

УДК 616.248:612.8:578.76

В.И. Кириченко

**НЕЙРОГЕННАЯ ТЕОРИЯ ПАТОГЕНЕЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ:  
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ****РЕЗЮМЕ**

Представлен обзор современных данных, касающийся роли нервной системы в патогенетических механизмах возникновения и развития бронхиальной астмы, обсуждается концепция о ведущей роли  $Ca^{2+}$  в этом процессе, намечаются перспективы дальнейшего развития нейрогормональной терапии.

**SUMMARY**

V.I. Kirichenko

**NEUROGENIC THEORY OF BRONCHIAL  
ASTHMA PATHOGENESIS: MODERN  
CONCEPTIONS AND PROSPECTS**

The paper reviews modern findings concerning nerves system role in pathogenic mechanisms underlying bronchial asthma.  $Ca^{2+}$  involvement in this process is discussed. The prospects of neurogenic theory development are outlined.

Патогенетические механизмы бронхиальной астмы, несмотря на современные методические подходы к их изучению и многоуровневый характер исследований от организменного до молекулярного, остаются по сути дела невыясненными. Первичные факторы, инициирующие патофизиологический комплекс этого тяжелого заболевания, неизвестны. Трудность вычленения первичных каузальных механизмов заболевания обусловлено основополагающим принципом функционирования живой системы – принципом саморегуляции, при котором, образно говоря, “все влияет на все”. Нарушение структурно-функциональной организации одного элемента системы влечет за собой изменения во множестве других подсистем организма. Ясно одно, что только всестороннее изучение проблемы может привести к успеху.

За последние 10-15 лет впечатляющие достижения мы имеем в области иммунологии и аллергологии. Вскрыты основные патофизиологические и биохимические закономерности, лежащие в основе аллергических реакций и иммунного ответа. Постулировано, что бронхиальная астма имеет воспалительную основу, проявляющуюся в эозинофильной

инфильтрации в легких, нарушении микроциркуляции и повышении проницаемости сосудов, отеке, отторжении (десквамации) эпителия [2, 6]. Вскрыты аллергические механизмы повреждения тканей [19]. Казалось бы, недалек тот час, когда удастся выявить то первичное звено, которое запускает весь патологический процесс. Однако новые знания привели к постановке новых вопросов, а решение фундаментальной проблемы отодвинулось на неопределенное время.

Нет сомнения в том, что при изучении патогенетических механизмов бронхиальной астмы с иммуноаллергологических позиций, получена ценная научная информация относительно тонких защитных, компенсаторных и деструктивных процессов, происходящих на клеточном и молекулярном уровнях. В то же время иммунная система, являющаяся лишь частью целого, не обладает полной свободой действий, а автономия ее относительна, ибо она подчинена в своей деятельности закономерностям системы более высокого порядка, коей является нейроэндокринная система. Главенствующую же роль в последней принадлежит нервной системе в лице гипоталамуса, подкорковых нервных структур, коры больших полушарий. Подчиненное положение занимает и вегетативная (автономная) нервная система.

Идея нервизма, выдвинутая в свое время нашим великим соотечественником С.П. Боткиным, быстро овладела умами русских ученых. Ее всесторонне развивали и совершенствовали как физиологи, так и морфологи. Особенно значительный вклад в развитие этого учения внесли И.П. Павлов, К.М. Быков, В.М. Бехтерев, А.С. Догель, Б.И. Лаврентьев, П.К. Анохин и многие другие исследователи, перечислить имена которых в столь короткой заметке не представляется возможным. История развития науки, которую ныне именуют нейробиологией, еще ждет своего глубокого осмысления и написания.

К сожалению триумф идеи нервизма сменился частичным ее забвением. Это связано, во-первых, с трудностями получения новой информации по структурно-функциональной организации нервной системы, требующей разработки оригинальных методических и методологических подходов, а, во-вторых, с интенсивным развитием эндокринологии, иммунологии, аллергологии на клеточном и молекулярном уровнях, молекулярной биологии. Вольно или невольно возникло представление о независимости процессов, происходящих в этих подсистемах орга-

низма, от основной интегрирующей и регулирующей системы организма – нервной. Вместе с тем данные прежних авторов и результаты современных исследований заставляют вновь вернуться к идее нервизма на новом уровне с учетом достижений указанных выше наук, осмыслить роль нервной системы в качестве основного регулятора процессов жизнедеятельности как в норме, так и при патологии.

Нельзя не учитывать весьма достоверные экспериментальные исследования целого ряда авторов [3, 15, 17], свидетельствующие о ведущей роли нервной системы и ее различных отделов в развитии патологических процессов в организме. Особенно пагубно сказывается на структуре и функции органа выключение афферентного звена рефлекторных дуг по сравнению с эфферентным. Последствия вагальной и спинномозговой деафферентации для органов поистине катастрофические. В любом органе развивается нейродистрофический процесс, характеризующийся однотипными признаками. Так, экстирпация нижнего узла блуждающего нерва или перерезка вагуса дистальнее этого ганглия приводит к развитию в легких вяло текущего, склонного к хронизации, асептического воспалительного процесса со всеми его признаками: инфильтрацией форменными элементами крови, отеком, стазом, расширением и увеличением проницаемости кровеносных сосудов с последующим развитием соединительной ткани (склерозированием). И это при том, что внешняя микрофлора практически не задействована в развитии этого процесса. Более того отмечены и другие более сложные явления, а именно: метаплазия эпителиального пласта бронхов и его десквамация, дедифференцировка клеток органа и даже переход их в атипические формы. Приведенные данные заставляют по-новому оценить роль афферентного нейрона в процессах регуляции как в норме так и при патологии [17].

Как уже было сказано выше, по современным воззрениям бронхиальная астма имеет воспалительную основу [2]. На наш взгляд такое утверждение отражает истину лишь частично. Действительно, а почему бы не предположить, что в основе этого заболевания лежит нейрогенный фактор, а воспалительный процесс (септическое воспаление) является вторичным. Оно лишь сопровождает и усугубляет течение бронхиальной астмы. Воспалительный процесс имеет место и при хроническом бронхите, но бронхиальная астма имеет свои характерные особенности и поэтому относится к особой нозологической форме согласно классификации болезней.

Следует подчеркнуть, что нейрогенную (нейровегетативную) теорию аллергии, а следовательно и атопической формы бронхиальной астмы, предложенную еще в 40-х годах XX века Н. Erpinger, еще никто не опроверг, хотя и не доказал. А ведь попыток доказать было немало. Сам автор полагал, что аллергии свойственно повышение тонуса парасимпатической нервной системы (ваготония). Оказалось, что данный феномен справедлив не всегда. Вот почему для успешной диагностики и эффективности

лечения больных бронхиальной астмой следует в обязательном порядке определять вегетативный (симпатический и парасимпатический) статус.

Нарушения деятельности эфферентного звена вегетативных рефлекторных дуг, связанные с количественными изменениями в выделении транснамиттеров (ацетилхолина, норадреналина, гистамина, серотонина) и ферментов их деградации (ацетилхолинэстеразы), вносят существенный вклад в развитие патологического процесса при бронхиальной астме. Однако явления, лежащие в основе этих нарушений неизвестны, а если говорить более корректно, недостаточно выяснены [24, 25]. Обращается внимание на повышение холинэргического,  $\alpha$ -адренергического и неадренергического и нехолинэргического контроля (НАНХ), а также снижение  $\beta$ -адренергической и НАНХ-ингибирующей регуляции [21-23]. Согласно мнению Р. J. Barnes [24] между нейрогенными и воспалительными механизмами имеется тесная связь, в связи с чем нейрогенная теория воспаления, так хорошо продемонстрированная при изучении кожи, может быть применена и к исследованиям дыхательных путей при патологии.

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает афферентный нервный аппарат бронхиального дерева при бронхиальной астме, ибо стенка бронха, включающая в себя различные тканевые компоненты (эпителий, соединительную и мышечную ткани, кровеносные сосуды), представляет собой сплошное рефлексогенное поле. Сенсорные нервные приборы различной степени сложности обнаружены во всех тканях бронхиальной стенки [7, 12]. Интересно то, что мембрана рецепторных аппаратов и приводящих нервных проводников весьма богата медленными кальциевыми каналами, которые удалось идентифицировать с помощью разработанных нами новых селективных методов [9, 10, 13], которые позволяют изучать также и структурную организацию афферентной нервной системы органов дыхательной системы (бронхов, легких).

При исследовании слизистой оболочки бронхов (биопсийный материал) у больных бронхиальной астмой в период обострения как правило количество выявляемых чувствительных нервных окончаний во всех тканевых компонентах увеличивается, а интенсивность их прокраски возрастает. Этот факт может свидетельствовать прежде всего об увеличении числа открытых кальциевых каналов медленного типа, которые и маркируются ионами  $Co^{2+}$  и  $Mn^{2+}$ , являющимися их блокаторами [21]. Вместе с тем активность аденилатциклазы (АЦ) снижается во многих сенсорных окончаниях, приводя к дефициту в них цАМФ. Чем сложнее протекает бронхиальная астма, тем в большей степени подавлен фермент и тем меньшее количество рецепторов выявляется в тканевых компонентах слизистой оболочки бронхов с помощью гистохимической реакции на АЦ [12]. Это согласуется с данными других авторов, полученных на лимфоцитах периферической крови [2]. Сам по себе факт наличия большого количества кальциевых

каналов в мембране сенсорных нервных структур слизистой оболочки бронхов и легких весьма примечателен [7]. Важность его заключается в том, что он заставляет по-новому взглянуть на роль ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в функционировании сенсорных приборов, в явлениях трансдукции стимула, трансформации рецепторных потенциалов в потенциалы действия, трансляции сигнала в ЦНС. Все эти вопросы еще ждут своего решения.

Однако вернемся к бронхиальной астме. Надо полагать, что увеличение числа открытых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов в мембране чувствительных нервных окончаний слизистой оболочки бронхиального дерева, приводит к усилению тока ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в нейроплазму рецепторов и, следовательно, к увеличению их внутрирецепторной концентрации  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ . В литературе такие данные не представлены. Высказанное предположение требует доказательств. К сожалению, ныне существующие гистохимические методы обнаружения ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетках и тканях организма не являются удовлетворительными в силу их неспецифичности. Исключение составляет метод с экворином. Однако его применение в наших целях ограничено. Нами разработан новый метод гистохимической идентификации ионизированного кальция (красящий раствор ноу-хау), позволяющий использовать замороженные срезы биопсийного материала и более селективно выявлять внутриклеточную локализацию  $\text{Ca}^{2+}$  (ионы  $\text{Mg}^{2+}$  при этом не участвуют в реакции) [14].

Микроскопический анализ препаратов, обработанных в инкубационном растворе для выявления ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , показал, что ионизированный кальций аккумулируется в большом количестве в нейроплазме сенсорных приборов всех тканевых компонентов слизистой оболочки бронхов у больных бронхиальной астмой. Таким образом предположение об увеличении внутрирецепторной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  у больных, страдающих бронхиальной астмой, находит подтверждение. Усиленный ток  $\text{Ca}^{2+}$  внутрь рецепторных приборов органов дыхательной системы при бронхиальной астме обусловлен вероятно несостоятельностью белково-липидного комплекса мембраны чувствительных нервных окончаний. Однако ответить на вопрос, что вызывает эту несостоятельность и в чем она заключается, непросто. Она может быть вторичной и обусловлена воспалительной реакцией, имеющей место при бронхиальной астме. Вместе с тем первичное поражение самого афферентного нейрона может, как уже указывалось выше, инициировать асептический воспалительный процесс и приводить к несостоятельности мембраны рецепторных приборов, повышению ее проницаемости для ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Труднее ответить на вопрос, в чем заключается эта несостоятельность. Это может быть и нарушение физико-химического состояния липидного компонента мембраны, и структурно-конформационные изменения ее белков, включая белки-рецепторы, ферментные белки, а также белки, участвующие в формировании

$\text{Ca}^{2+}$ -каналов. Словом, при регенерации мембраны в ее состав включается заведомо структурно и конформационно несостоятельный белково-липидный комплекс, более или менее свободно пропускающий ионы  $\text{Ca}^{2+}$  в нейроплазму по электрохимическому градиенту.

Не столь уж фантастично предположение о первичном характере поражения сенсорного нейрона в патогенетических механизмах бронхиальной астмы, если учесть способность рецепторных структур к эндоцитозу различных веществ (например, пероксидазы хрена), вирусов (респираторно-синцитиального, парагриппа) и ретроградной их транспортировке к телу клетки [19]. Нуклеиновые кислоты вирусной частицы, встраиваясь в геном сенсорного нейрона, могут нарушать биосинтез белков нервной клетки (в том числе мембранных) на уровне транскрипции и трансляции. Измененные мембранные белки, транспортирующиеся в чувствительные нервные окончания антероградным путем, не могут устранить несостоятельность мембран рецепторов.

Как уже сообщалось ранее [11], повышение внутрирецепторной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  приводит к тяжелым последствиям как для самого сенсорного нейрона, так и для тканей и органов, чувствительную иннервацию которых осуществляет эта нервная клетка. Накопление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в рецепторных приборах слизистой оболочки бронхиального дерева обуславливает падение активности АЦ в них, снижение синтеза АТФ, инактивацию мембранных насосов, интенсификацию процессов перекисного окисления липидов, активацию распада фосфоинозитидов, увеличение активности фосфодиэстеразы, кальмодулинзависимой (конститутивной) NO-синтазы и растворимой гуанилатциклазы (pГЦ), рост возбудимости рецепторных окончаний (гиперреактивность рецепторов), выброс из сенсорных окончаний гистамина, нейропептидов – вещества Р, кальцитонин-ген-родственного пептида (КГРП), инициирующих и усиливающих воспалительный процесс, а также бронхоконстрикцию (гиперреактивность гладкой мускулатуры), несостоятельность  $\beta_2$  – адренорецепции [1, 18, 20, 25, 26, 27].

Увеличение  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  в нейроплазме рецепторов при бронхиальной астме ведет к активации НАДФН – диафоразы, работа которой сопряжена с синтазой окиси азота (SNO). Действительно, гистохимические исследования свидетельствуют об этом [11]. Усиление выработки чувствительными нервными окончаниями окиси азота (NO) вносит свой негативный вклад в нарушение метаболических процессов как в самом афферентном нейроне, так и в окружающих рецептор тканях (в эпителии, соединительной и мышечной тканях) [28]. Последствия мощного выброса окиси азота за пределы чувствительных нервных окончаний весьма губительны. Это прежде всего вазодилатация и усугубление воспалительного процесса в органе, прямая и непрякая (через активацию pГЦ и усиления синтеза цГМФ) бронхоконстрикция, обусловленная сокращением мышечной оболочки бронха.

Примечательно, что окись азота склонна к образованию комплексов с гемо- и миоглобином, вследствие чего теряется их способность к соединению и переносу кислорода (возникает гипоксия). NO взаимодействует с SH- и OH- группами белков, с ненасыщенными жирными кислотами, приводя к нарушению их целостности. Более того NO разрушает ДНК клетки, способствуя дезорганизации ее генома, разобщает окисление и фосфорилирование в митохондриях, резко снижая синтез АТФ, подавляет активность практически всех ферментов, разобщает белки-рецепторы при активации протеинкиназы С и фосфорилирует ГТФ-связывающие белки, что сопровождается десенситизацией белков-рецепторов [20].

Приведенные выше данные свидетельствуют о важной, если не ведущей, роли повышения внутрирецепторной концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в становлении и развитии целого комплекса биохимических процессов у больных бронхиальной астмой, приводящих в конечном итоге к нарушению деятельности органов дыхательной, эндокринной, иммунной систем, а следовательно организма в целом. Однако недоказанным остается вопрос о первичном характере поражения афферентного нейрона.

В настоящее время все чаще в литературе встречается фраза “эфферентная функция чувствительных нервных волокон”. Примечательно, что “... в ответ на адекватную стимуляцию или раздражение электрическим полем интероцептор высвобождает определенные химические вещества, оказывающие специфическое действие на окружающую ткань. Как сейчас установлено, этими веществами являются преимущественно нейропептиды” [4]. Такие сенсорные нейроны залегают в нервных узлах (спинномозговых, нижних узлах блуждающего и языкоглоточного нервов), чувствительны к капсаицину и относятся к К-популяции. Чаще всего они секретируют такие нейропептиды, как вещество Р и КРП, которым уделяется сейчас большое внимание [5, 16, 30]. Установлено, что в период приступов бронхиальной астмы у детей в плазме крови достоверно увеличена концентрация вещества Р и снижена ВИП [16]. Более того иммуногистохимические исследования показали, что в легких больных бронхиальной астмой уменьшено содержание нервных волокон, высвобождающих ВИП, и усилена пролиферация нервных проводников с субстанцией Р. Полагают, что вещество Р является основным медиатором нейрогенного воспаления [31]. Усиленно выделяясь из чувствительных нервных окончаний при бронхиальной астме, вещество Р ведет к хронизации воспалительного процесса [27, 29]. Некоторые авторы считают, что К-клетки располагаются и в интрамуральных узлах (в частности в бронхиальном дереве и легких) [4]. Кроме того, в результате многократного ветвления в органе дендрита чувствительного нейрона и формирования множества взаимосвязанных рецепторов

согласно концепции рецептона [7, 8] можно предположить о существенной роли аксон-рефлексов (“дендрит-рефлексов”) в процессах секреции нейропептидов. При раздражении одного рецепторного прибора из другого, связанного с первым, высвобождаются нейропептидные регуляторы, которые могут регулировать степень дифференцировки тканевых структур, влияя на геномный аппарат клеточных элементов тканей органа.

Таким образом, подводя итог сказанному, следует признать тот факт, что вклад афферентного нейрона в развитие патогенетических механизмов бронхиальной астмы весьма существенный. Нейрогенная концепция бронхиальной астмы требует своего переосмысления на базе современных фундаментальных данных. При бронхиальной астме страдает не только рецепторный аппарат воздухоносных путей и легких, но и весь сенсорный нейроцит (первично или вторично), а вслед за ним как низшие, так и высшие вегетативные центры, ибо неадекватная реакция афферентного нейрона на стимулы приводит к искаженному ответу. Перспективы дальнейшего развития нейрогенной теории применительно к бронхиальной астме при использовании всего арсенала современных методов весьма широки и многообещающи. Настала пора заняться исследованием при бронхиальной астме самого афферентного нейрона как целостной системы, а также тех центров в ЦНС, на которые он передает информацию из тканей и органов (бронхов, легких). Задача трудная, но выполнимая, а самое главное крайне необходимая.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вайсфельд И.Л., Кассиль Г.Н. Гистамин в биохимии и физиологии.- М.: Наука, 1981.- 277 с.
2. Вельтищев Ю.Е., Святкина О.Б. Атопическая аллергия у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.- 1995.- Т.40, №1.- С. 4-10.
3. Волкова О.В. Нейродистрофический процесс.- М.: Медицина, 1978.- 256 с.
4. Гнетов А.В, Ноздрачев А.Д., Степанова Т.П. Эфферентные функции сенсорных терминалей вегетативной периферии // Физиол. журнал.- 1992.- Т.78, №12.- С. 58-63.
5. Замятин А.А. Общие функциональные особенности эндогенных регуляторных олигопептидов // Физиол. журнал.- 1992.- Т.78, №9.- С. 39-51.
6. Каганов С.Ю. Решённые и нерешённые проблемы аллергических болезней лёгких у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.- 1995.- Т.40, №1.- С. 11-16.
7. Кириченко В.И. Структурная организация афферентного нервного аппарата лёгких на различных этапах постнатального онтогенеза в норме и при воздействии на организм низких температур (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ...д-ра

мед.наук.- Иркутск, 1994.- 44 с.

8. Кириченко В.И. Концепция рецептона в свете новых методических достижений нейроморфологической науки // Бюл. физиол. и патол. дыхания.- 1999.- Вып. 3.- С. 67-83.

9. Кириченко В.И., Луценко М.Т., Ерофеев В.Я. Способ окраски нервных волокон на гистологическом препарате // Там же.- С. 60-62.

10. Кириченко В.И. Способ окраски нервных структур на гистологическом препарате // Там же.- С. 65-66.

11. Кириченко В.И. Роль афферентного нервного аппарата воздухоносных путей в патогенезе бронхиальной астмы // Бюл. физиол. и патол. дыхания.- 2000.- Вып. 7.- С. 20-31.

12. Кириченко В.И., Кириченко Е.Ф. Структурно-гистохимическая характеристика афферентного нервного аппарата слизистой оболочки бронхов при бронхиальной астме // Проблемы пульмонологии: Материалы конф. посвящ. 100-летию со дня рождения акад. АМН СССР, героя соц. труда, проф. Н.С.Молчанова, 7-8 декабря 1998 г.- СПб, 1998.- С. 62-63.

13. Кириченко В.И., Луценко М.Т. Новые методы исследования в нейроморфологии // Бюл. физиол. и патол. дыхания.- 1998.- Вып. 1.- С. 35-45.

14. Кириченко В.И., Луценко М.Т. Гистохимическая локализация ионизированного кальция в афферентном нервном аппарате слизистой оболочки бронхов у больных бронхиальной астмой // Новые научные технологии в Дальневосточном регионе: Материалы III Дальневосточной регион. конф. с всероссийским участием, 27-29 сент. 1999 г.- Благовещенск, 1999.- С. 79.

15. Коган Э.М., Островерхов Г.Е. Нервные дистрофии лёгких.- М.: Медицина, 1971.- 320 с.

16. Лев Н.С. Клинико-патогенетическое значение нейропептидов при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис... канд. мед. наук.- М., 1994.- 19 с.

17. Никифоров А.Ф. Афферентный нейрон и нейродистрофические процессы.- М.: Медицина, 1973.- 192 с.

18. Показатели мукоцилиарного клиренса и состояния  $\beta$ -адренергической рецепции у больных бронхиальной астмой при различных вариантах медикаментозной терапии (Сообщение I) / Пирогов А.Б., Лукьянов И.Н., Одириев А.Н. и др. // Бюл.

физиол. и патол. дыхания.- 1999.- Вып. 4.- С. 12-16.

19. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания.- М.: Медицина, 1991.- 368 с.

20. Реутов В.П., Орлов С.Н. Физиологическое значение гуанилатциклазы и роль окиси азота и нитро-соединений в регуляции активности этого фермента // Физиол. человека.- 1993.- Т.19, №1.- С. 124-137.

21. Ходоров Б.И. Общая физиология возбудимых мембран: Рук-во по физиологии.- М.: Наука, 1975.- 560 с.

22. Черняк А.В., Пашкова Т.Л. Бронхиальная гиперреактивность: механизмы развития и её измерение // Бронхиальная астма / Под ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина.- Т.1.- М.: Агар, 1997.- С. 343-356.

23. Шмушкович Б.И. Бета-адренергическая рецепция у больных бронхиальной астмой. Механизмы десенситизации // Там же.- С. 118-134.

24. Barnes P.J. Airway inflammation and autonomic control // Eur. Respir. Dis.- 1986.- Vol. 69.- P. 80-87.

25. Barnes P.J. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma // J. Allergy.- 1989.- Vol.83, №6.- P. 1013-1026.

26. Barnes P.J. Neuropeptides and asthma // Amer.Rev.Respir.Dis.- 1991.- Vol.143, Pt.2.- P. 28-32.

27. Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma // Br. Med. Bull.- 1992.- Vol.48, №1.- P. 149-168.

28. Barnes P.J., Liew F.Y. Nitric oxide and asthmatic inflammation // Immunol. Today.- 1995.- Vol.16, №3.- P. 128-130.

29. Frossard N., Rhoden K.J., Barnes P.J. Influence of epithelium removal on guinea pig airway responses to tachykinins: role of endopeptidase and cyclooxygenase // J. Pharmacol. Exp. Ther.- 1989.- Vol. 248.- P.292-297.

30. Morris J.L., Gibbins I.L., Co-localization and plasticity of transmitters in peripheral autonomic and sensory neurons // Int.J.Dev.Neurosci.- 1989.- Vol.7, №5.- P.521-531.

31. Springall D.R., Buttery L.D.K., Hislop A. et al. Nitric oxide synthase immunoreactive nerves in developing pig lung: [Pap] Neuropeptides: Funct and Pharmacol. 3-rd Meet. Eur. Neuropeptide Club, Cambridge, 5-7 Apr., 1993 // Niuropeptides.- 1993.- Vol.24, №7.- P. 192-193.

