез и фиброз (через активацию фибробластов и дифференцировку их в миофибробласты) [1].

Лимфоциты — еще один клеточный компонент воспаления, который появляется в легочной альвеоле спустя 5–7 дней от начала процесса. Их функция — организация специфического иммунного ответа на антиген. Лимфоциты при пневмонии могут оказывать как провоспалительное, так и противовоспалительное действие [60]. Так, Т-лимфоциты, NK-клетки экспрессируют IL-10 — противовоспалительный цитокин, который взаимодействует с нейтрофилами и активирует секрецию ими макрофагального воспалительного белка-1 α , макрофагального воспалительного белка-1 β , IL-8. Лимфоциты также подавляют выделение гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего фактора из моноцитов [61], что имеет ключевое значение в уменьшении поступления нейтрофилов в очаг пневмонии, хотя IL-8, выделяющийся из Т-лимфоцитов в ответ на действие бактерий, является хемокином для нейтрофильных лейкоцитов [62]. Лимфоциты при пневмонии взаимодействуют с компонентами паренхимы и стромы. Экспрессия Fas-лиганда Т-лимфоцитом, связывающегося с рецепторами на клетках (Пц I, Пц II и фибробласт), способствует апоптозу данных клеточных популяций [63]. Кроме того, при пневмо-

нии в результате межклеточного взаимодействия между лимфоцитами и клетками паренхимы вырабатываются хемокины [1], которые, в свою очередь, привлекают нейтрофильные и эозинофильные лейкоциты в очаг пневмонии, способствуя развитию экссудативных реакций. Лимфокины обладают хемотаксисом для фибробластов [64], а при повышенной их выработке нарушается пролиферация и функциональной активности фибробластов. В результате этих межклеточных взаимодействий течение процессов повреждения и склероза тканей могут приобрести длительный характер.

В ранней фазе воспаления реакции сосудов микроциркуляторного русла главная регуляторная роль отводится тучным клеткам, т. к. медиаторы тучных клеток (гистамин, лейкотриен D₄, простагландин D₂) являются причиной повышения проницаемости сосудов за счет открытия плотных контактов между эндотелиоцитами [1]. Между эпителием и тучными клетками при пневмонии также существуют межклеточные взаимодействия: цитокины, выделяемые поврежденным эпителием, активируют тучные клетки [1].

В межальвеолярных перегородках отмечается наличие преимущественно холинергических нервных терминалей [65], участвующих в иннервации альвеолярных капилляров. Показано, что окончания блуждающего нерва принимают участие в обеспечении нервной трофикой альвеолярного эпителия и экспрессируют различные рецепторы, чувствительные к механическим, химическим и биологическим стимулам и способны передавать импульсы по чувствительным волокнам в ткань головного мозга к ядру солитарного тракта. Легочный эпителий экспрессирует рецепторы провоспалительных цитокинов (например, рецептор TNF- α), которые могут являться компонентом чувствительной дуги легочного воспалительного рефлекса с участием блуждающего нерва. Показано, что бактерии и их продукты могут активировать чувствительные нервные окончания, что подтверждает роль нервной системы при взаимодействии с микроорганизмами. Окончания блуждающего нерва секретируют ацетилхолин, который через определенные механизмы может участвовать в снижении секреции провоспалительных цитокинов, таким образом уменьшая распространение воспалительного процесса в легких [66].

Заключение

Таким образом, между пневмоцитами и клетками стромы в легочной альвеоле существуют многообразные взаимодействия, совершаемые на уровне цитокинов, факторов роста и клеточных рецепторов к ним. Их наличие легло в основу формирования понятия об эпителиально-мезенхимальной трофической единице и единой структуре в легочной альвеоле. При изучении патогенеза пневмонии применительно к легочной альвеоле предлагается использовать понятие коммуникационных систем, дополняя данные исследований вегетативными

нервными терминалями, альвеолярными капиллярами и гематогенными клеточными популяциями, которые помогут дополнить картину очага воспаления при пневмонии.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявлен.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Литература

- Serhan C.N., Ward P.A., Gilroy D.W. Fundamentals of inflammation. Cambridge: *Cambridge University Press*; 2010.
- Knight D. Epithelium-fibroblast interactions in response to airway inflammation. *Immunol. Cell. Biol.* 2001; 79 (2): 160–164.
- Доросевич А.Е., Абросимов С.Ю., Бехтерева И.А., Судилова В.В. Сравнительный анализ корреляционных взаимосвязей вегетативного нервного и сосудистого компонентов коммуникационных систем при предраке и раке молочной железы и шейки матки. *Уральский медицинский журнал*. 2014; 8: 10–16.
- Романова Л.К. Респираторный отдел легких. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К. Клеточная биология легких в норме и при патологии. М.: *Медицина*; 2000: 113–153.
- Серебряков И. С. Клеточный состав и секреторная активность легочного эпителия в норме и при изменении функционального состояния вегетативной нервной системы: *Дисс. ... канд. биол. наук*. М.; 1984.
- Mason R.J., Broaddus C.V., Martin T.R. et al. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. Philadelphia: *Saunders*; 2010.
- Borok Z., Crandall E.D. Type I cells. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: *Elsevier Ltd*; 2006: 133–138.
- Mason R.J. Type II Cells. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: *Elsevier Ltd*; 2006: 138–142.
- Montuschi P. New perspectives in monitoring lung inflammation: analysis of exhaled breath condensate. London, New York, Washington: *CRC Press*; 2005.
- Paine R., Morris S.B., Jin H. et al. ICAM-1 facilitates alveolar macrophage phagocytic activity through effects on migration over the AEC surface. *Am. J. Physiol.* 2002; 283 (1): 227–229.
- Lee J.H., Del Sorbo L., Uhlig S. et al. Intercellular adhesion molecule-1 mediates cellular cross-talk between parenchymal and immune cells after lipopolysaccharide neutralization. *J. Immunol.* 2004; 172 (1): 608–616.
- Mahabeleshwar G.H., Feng W., Reddy K. et al. Mechanisms of integrin vascular endothelial growth factor receptor cross-activation in angiogenesis. *Circ. Res.* 2007; 101 (6): 570–580.
- Adamson I.Y., Hedgecock C., Bowden D.H. Epithelial cell-fibroblast interactions in lung injury and repair. *Am. J. Pathol.* 1990; 137 (2): 385–392.
- Thorley A.J., Goldstraw P., Young A. et al. Primary human alveolar type II epithelial cell CCL20 (macrophage inflammatory protein-3 α)-induced dendritic cell migration. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2005; 32 (4): 262–267.
- Sato K., Tomioka H., Shimizu T. et al. Type II alveolar cells play roles in macrophage-mediated host innate resistance to pulmonary mycobacterial infections by producing proinflammatory cytokines. *J. Infect. Dis.* 2002; 185 (8): 1139–1147.
- Proud D. The pulmonary epithelium in health and disease. Chichester: *John Wiley & Sons Ltd*; 2008.
- Hu M., Lin X., Du Q. et al. Regulation of polymorphonuclear leukocyte apoptosis: role of lung endothelium-epithelium bilayer transmigration. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2005; 288: 266–274.
- Debbabi H., Ghosh S., Kamath A.B. et al. Primary type II alveolar epithelial cells present microbial antigens to antigen-specific CD4⁺ T cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2005; 289 (2): 274–279.
- Schagat T.L., Wofford J.A., Wright J.R. Surfactant protein A enhances alveolar macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils. *J. Immunol.* 2001; 166 (4): 2727–2733.
- Crapo J.D., Harmsen A.G., Sherman M.P. et al. Pulmonary immunobiology and inflammation in pulmonary diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (5): 1983–1986.
- Shannon J.M., Pan T., Nielsen L.D. et al. Lung fibroblasts improve differentiation of rat type II cells in primary culture. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24, (3): 235–244.
- Fehrenbach H. Alveolar epithelial type II cell: defender of the alveolus revisited. *Respir. Res.* 2001; 2 (1): 33–46.
- Ерохин В.В. Функциональная морфология легких. М.: *Медицина*; 1987.
- Reid L., Meyrick B., Antony V.B. et al. The mysterious pulmonary brush cell. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (1): 136–139.
- Ross M.H., Kaye I.G., Pawlina W. Histology. A text and atlas. Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins*; 2002.
- Чучалин А.Г. Отек легких: физиология легочного кровообращения и патофизиология отека легких. *Пульмонология*, 2005; 4: 9–18.
- Voelkel N.F., Rounds S. The pulmonary endothelium: function in health and disease. Hoboken: *Wiley-Blackwell*; 2009.
- Delclaux C., Azoulay E. Inflammatory response to infectious pulmonary injury. *Eur. Respir. J.* 2003; 42:10–14.
- Hislop A., Wojciak-Stothard B. Endothelial cells and endothelium. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: *Elsevier Ltd*; 2006: 69–74.
- Andonegui G., Bonder C.S., Green F. et al. Endothelium-derived toll-like receptor-4 is the key molecule in LPS-induced neutrophil sequestration into lungs. *J. Clin. Invest.* 2003; 111 (7): 1011–1020.
- Shepro D. Microvascular research: biology and pathology. New York: *Elsevier Academic Press*; 2005.
- Lebleu V.S., Macdonald B., Kalluri R. Structure and function of basement membranes. *Exp. Biol. Med.* 2007; 232 (9): 1121–1129.
- Sirianni F.E., Chu F.S.F., Walker D.C. Human alveolar wall fibroblasts directly link epithelial type 2 cells to capillary endothelium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (12):1532–1537.
- Armulik A., Abramsson A., Betsholtz C. Endothelial / Pericyte Interactions. *Circ. Res.* 2005; 97 (6): 512–523.
- Hirschi K.K., D'Amore P.A. Pericytes in the microvasculature. *Cardiovasc. Res.* 1996; 32 (4): 687–698.
- Rucker H.K., Wynder H.J., Thomas W.E. Cellular mechanisms of CNS pericytes. *Brain. Res. Bull.* 2000; 51 (5): 363–369.
- Frevert C.W., Wight T.N. Matrix proteoglycans. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: *Elsevier Ltd*; 2006: 184–188.
- Savani R.C., Hou G., Liu P. et al. A role for hyaluronan in macrophage accumulation and collagen deposition after bleomycin-induced lung injury. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000; 23 (4): 475–484.

39. McKee C.M., Penno M.B., Cowman M. et al. Hyaluronan fragments induce chemokine gene expression in alveolar macrophages: the role of HA size and CD44. *J. Clin. Invest.* 1996; 98 (10): 2403–2413.
40. Mohamadzadeh M., De Grendele H., Arizpe H. et al. Proinflammatory stimuli regulate endothelial hyaluronan expression and CD44/HA-dependent primary adhesion. *J. Clin. Invest.* 1998; 101(1): 97–108.
41. Tufvesson E., Westergren-Thorsson G. Alteration of proteoglycan synthesis in human lung fibroblasts induced by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *J. Cell. Biochem.* 2000; 77 (2): 298–309.
42. Kim S., Bakre M., Yin H. et al. Inhibition of endothelial cell survival and angiogenesis by protein kinase A. *J. Clin. Invest.* 2002; 110 (7): 933–941.
43. Coraux C., Roux J., Jolly T. et al. Epithelial cell-extracellular matrix interactions and stem cells in airway epithelial regeneration. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5 (6): 689–694.
44. Davis G.S., Poynter M.E. Pulmonary macrophages. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: Elsevier Ltd; 2006: 563–572.
45. Behzad A.R., Chu F., Walker D.C. Fibroblasts are in a position to provide directional information to migrating neutrophils during pneumonia in rabbit lungs. *Microvasc. Res.* 1996; 51 (3): 303–316.
46. Vancheri C., Sortino M.A., Tomaselli V. et al. Different expression of TNF α receptors and prostaglandin E2 production in normal and fibrotic lung fibroblasts potential implications for the evolution of the inflammatory process. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000; 22 (5): 628–634.
47. Crosby L.M., Waters C.M. Epithelial repair mechanisms in the lung. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (6): 715–731.
48. Jones M.R., Simms B.T., Lupa M.M. et al. Lung NF κ B activation and neutrophil recruitment require IL-1 and TNF receptor signaling during pneumococcal pneumonia. *J. Immunol.* 2005; 175 (11): 7530–7535.
49. Лепеха Л.Н. Макрофаги легких. В кн.: Ерохин В.В., Романова Л.К. Клеточная биология легких в норме и при патологии. М.: Медицина; 2000: 234–253.
50. Kelley J. Cytokines of the lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141 (3): 765–788.
51. Blumenthal D.E., Campbell P., Hwang R.L. et al. Human alveolar macrophages induce functional inactivation in antigen-specific CD4 T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107 (2): 258–264.
52. Zhang P., Summer W.R., Bagby G.J. et al. Innate immunity and pulmonary host defense. *Immunol. Rev.* 2000; 173 (1): 39–51.
53. Xu W., Roos A., Daha M.R. et al. Dendritic cell and macrophage subsets in the handling of dying cells. *Immunobiology.* 2006; 211 (6–8): 567–575.
54. Fadok V.A., Bratton D.L., Henson P.M. Phagocyte receptors for apoptotic cells: recognition, uptake, and consequences. *J. Clin. Invest.* 2001; 108 (7): 957–962.
55. Janardhan K.S., Sandhu S.K., Singh B. Neutrophil depletion inhibits early and late monocyte / macrophage increase in lung inflammation. *Front. Biosci.* 2006; 11: 1569–1576.
56. Hyde D.M., Miller L.A., McDonald R.J. et al. Neutrophils enhance clearance of necrotic epithelial cells in ozone-induced lung injury in rhesus monkeys. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (1): 1190–1198.
57. Serhan C.N., Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat. Immunol.* 2005; 6 (12): 1191–1197.
58. Papayianni A., Serhan C.N., Brady H.R. Lipoxin A4 and B4 inhibit leukotriene-stimulated interactions of human neutrophils and endothelial cells. *J. Immunol.* 1996; 156 (6): 2264–2272.
59. van Wetering S., Tjabringa G.S., Hiemstra P.S. Interactions between neutrophil-derived antimicrobial peptides and airway epithelial cells. *Leukoc. Biol.* 2005; 77 (4): 444–450.
60. Качанова И.В. Факторы риска заболеваемости пневмониями в воинских коллективах. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2005; 1: 83–85.
61. Pretolani M., Goldman M. IL-10: a potential therapy for allergic inflammation? *Immunol. Today.* 1997; 18, (6): 277–280.
62. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest.* 2004; 125 (2): 41–51.
63. Boussaud V., Soler P., Moreau J. et al. Expression of three members of the TNF-R family of receptors (4-1BB, lymphotoxin-beta receptor, and Fas) in human lung. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (4): 926–931.
64. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. Руководство для врачей. М.: Медицина; 1995.
65. Wojtarowicz A., Podlasz P., Czaja K. Adrenergic and cholinergic innervation of pulmonary tissue in the pig. *Folia Morphol.* 2003; 62 (3): 215–218.
66. Yang X., Zhao C., Gao Z., Su X. A novel regulator of lung inflammation and immunity: pulmonary parasympathetic inflammatory reflex. *Q. J. Med.* 2014; 107: 789–792.

Поступила 05.06.15
УДК 616.24-002

References

1. Serhan C.N., Ward P.A., Gilroy D.W. Fundamentals of inflammation. Cambridge: Cambridge University Press; 2010.
2. Knight D. Epithelium-fibroblast interactions in response to airway inflammation. *Immunol. Cell. Biol.* 2001; 79 (2): 160–164.
3. Dorosevich A.E., Abrosimov S.Yu., Bekhtereva I.A., Sudilovskaya V.V. Comparison of relationships between autonomic nervous system and vascular system in patients with precancerous condition, breast cancer and cervix uteri cancer. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; 8: 10–16 (in Russian).
4. Romanova L.K. Respiratory part of the lungs. In: Erokhin V.V., Romanova L.K. Cell Biology of the Lungs in Health and Pathology. Moscow: Meditsina; 2000: 113–153 (in Russian).
5. Serebryakov I. S. Cell structure and secretory activity of alveolar epithelium in health and under abnormal functioning of the autonomic nervous system: Dis. Moscow; 1984. (in Russian).
6. Mason R.J., Broaddus C.V., Martin T.R. et al. Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine. Philadelphia: Saunders; 2010.
7. Borok Z., Crandall E.D. Type I cells. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: Elsevier Ltd; 2006: 133–138.
8. Mason R.J. Type II Cells. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: Elsevier Ltd; 2006: 138–142.
9. Montuschi P. New perspectives in monitoring lung inflammation: analysis of exhaled breath condensate. London, New York, Washington: CRC Press; 2005.
10. Paine R., Morris S.B., Jin H. et al. ICAM-1 facilitates alveolar macrophage phagocytic activity through effects on migration over the AEC surface. *Am. J. Physiol.* 2002; 283 (1): 227–229.

11. Lee J.H., Del Sorbo L., Uhlig S. et al. Intercellular adhesion molecule-1 mediates cellular cross-talk between parenchymal and immune cells after lipopolysaccharide neutralization. *J. Immunol.* 2004; 172 (1): 608–616.
12. Mahabeleshwar G.H., Feng W., Reddy K. et al. Mechanisms of integrin vascular endothelial growth factor receptor cross-activation in angiogenesis. *Circ. Res.* 2007; 101 (6): 570–580.
13. Adamson I.Y., Hedgecock C., Bowden D.H. Epithelial cell-fibroblast interactions in lung injury and repair. *Am. J. Pathol.* 1990; 137 (2): 385–392.
14. Thorley A.J., Goldstraw P., Young A. et al. Primary human alveolar type II epithelial cell CCL20 (macrophage inflammatory protein-3 α)-induced dendritic cell migration. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2005; 32 (4): 262–267.
15. Sato K., Tomioka H., Shimizu T. et al. Type II alveolar cells play roles in macrophage-mediated host innate resistance to pulmonary mycobacterial infections by producing proinflammatory cytokines. *J. Infect. Dis.* 2002; 185 (8): 1139–1147.
16. Proud D. The pulmonary epithelium in health and disease. Chichester: *John Wiley & Sons Ltd*; 2008.
17. Hu M., Lin X., Du Q. et al. Regulation of polymorphonuclear leukocyte apoptosis: role of lung endothelium-epithelium bilayer transmigration. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2005; 288: 266–274.
18. Debbabi H., Ghosh S., Kamath A.B. et al. Primary type II alveolar epithelial cells present microbial antigens to antigen-specific CD4⁺ T-cells. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2005; 289 (2): 274–279.
19. Schagat T.L., Wofford J.A., Wright J.R. Surfactant protein A enhances alveolar macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils. *J. Immunol.* 2001; 166 (4): 2727–2733.
20. Crapo J.D., Harmsen A.G., Sherman M.P. et al. Pulmonary immunobiology and inflammation in pulmonary diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (5): 1983–1986.
21. Shannon J.M., Pan T., Nielsen L.D. et al. Lung fibroblasts improve differentiation of rat type II cells in primary culture. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001; 24, (3): 235–244.
22. Fehrenbach H. Alveolar epithelial type II cell: defender of the alveolus revisited. *Respir. Res.* 2001; 2 (1): 33–46.
23. Erokhin V.V. Functional morphology of the lungs. Moscow: *Meditsina*; 1987 (in Russian).
24. Reid L., Meyrick B., Antony V.B. et al. The mysterious pulmonary brush cell. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172 (1): 136–139.
25. Ross M.H., Kaye I.G., Pawlina W. Histology. A text and atlas. Philadelphia: *Lippincott Williams & Wilkins*; 2002.
26. Chuchalin A.G. Pulmonary edema: physiology of pulmonary circulation and pathophysiology of pulmonary edema. *Pul'monologiya.* 2005; 4: 9–18 (in Russian).
27. Voelkel N.F., Rounds S. The pulmonary endothelium: function in health and disease. Hoboken: *Wiley-Blackwell*; 2009.
28. Delclaux C., Azoulay E. Inflammatory response to infectious pulmonary injury. *Eur. Respir. J.* 2003; 42:10–14.
29. Hislop A., Wojciak-Stothard B. Endothelial cells and endothelium. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: *Elsevier Ltd*; 2006: 69–74.
30. Andonegui G., Bonder C.S., Green F. et al. Endothelium-derived toll-like receptor-4 is the key molecule in LPS-induced neutrophil sequestration into lungs. *J. Clin. Invest.* 2003; 111 (7): 1011–1020.
31. Shepro D. Microvascular research: biology and pathology. New York: *Elsevier Academic Press*; 2005.
32. Lebleu V.S., Macdonald B., Kalluri R. Structure and function of basement membranes. *Exp. Biol. Med.* 2007; 232 (9): 1121–1129.
33. Sirianni F.E., Chu F.S.F., Walker D.C. Human alveolar wall fibroblasts directly link epithelial type 2 cells to capillary endothelium. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 168 (12):1532–1537.
34. Armulik A., Abramsson A., Betsholtz C. Endothelial / Pericyte Interactions. *Circ. Res.* 2005; 97 (6): 512–523.
35. Hirschi K.K., D'Amore P.A. Pericytes in the microvasculature. *Cardiovasc. Res.* 1996; 32 (4): 687–698.
36. Rucker H.K., Wynder H.J., Thomas W.E. Cellular mechanisms of CNS pericytes. *Brain. Res. Bull.* 2000; 51 (5): 363–369.
37. Frevert C.W., Wight T.N. Matrix proteoglycans. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: *Elsevier Ltd*; 2006: 184–188.
38. Savani R.C., Hou G., Liu P. et al. A role for hyaluronan in macrophage accumulation and collagen deposition after bleomycin-induced lung injury. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000; 23 (4): 475–484.
39. McKee C.M., Penno M.B., Cowman M. et al. Hyaluronan fragments induce chemokine gene expression in alveolar macrophages: the role of HA size and CD44. *J. Clin. Invest.* 1996; 98 (10): 2403–2413.
40. Mohamadzadeh M., De Grendele H., Arizpe H. et al. Proinflammatory stimuli regulate endothelial hyaluronan expression and CD44/HA-dependent primary adhesion. *J. Clin. Invest.* 1998; 101(1): 97–108.
41. Tufvesson E., Westergren-Thorsson G. Alteration of proteoglycan synthesis in human lung fibroblasts induced by interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *J. Cell. Biochem.* 2000; 77 (2): 298–309.
42. Kim S., Bakre M., Yin H. et al. Inhibition of endothelial cell survival and angiogenesis by protein kinase A. *J. Clin. Invest.* 2002; 110 (7): 933–941.
43. Coraux C., Roux J., Jolly T. et al. Epithelial cell-extracellular matrix interactions and stem cells in airway epithelial regeneration. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5 (6): 689–694.
44. Davis G.S., Poynter M.E. Pulmonary macrophages. In: Laurent G., Shapiro S., ed. Encyclopedia of respiratory medicine. Oxford: *Elsevier Ltd*; 2006: 563–572.
45. Behzad A.R., Chu F., Walker D.C. Fibroblasts are in a position to provide directional information to migrating neutrophils during pneumonia in rabbit lungs. *Microvasc. Res.* 1996; 51 (3): 303–316.
46. Vancheri C., Sortino M.A., Tomaselli V. et al. Different expression of TNF α receptors and prostaglandin E2 production in normal and fibrotic lung fibroblasts potential implications for the evolution of the inflammatory process. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 2000; 22 (5): 628–634.
47. Crosby L.M., Waters C.M. Epithelial repair mechanisms in the lung. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2010; 298 (6): 715–731.
48. Jones M.R., Simms B.T., Lupa M.M. et al. Lung NF κ B activation and neutrophil recruitment require IL-1 and TNF receptor signaling during pneumococcal pneumonia. *J. Immunol.* 2005; 175 (11): 7530–7535.
49. Lepekha L.N. Pulmonary macrophages. In: Erokhin V.V., Romanova L.K. Cell Biology of the Lungs in Health and Pathology. Moscow: *Meditsina*; 2000: 234–253 (in Russian).
50. Kelley J. Cytokines of the lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141 (3): 765–788.
51. Blumenthal D.E., Campbell P., Hwang R.L. et al. Human alveolar macrophages induce functional inactivation in antigen-specific CD4 T cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 107 (2): 258–264.
52. Zhang P., Summer W.R., Bagby G.J. et al. Innate immunity and pulmonary host defense. *Immunol. Rev.* 2000; 173 (1): 39–51.

53. Xu W., Roos A., Daha M.R. et al. Dendritic cell and macrophage subsets in the handling of dying cells. *Immunobiology*. 2006; 211 (6–8): 567–575.
54. Fadok V.A., Bratton D.L., Henson P.M. Phagocyte receptors for apoptotic cells: recognition, uptake, and consequences. *J. Clin. Invest.* 2001; 108 (7): 957–962.
55. Janardhan K.S., Sandhu S.K., Singh B. Neutrophil depletion inhibits early and late monocyte / macrophage increase in lung inflammation. *Front. Biosci.* 2006; 11: 1569–1576.
56. Hyde D.M., Miller L.A., McDonald R.J. et al. Neutrophils enhance clearance of necrotic epithelial cells in ozone-induced lung injury in rhesus monkeys. *Am. J. Physiol.* 1999; 277 (1): 1190–1198.
57. Serhan C.N., Savill J. Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nat. Immunol.* 2005; 6 (12): 1191–1197.
58. Papayianni A., Serhan C.N., Brady H.R. Lipoxin A4 and B4 inhibit leukotriene-stimulated interactions of human neutrophils and endothelial cells. *J. Immunol.* 1996; 156 (6): 2264–2272.
59. van Wetering S., Tjabringa G.S., Hiemstra P.S. Interactions between neutrophil-derived antimicrobial peptides and airway epithelial cells. *Leukoc. Biol.* 2005; 77 (4): 444–450.
60. Kachanova I.V. Risk factors for pneumonia morbidity in military units. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2005; 1: 83–85 (in Russian).
61. Pretolani M., Goldman M. IL-10: a potential therapy for allergic inflammation? *Immunol. Today*. 1997; 18, (6): 277–280.
62. Tamaoki J. The effects of macrolides on inflammatory cells. *Chest*. 2004; 125 (2): 41–51.
63. Boussaud V., Soler P., Moreau J. et al. Expression of three members of the TNF-R family of receptors (4-1BB, lymphotoxin-beta receptor, and Fas) in human lung. *Eur. Respir. J.* 1998; 12 (4): 926–931.
64. Serov V.V., Paukov V.S. Inflammation. Handbook for physicians. Moscow: *Meditsina*; 1995 (in Russian).
65. Wojtarowicz A., Podlasz P., Czaja K. Adrenergic and cholinergic innervation of pulmonary tissue in the pig. *Folia Morphol.* 2003; 62 (3): 215–218.
66. Yang X., Zhao C., Gao Z., Su X. A novel regulator of lung inflammation and immunity: pulmonary parasympathetic inflammatory reflex. *Q. J. Med.* 2014; 107: 789–792.

Received June 05, 2015
UDC 616.24-002

Информация об авторах

Зибиров Руслан Фяритович – ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России, врач-патологоанатом отделения клинической патологии № 2 ОГБУЗ "Смоленский областной институт патологии"; тел.: (4812) 38-31-02; e-mail: patologr@mail.ru

Козлов Дмитрий Васильевич – д. м. н., профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО "Смоленский государственный медицинский университет" Минздрава России, зав. отделением клинической патологии № 2 областного государственного бюджетного учреждения здравоохранения "Смоленский областной институт патологии"; тел.: (4812) 38-31-02; e-mail: kdv.47@mail.ru

Authors information

Zibirov Ruslan Fyaritovich, Assistant Lecturer at Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; pathologist at the Division of Clinical Pathology N2, State Regional Smolensk Institute of Pathology; tel.: (4812) 38-31-02; e-mail: patologr@mail.ru

Kozlov Dmitriy Vasil'evich, MD, Professor at Department of Pathological Anatomy, Smolensk State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; Head of the Division of Clinical Pathology N2, State Regional Smolensk Institute of Pathology; tel.: (4812) 38-31-02; e-mail: kdv.47@mail.ru