

## ГЛАВА 4. МУКОЗАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ

О.А. Свитич, М.П. Костинов, И.А. Баранова, Н.О. Крюкова

### CHAPTER 4. MUCOSAL IMMUNITY

Oxana A. Svitich, Mikhail P. Kostinov, Irina A. Baranova, Nadezhda O. Kryukova

Дыхательные пути представляют собой сложную систему, которая способствует насыщению крови кислородом, газообмену и одновременно образует физический и иммунологический барьер между внешней средой, кровью и тканями [1]. Верхние дыхательные пути (ВДП) включают в себя носовую полость, глотку и гортань, а также являются местом локализации лимфоидной ткани. Легочная паренхима, образованная респираторными бронхиолами, альвеолами и интерстициальным пространством, называется дыхательной зоной. Эти специализированные ткани являются основным местом газообмена между легкими и кровью и содержат самое большое сосудистое русло в организме [2]. Строгий баланс между дыхательной и иммунной системами крайне важен для защиты организма и поддержания гомеостаза.

Различные патологические состояния, в т. ч. бронхиальная астма, аллергия, острые или хронические заболевания легких, возникают из-за нарушения иммунной регуляции дыхательных путей. Кроме того, многочисленные инфекционные агенты, включая респираторные вирусные, бактериальные, грибковые и простейшие патогены, способны вызывать прямое повреждение барьерных участков и поддерживать длительные воспалительные реакции в тканях [3–5].

При разработке стратегии сдерживания эпидемического роста заболеваемости респираторными инфекциями, особенно в случае с новым, ранее неизвестным возбудителем, становится важным более глубокое понимание молекулярных механизмов формирования и активации иммунных реакций. Ключевую роль в защите от острых респираторных инфекций играет иммунная система слизистых оболочек, обеспечивающая первую линию защиты в месте «входных ворот» инфекции [6]. Активированный мукозальный иммунитет может предотвратить нисходящее распространение инфекции дыхательных путей, в частности тяжелые воспалительные заболевания бронхолегочного аппарата (бронхиты, пневмонии, абсцесс легкого) с развитием тяжелой дыхательной недостаточности. Это вызывает необходимость более тщательного и всестороннего изучения молекулярных механизмов врожденного мукозального

иммунного ответа на заболевания ВДП как у детей, так и у взрослых.

**Мукозальный иммунитет** обеспечивает защиту на уровне слизистых оболочек. Известно, что у взрослого человека они занимают площадь в несколько сотен квадратных метров – примерно в 200 раз больше, чем кожа [7].

Дыхательные пути содержат большое количество иммунных клеток. Популяции структурных клеток, включая эпителиальные, эндотелиальные и мезенхимальные, образуют непрерывный физический барьер, охватывающий все дыхательные пути и ткани легких [8]. Реснитчатые эпителиальные клетки продуцируют факторы роста, являются важными сенсорами инфекции и повреждения тканей, секретируют антимикробные факторы, включая антимикробные пептиды (АМП), комплемент, муцины, интерфероны и цитокины [9]. Внутри паренхимы легких эпителиальные клетки формируют структуру альвеол и опосредуют газообмен с кровью, наряду с эндотелиальными клетками. Эндотелиальные клетки выстилают крупные и мелкие кровеносные сосуды легких и при воспалительном процессе обеспечивают проникновение иммунных клеток в легочную ткань. Мезенхимальные клетки заполняют пространство под эпителиальным слоем и в норме выполняют многочисленные функции, способствующие поддержанию гомеостаза, включая синтез компонентов внеклеточного матрикса и выработку факторов роста. Во время острого воспаления клетки данного типа продуцируют провоспалительные цитокины и хемокины, а также матриксные протеазы [8]. В дополнение к структурным, многочисленные нерециркулирующие, тканерезидентные иммунные клетки составляют специальный иммунный компартмент дыхательных путей. В их число входят альвеолярные макрофаги, врожденные лимфоидные клетки (*innate lymphoid cells* – ILC), нетрадиционные Т-клетки и резидентные лимфоциты [1].

Слизистые оболочки образуют первую линию защиты от патогенов, обеспечивая активацию как врожденного, так и адаптивного иммунитета, а также отвечают за формирование толерантности к собственной микрофлоре. После проникновения патогена клетки легочного интерстиция (интерсти-

циальные макрофаги, дендритные клетки – ДК) и системного кровотока (нейтрофилы, естественные киллерные клетки – NK, моноциты) мигрируют к месту повреждения. Адаптивные иммунные клетки, включая В-клетки плазмы и Т-клетки CD4 и CD8, обеспечивают антигенспецифические реакции во всей легочной ткани [1].

Морфологические особенности и функциональное обеспечение слизистых оболочек позволяют разделить их на 2 типа (рис. 1). К I типу относятся ткани дыхательной системы (полость носа, дыхательные пути, легкие), а также пищеварительной системы (тонкий и толстый кишечник), слизистые оболочки верхних отделов женской урогенитальной системы. Ко II типу принадлежат клетки роговицы, слизистых оболочек пищеварительной системы (ротовая полость, пищевод) и др.

У слизистых оболочек I типа (например, желудочно-кишечного, дыхательного и верхнего женского репродуктивного трактов) простой столбчатый эпителий. Бокаловидные клетки выделяют слизь, которая покрывает всю поверхность. Многие слизистые оболочки I типа содержат мукозоассоциированную лимфоидную ткань (*mucosa-associated lymphoid tissue* – MALT), состоящую из специализированных эпителиальных клеток, лимфоидных структур и иммунных молекул. MALT – самая большая часть иммунной системы, где на общей площади 400 м<sup>2</sup> (100 м<sup>2</sup> для легких, исключая бронхиальное дерево) располагаются около 50% иммунокомпетентных клеток как врожденного, так и приобретенного иммунитета [10]. В собственной пластинке слизистой оболоч-

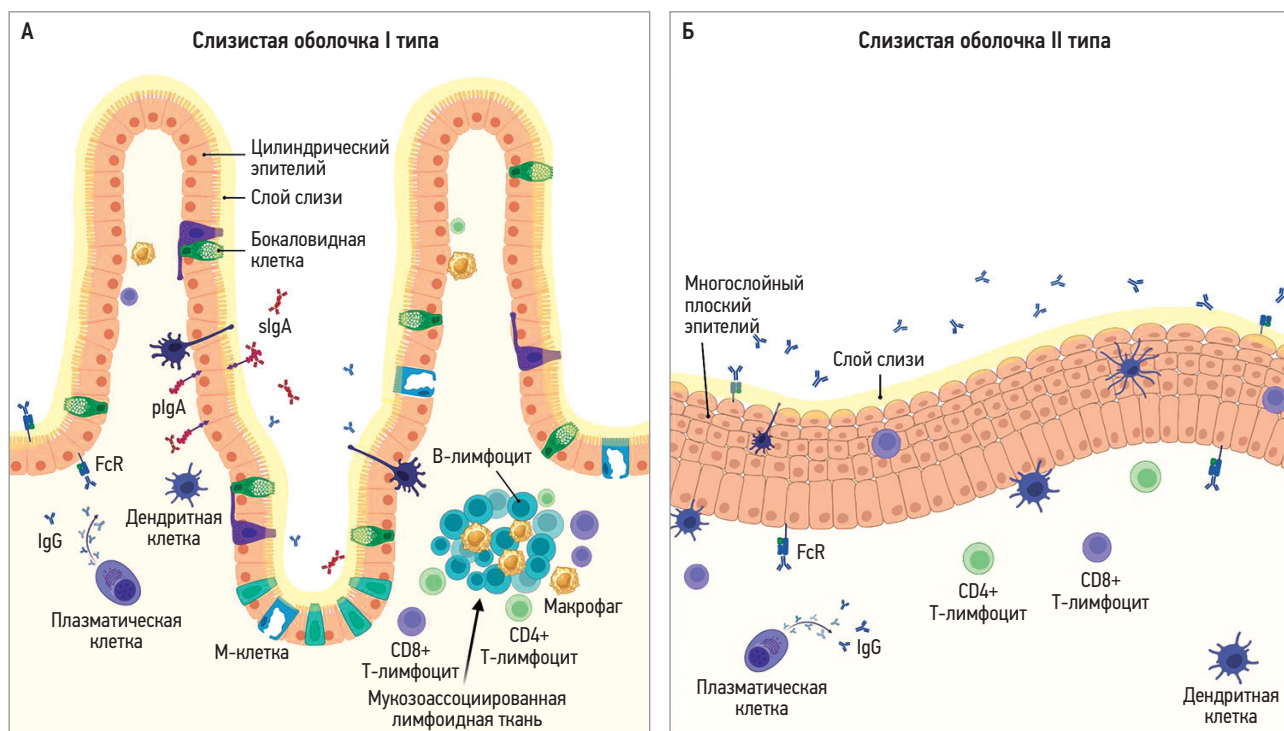
ки располагаются организованные лимфоидные структуры в виде одиночных фолликулов (рис. 1). Они имеют в своем составе Т- и В-клеточные зоны, содержат ДК и макрофаги. Среди В-клеток преобладают те, что продуцируют иммуноглобулин (Ig) A [11]. MALT служит местом презентации антигена наивным Т- и В-клеткам, обеспечивая активацию адаптивного иммунного ответа слизистых оболочек.

В зависимости от анатомического расположения лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми, различают:

- TALT (*tear duct-associated lymphoid tissue*) – носоглотка, евстахиева труба, ухо;
- NALT (*nasopharynx-associated lymphoid tissue*) – носовая полость, рот и ротоглотка, конъюнктивит;
- GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) – слизистая пищеварительного тракта;
- SALT (*skin-associated lymphoid tissues*) – кожа (дерма);
- BALT (*bronchus-associated lymphoid tissue*) – эпителиоциты трахеи, бронхов, легких, грудных желез (у женщин) [8].

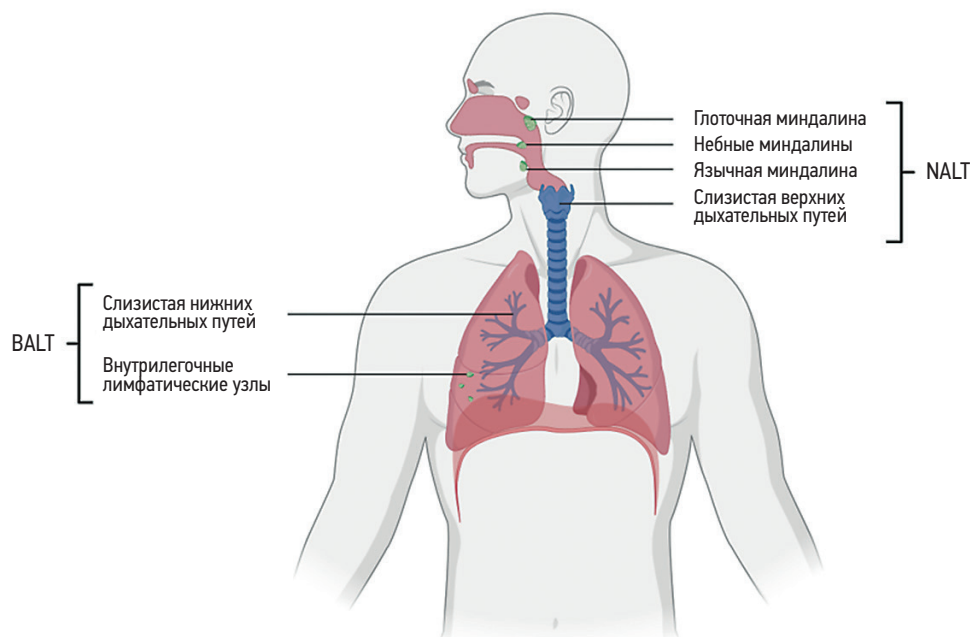
Структура MALT респираторной системы представлена на рис. 2.

Адаптивная иммунная система барьерных тканей тесно связана с регионарными лимфатическими образованиями (глочными, небными, язычными миндалинами и др.). Антигенпрезентирующие клетки (*antigen-presenting cell* – APC) и антиген-реактивные Т- и В-лимфоциты поступают в лимфу, затем в кровь, а оттуда перемещаются в собственную пластинку слизистой оболочки. Направленная



**Рис. 1.** Строение слизистых оболочек: А – I типа; Б – II типа

Примечание: slgA – секреторный иммуноглобулин А (*secretory immunoglobulin A*); IgG – иммуноглобулин G; plgR – полимерный рецептор иммуноглобулина (*polymeric immunoglobulin receptor*); FcR – Fc-рецептор; М-клетка – микроскладчатая клетка.



**Рис. 2.** Структура MALT респираторной системы

Примечание: NALT (*nasopharynx-associated lymphoid tissue*) – лимфоидная ткань, ассоциированная с носоглоткой; BALT (*bronchus-associated lymphoid tissue*) – лимфоидная ткань, ассоциированная с бронхами.

миграция осуществляется с помощью гуморальных факторов, таких как интегрин  $\alpha 4\beta 7$ , хемокинный рецептор CCR9 (*C-C chemokine receptor type 9*) и др., а точками прикрепления служат хоминг-рецепторы клеток тканей [12]. В норме при отсутствии воспаления лимфоциты мигрируют предпочтительно в ту ткань, где впервые был обнаружен антиген, в связи с чем их хоминг-рецепторы специфичны к лигандам, находящимся на определенном участке слизистой оболочки [13]. Подобное взаимодействие обеспечивает единство всех структур MALT и «переключает» иммунный ответ с локального уровня на системный.

Эпителиальные клетки слизистой оболочки I типа экспрессируют полимерный неонатальный Ig-рецептор. Он позволяет транспортировать димерный IgA, секретируемый плазматическими клетками, на апикальную сторону эпителиальной мембраны в ответ на действие чужеродного агента. Это отличительная особенность слизистых оболочек данного типа. Часть рецептора связывается с IgA и затем расщепляется с образованием молекулы секреторного иммуноглобулина A (*secretory IgA – sIgA*). Фрагмент рецептора, называемый секреторным компонентом, необходим для поддержания стабильности молекулы sIgA [14].

Слизистые оболочки II типа (например, ротовица, ротовая полость, пищевод и нижние женские репродуктивные пути) покрыты плоскими слоистыми эпителиальными клетками. Слизь выделяется близлежащими железами. Антигенные частицы захватываются APC и представляются иммунным клеткам интерстиция с дальнейшей афферентацией в регионарные лимфатические узлы.

Эпителий дыхательных путей и легочной паренхимы представляет собой непрерывный физический

и иммунологический барьер, который образует границу раздела между просветом воздушного пространства и субэпителиальной дыхательной тканью. Эпителий состоит из клеток многих типов, включая стволовые клетки дыхательных путей, предшественники и промежуточные типы клеток, крупные секреторные бокаловидные и клубочковые, а также нейроэндокринные клетки [15, 16]. Секреторные клетки являются основными продуцентами белков муцина в дыхательных путях. Помимо этого, они также участвуют в заживлении ран и модуляции иммунитета и ответственны за секрецию АМП, противомикробных ферментов, а также ингибиторов бактериальных протеаз. Реснитчатые эпителиальные клетки регулируют барьерную функцию, ионный и парацеллюлярный транспорт, а также проницаемость посредством активности межклеточных соединений.

Слизь, вырабатываемая секреторными (бокаловидными) клетками, образована комплексом белков муцина, цитокинов, факторов комплемента, АМП, sIgA и комменсальных бактерий, которые выстилают дыхательные пути и участки барьера слизистой оболочки. Разнообразные гликопротеиновые комплексы (муцины) особенно важны в задержании патогена и предотвращении его проникновения в организм [17].

Недавно была доказана роль связывания и слияния мембран группы муциноподобных полипептидов, находящихся в дыхательных путях, в препятствии проникновению вируса гриппа в эпителиальную ткань [18]. И наоборот, при других респираторных вирусных инфекциях прикрепление вируса к сахарам муцина усиливает его адгезию и проникновение в клетки, а также способствует образованию и распространению вирусных частиц, что повышает



аэрозольную передачу. Интересно, что ранние лабораторные исследования вируса SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome-related Coronavirus 2*) предсказывали высокий риск его передачи из-за устойчивости в каплях слизи; однако такие значительные показатели распространения вируса в популяции ранее не регистрировались [19].

Липопротеиновый сурфактант – жизненно важный компонент альвеолярного пространства. Он состоит из липидов, фосфатидилхолина и сурфактантных белков (SF-A, -B, -C и -D), частично продуцируемых эпителиальными клетками дыхательных путей II типа и регулируемых АМП. В норме для поддержания гомеостаза сурфактант выстилает просвет альвеол, образуя границу раздела «воздух–жидкость», снижая поверхностное натяжение, предотвращая коллапс альвеол и облегчая газообмен. Сурфактант действует как опсонин, но также выполняет многочисленные иммуномодулирующие функции, включающие подавление активированных ДК и вовлечение *Toll*-подобных рецепторов (*Toll-like receptor* – TLR) для снижения секреции провоспалительных цитокинов. И наоборот, при непосредственном взаимодействии сурфактанта с иммунными клетками дыхательных путей, включая ДК и макрофаги, индуцируется активация и выработка воспалительных цитокинов и усиливается хемотаксис клеток [20].

Процесс воспаления в ткани легких представляет собой сложный и высокорегулируемый иммунный ответ на инфекцию. Повреждение ткани характеризуется повышенной проницаемостью сосудов и усиленной инфильтрацией воспалительных клеток тканевых пространств в верхнем и нижнем отделах дыхательных путей, а также в паренхиме легких. Этот процесс последовательно протекает от стадий инициации, эффекторной функции и иммунной ретрансляции до регенерации тканей в дальнейшем [1]. Острое воспаление в дыхательных путях опосредовано многочисленными клетками (структурными, нециркулирующими иммунными клетками-резидентами), а также задействованными врожденными и адаптивными реакциями, которые обеспечивают согласованность в устранении инфекции и в ограничении процессов повреждения тканей [21].

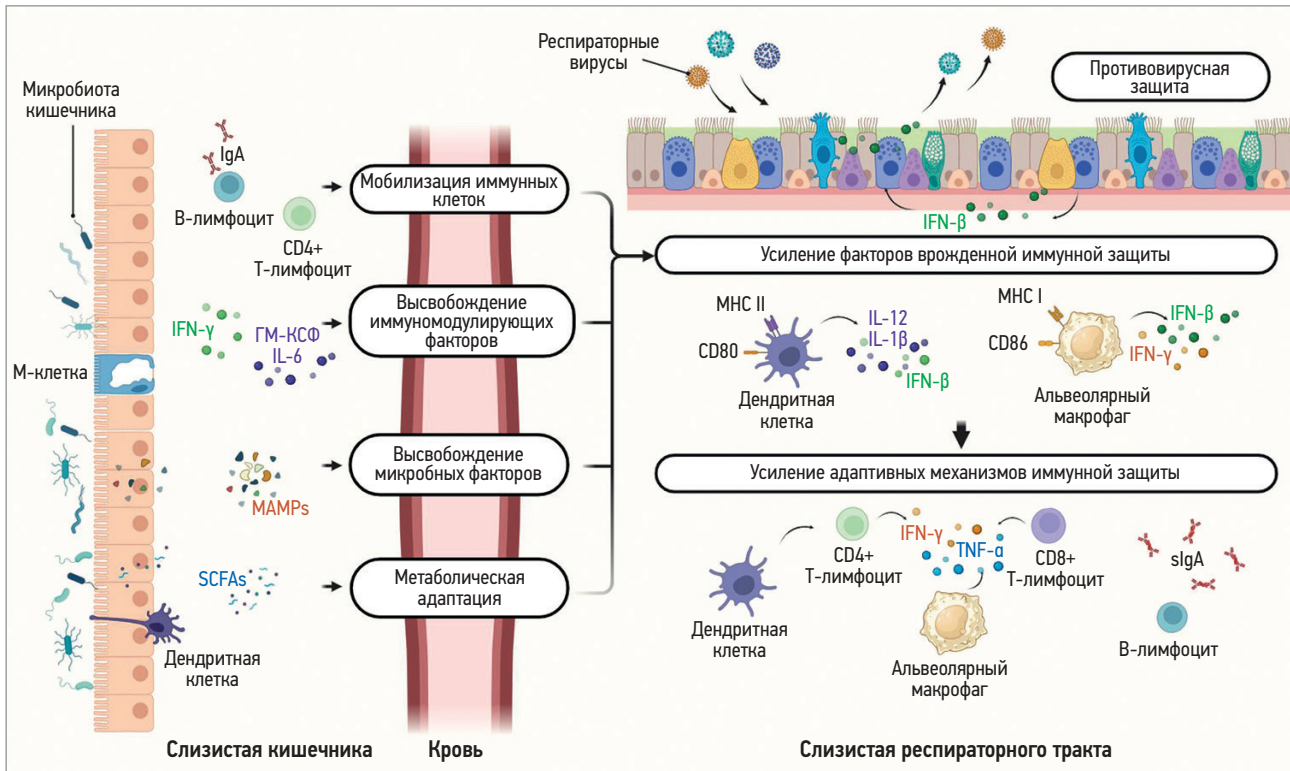
Особенностью MALT, позволяющей считать эту систему отдельной и самостоятельной, является «закон хоминга MALT». В соответствии с ним активация адаптивного иммунитета на любом уровне MALT запускает пул антиген-специфических клеток, часть которых остается на исходном уровне иммунного ответа, а часть выходит в системный кровоток и транспортируется в другие отделы MALT (происходит расселение – *хоминг*). Если проникновение патогена произошло в кишечнике (GALT), то в дальнейшем секретирующие патоген-специфические IgA B-лимфоциты могут обнаружиться в бронхолегочных лимфатических фолликулах (BALT). За счет этого механизма формируется глобальная защита всех барьерных тканей. Такая иммунологическая

связь является одним из ведущих механизмов, посредством которых кишечник влияет на ось «кишечник–легкие» (рис. 3). Миграция иммунных клеток из желудочно-кишечного тракта в слизистую оболочку дыхательных путей способствует улучшению локального иммунного ответа при респираторных инфекциях [23].

Важная роль эпителия слизистой оболочки легких и дыхательных путей заключается в раннем выявлении повреждения ткани и развития патологического процесса. Эпителиальные клетки экспрессируют многочисленные паттерн-распознающие рецепторы (*pattern recognition receptors* – PRRs) и цитокиновые рецепторы, которые идентифицируют маркеры инфекции и формируют центральную ось регуляции, контролирующую воспаление в легких. Взаимодействие эпителиальных клеток с резидентными и циркулирующими иммунными необходимо для передачи сигнала от внешних раздражителей и повреждений на барьерных участках слизистой оболочки соответствующим иммунным клеткам с целью активации иммунного ответа.

Известно, что на этапе инициации уникальные молекулярные структуры, присутствующие на вирусах, бактериях, грибах, простейших или других патогенах, – в совокупности называемые ассоциированными с патогеном молекулярными паттернами (*pathogen-associated molecular pattern* – PAMPs) – обнаруживаются поверхностными, эндосомальными и другими PRRs, экспрессируемыми клетками эпителиальной ткани и иммунной системы. Это приводит к продукции эффекторных молекул [22]. После обнаружения повреждений дыхательных путей и легких эпителиальные, эндотелиальные и тканевые иммунные клетки секретируют факторы, которые формируют хемотаксический градиент, привлекая циркулирующие клетки врожденного иммунного ответа к месту повреждения. Эндотелиальные клетки увеличивают экспрессию молекул поверхностной адгезии, что позволяет выделять периферические иммунные клетки из крови [24].

Эндотелиальные и мезенхимальные клетки являются важными медиаторами воспаления, отвечающими за привлечение клеток и обеспечение местных иммунных реакций. Эндотелиальные клетки формируют выстилку кровеносных сосудов и в дыхательной системе играют роль регуляторов газообмена, а также физического барьера, регулирующего приток иммунных клеток. Многочисленные исследования показали, что эти клетки также участвуют в процессах иммунной толерантности, надзора, активного фагоцитоза, привлечения иммунных клеток с периферии и презентации антигена CD4/CD8- и iNKT-клеткам (инвариантным естественным киллерам) [23]. Мезенхимальные клетки, включающие фибробласты, клетки гладкой мускулатуры и другие типы стромальных клеток, являются неотъемлемыми структурами, образующими соединительную ткань и поддерживающими



**Рис. 3.** Механизмы мукозального иммунитета слизистых кишечного и респираторного трактов

Примечание: sIgA (*secretory immunoglobulin A*) – секреторный иммуноглобулин А; М-клетка – микроскладчатая клетка; IFN – интерферон; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; IL – интерлейкин; TNF-α – фактор некроза опухоли-α; MAMPs – связанные с микробами молекулярные паттерны (*microbe-associated molecular patterns*); SCFAs – короткоцепочечные жирные кислоты (*short-chain fatty acids*); ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; MHC I – главный комплекс гистосовместимости (I класса); MHC II – главный комплекс гистосовместимости II класса; CD 80/86 – кластер дифференцировки (*cluster of differentiation*).

нормальное функционирование легких, в т. ч. при их инфицировании и повреждении. В норме мезенхимальные клетки продуцируют факторы роста (сосудистый эндотелиальный, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий, а также фактор роста фибробластов) для стимуляции клеточной дифференцировки. Однако эти клетки также могут продуцировать воспалительные цитокины и хемокины и часто являются основными продуцентами IL (интерлейкина)-6 и CCL2, двух ключевых факторов формирования резистентности [25, 26].

Многие исследователи подчеркивают важность и гетерогенность привлекаемых извне клеток и внутриклеточных изменений на поврежденных участках. Сопряженное действие резидентных и рекрутируемых иммунных клеток обеспечивает элиминацию патогенов посредством опсонизации и последующего фагоцитоза, апоптоза, уничтожения инфицированных клеток посредством неспецифического (NK-клетки) или специфического (резидентные CD8+ Т-клетки) цитолиза и нейтрализации антителами [27]. При вирусном инфицировании активация генов эффекторных клеток, стимулируемых интерфероном (IFN), также ограничивает слияние вирусной частицы с клеточной мембраной – в частности, посредством усиления экспрессии PRR, запуская апоптоз клетки макроорганизма. Специализированные APC, преимущественно ДК дыхательных путей,

захватывают патоген и презентуют его, активируя Т- и В-клетки.

Реакции врожденного иммунитета запускаются в течение нескольких минут или часов после обнаружения внеклеточных или цитозольных PAMPs, в то время как адаптивный иммунный ответ является высокоспецифичным и иницируется в течение нескольких дней или недель. Эти реакции включают в себя активацию CD8+ Т-клеток, отвечающих за прямое уничтожение инфицированных эпителиоцитов ДП и легких, и CD4+ Т-клеток, стимулирующих дополнительную активацию врожденного и адаптивного цитолитического иммунитета (Th1) или В-клеточных реакций (Th2). В-лимфоциты, как показано на рис. 3, отвечают за выработку антител для нейтрализации патогенов или стимуляции дополнительных функциональных реакций в клетках врожденного иммунитета [28].

Запуск адаптивных, антигенспецифических иммунных реакций во время активной респираторной инфекции или поствакцинации происходит в лимфатических узлах, локализованных в слизистых NALT и BALT. Значимое звено адаптивного иммунного ответа в дыхательных путях включает в себя В-клеточный и гуморальный (антительный) ответ. Во время первичной инфекции или введения вакцины короткоживущие плазматические клетки секретируют низкоаффинные IgG и IgA в ткане-

вых участках, в то время как специализированные долгоживущие В-клетки образуются позже, дифференцируясь в плазматические клетки и секретировавшие специфические Ig. IgA более распространен в слизистой оболочке дыхательных путей; однако было показано, что как IgA, так и IgG связывают проникающие респираторные патогены посредством опсонифагоцитарной реакции и прямой или перекрестной нейтрализации. Fc-часть разных подтипов IgG также может запускать клеточные эффекторные функции, которые управляют иммунными реакциями, опосредованными антителами [27, 28]. После нейтрализации и обезвреживания патогена провоспалительные механизмы быстро заменяются противовоспалительными сигналами (преимущественно через гуморальные факторы — IL-10 и трансформирующий фактор роста- $\beta$ ), продуцируемыми макрофагами М-2 дыхательных путей, Т-регуляторными и другими клетками. Механизмы репарации тканей запускают процессы восстановления поврежденных клеток дыхательных путей и поддержания гомеостаза [29]. После разрешения воспалительной реакции субпопуляции В-лимфоцитов дифференцируются в покоящиеся клетки памяти и сохраняются в тканях дыхательных путей.

Таким образом, мукозальный иммунитет отвечает как за опосредованные симбиотические отношения между хозяином и эндогенными микроорганизмами, так и за функционирование в качестве первой линии физической и иммунологической защиты от вторжения патогенных микроорганизмов. Благодаря врожденному и приобретенному компонентам иммунная система слизистых оболочек респираторной системы поддерживает иммунологический гомеостаз на большой площади эпителиальной ткани — от полости рта и носа до дистальных респираторных отделов. За последние несколько лет представления о масштабах этой области значительно расширились в связи с развитием технологий и появлением новых вирусных патогенов, что стимулирует инновационные исследовательские проекты [30]. Последующие исследования в области пульмонологии должны охватывать генетические, иммунологические и эпидемиологические аспекты, а комплексный подход позволит оптимизировать тактику ведения пациентов с патологией дыхательной системы.

## Литература

1. Mettelman R.C., Allen E.K., and Thomas P.G. Mucosal immune responses to infection and vaccination in the respiratory tract. *Immunity*, 2022. 55(5): 749–780. doi: 10.1016/j.immuni.2022.04.013.
2. Eldridge L. and Wagner E.M. Angiogenesis in the lung. *J Physiol*, 2019. 597(4): 1023–1032. DOI: 10.1113/JP275860.
3. Sharma V. and Cowan D.C. Obesity, Inflammation, and Severe Asthma: an Update. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2021. 21(12): 46. doi: 10.1007/s11882-021-01024-9.
4. Ritzmann F., Lunding L.P., Bals R. et al. IL-17 Cytokines and Chronic Lung Diseases. *Cells*, 2022. 11(14). doi: 10.3390/cells11142132.
5. Myall K.J., Mukherjee B., Castanheira A.M. et al. Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc*, 2021. 18(5): 799–806. doi: 10.1513/annalsats.202008-1002oc.
6. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C. et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*, 2020. 6(31). doi: 10.1126/sciadv.abc5801.
7. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. 2018: ПМЖ 8(1): 19–27.
8. Афанасьев С.С., Алешкин В.А., Воропаева Е.А. и др. Микробиоценозы открытых полостей и мукозальный иммунитет. Эффективная фармакотерапия. 2013; 27: 6–11.
9. Spassky N. and Meunier A. The development and functions of multiciliated epithelia. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017. 18(7): 423–436. doi: 10.1038/nrm.2017.21.
10. Каннер Е.В., Горелов А.В., Печкуров Д.В. и др. Мукозальная иммунная система пищеварительного и респираторного трактов: возможности профилактики и лечения инфекционных заболеваний. *Медицинский совет*. 2019; 11: 100–107.
11. Coffey J.W., Gaiha G.D., and Traverso G. Oral Biologic Delivery: Advances Toward Oral Subunit, DNA, and mRNA Vaccines and the Potential for Mass Vaccination During Pandemics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2021. 61: 517–540. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-030320-092348.
12. Kupferschmidt K. Fast-spreading U.K. virus variant raises alarms. *Science*, 2021. 371(6524): 9–10. doi: 10.1126/science.371.6524.9.
13. Campbell D.J. and Butcher E.C. Rapid acquisition of tissue-specific homing phenotypes by CD4(+) T cells activated in cutaneous or mucosal lymphoid tissues. *J Exp Med*, 2002. 195(1): 135–141. doi: 10.1084/jem.20011502.
14. Li Y., Jin L., and Chen T. The Effects of Secretory IgA in the Mucosal Immune System. *Biomed Res Int*, 2020. 2020: 2032057. doi: 10.1155/2020/2032057.
15. Хаитов М.Р., Ильина Н.И., Лусс Л.В., Бабахин А.А. Мукозальный иммунитет респираторного тракта и его роль при профессиональных патологиях. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2017. 3(61): 8–24.
16. Branchfield K., Nantie L., Verheyden J. M. et al. Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response. *Science*, 2016. 351(6274): 707–710. doi: 10.1126/science.aad7969.
17. Ma J., Rubin B.K., and Voynow J.A. Mucins, Mucus, and Goblet Cells. *Chest*, 2018. 154(1): 169–176. doi: 10.1016/j.chest.2017.11.008.
18. Kaler L., Iverson E., Bader S. et al. Influenza A virus diffusion through mucus gel networks. *Commun Biol*, 2022. 5(1): 249. DOI: 10.1038/s42003-022-03204-3.



19. Delaveris C.S., Webster E.R., Banik S.M et al. Membrane-tethered mucin-like polypeptides sterically inhibit binding and slow fusion kinetics of influenza A virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020. 117(23): 12643–12650. doi: 10.1073/pnas.1921962117.
20. Pioselli B., Salomone F., Mazzola G. et al. Pulmonary Surfactant: A Unique Biomaterial with Life-saving Therapeutic Applications. *Curr Med Chem*, 2022. 29(3): 526–590. doi: 10.2174/0929867328666210825110421.
21. Goritzka M., Makris S., Kausar F. et al. Alveolar macrophage-derived type I interferons orchestrate innate immunity to RSV through recruitment of antiviral monocytes. *J Exp Med*, 2015. 212(5): 699–714. doi: 10.1084/jem.20140825.
22. Remick B.C., Gaidt M.M. and Vance R. E. Effector-Triggered Immunity. *Annu Rev Immunol*, 2023. 41: 453–481. doi: 10.1146/annurev-immunol-101721-031732.
23. Таранушенко Т.Е. Единство системы «кишечник–легкие» и роль полезной микробиоты в защите от инфекций. *РМЖ. Мать и дитя*, 2021. 4(4): 356–362. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-4-355-361.
24. Costa Monteiro A.C. and Matthay M.A. Are circulating endothelial cells the next target for transcriptome-level pathway analysis in ARDS? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2023. 324(4): L393–L399. doi:10.1152/ajplung.00353.2022.
25. Zhang L., Gao S., White Z. et al. Single-cell transcriptomic profiling of lung endothelial cells identifies dynamic inflammatory and regenerative subpopulations. *JCI Insight*, 2022. 7(11). doi: 10.1172/jci.insight.158079.
26. Schupp J.C., Adams T.S., Cosme C. et al. Integrated Single-Cell Atlas of Endothelial Cells of the Human Lung. *Circulation*, 2021. 144(4): 286–302. doi: 10.1161/circulationaha.120.052318.
27. Greene C.M. and Hiemstra P.S. Innate Immunity of the Lung. *J Innate Immun*, 2020. 12(1): 1–3. DOI: 10.1159/000504621.
28. Muruganandah V. and Kupz A. Immune responses to bacterial lung infections and their implications for vaccination. *Int Immunol*, 2022. 34(5): 231–248. doi: 10.1093/intimm/dxab109.
29. Johansson C. and Kirsebom F.C.M. Neutrophils in respiratory viral infections. *Mucosal Immunol*, 2021. 14(4): 815–827. doi: 10.1038/s41385-021-00397-4.
30. Чучалин А.Г., Абрамова Н.Д, Ахматова Н.К. и др. Мукозальный иммунитет у пациентов с COVID-19: лечение и реабилитация / под ред. А.Г. Чучалина. М.: «Группа МДВ», 2022.

### Информация об авторах

**Свитич Оксана Анатольевна** – д. м. н., профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: svitichoa@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>)

**Костинов Михаил Петрович** – д. м. н., член-корр. РАН; профессор ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; тел.: (495) 917-49-00; e-mail: monolit.96@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>)

**Баранова Ирина Александровна** – д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-16, e-mail: iribaranova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2469-7346>)

**Крюкова Надежда Олеговна** – к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 780-08-16; e-mail: kryukovanadia@gmail.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8167-0959>)