

23. Lihtenstein L.M. The mechanism of basophil histamine release induced by antigen and calcium ionophore // J.Immunol.- 1975.- Vol. 114, №5.- P. 1692-1698.

24. JgE induced changes in human basophil cyclic AMP levels / L.M.Lihtenstein, A.K.Sobotka, F.I.Halveaux, E.Gillespie // Int. Arch. Allergy and Appl. Immunol.- 1978.- Vol. 56, №6.- P. 473-478.

25. Metzger I.W., Nugent K., Richerson H. et al. Methods for bronchoalveolar lavage in asthmatic patients following bronchoprovocation and local antigen challenge // Chest.-1989.- Vol. 87.- P. 168-198.

26. Toxicity of eosinophil cationic proteins for guinea pig tracheal epithelium in vitro / S.Motojima, E.Frigas, D.A.Loegering, G.I.Gleich // Am. Rev. Respir. Dis.- 1989.- Vol.139.- P. 801-805.

27. Reed C.E. New approaches in asthma // J. Allergy Clin. Immunol.- 1986.- Vol.77.- P. 537-543.

28. Read R., Yukawa T., Kroegel C. et al. PAF-activated eosinophils damage guinea-pig airway epi-

thelium in vitro // Amer. Rev. Respir. Dis.- 1989.- P. 139-481.

29. Preferential human eosinophil chemotactic activity of the platelet activating factor / C.E.Sigal, F.H.Valone, M.Holzman, E.Goetzl // J. Clin. Immunol.- Vol. 7.- P. 179-184.

30. Sotomajor H., Badier M. Increase of carbachol airway responsiveness in patients allergic to grass pollen // Amer. Rev. Respir. Dis.- 1984.- Vol. 130.- P. 56-58.

31. Wardlaw A., Mogbel R., Kurihara K. et al. Role of PAF-acether in leuckocyte activation and chemotaxis // Braquet P. The role of platelet activating factor in immune disorders. New trends in lipid research.- Basel: Karger, 1988.- Vol. 2.- P. 691-695.

32. Yukawa T., Dent G., Kroegel C. et al. Inhibition of human and guinea pig eosinophil function in vitro by corticosteroids // Thorax.- 1989.- Vol. 44.- P. 883.

33. Zey H.I., Spitznagel I.K. Characterisation of cationic protein-bearing granules of polymorphonuclear leukocytes // Lab. Invest.- 1971.- Vol. 24.- P. 229-236.



УДК 616.248:612 (092.11+819.912)

В.И.Кириченко

РОЛЬ АФФЕРЕНТНОГО НЕРВНОГО АППАРАТА ВОЗДУХОНОСНЫХ ПУТЕЙ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

РЕЗЮМЕ

На структурно-гистохимическом уровне представлен обзор современных представлений о важнейшей роли афферентного нервного аппарата воздухоносных путей в механизмах этиопатогенеза бронхиальной астмы у человека. Разработана концепция, отражающая вклад сенсорных нервных структур в возникновение и течение указанного заболевания, определены перспективные направления дальнейших исследований данной проблемы.

SUMMARY

V.I.Kirichenko

AIRWAY AFFERENT NERVE APPARATUS ROLE IN BRONCHIAL ASTHMA PATHOGENESIS

Modern notions about important role of afferent nerve apparatus of airways in ethiopathogenesis mechanisms in patients with bronchial asthma are reviewed at structural and histochemical level. Conception, reflecting sensor nerve structure contribution to bronchial

asthma development is worked out. Further investigation perspectives are outlined.

Патогенетические механизмы бронхиальной астмы как "хронического персистирующего воспалительного процесса дыхательных путей, на фоне которого время от времени развиваются эпизоды приступов обструкции бронхов" [13], до сих пор не получили окончательного и должного разрешения несмотря на полученные в последние годы важнейшие факты фундаментального характера на молекулярном, клеточном, тканевом, органном, системном и организменном уровнях организации живой системы [33, 37, 38, 44, 45, 53].

Вполне понятно, что недостаточность, а порой и отсутствие знаний в отношении тонких механизмов, лежащих в основе возникновения и развития бронхиальной астмы (БА) у человека, не позволяет разработать адекватную и рациональную стратегию медикаментозной и немедикаментозной коррекции этого заболевания. Данное обстоятельство диктует необходимость проведения дополнительных фундаментальных исследований для получения новой информации относительно возможных причин, порождающих это тяжелое и, к сожалению, довольно распространенное страдание [3, 24, 25, 26].

Сейчас ясно одно, что при данном заболевании серьезные структурнофункциональные нарушения (по-

ломки) имеют место не только в органах дыхательной системы, которые являются наиболее слабым звеном в цепи разворачивающихся событий, но, по существу, захватывают весь организм в целом, по разному проявляясь на различных уровнях его организации. При этом нелишне напомнить, что местные и общие регулирующие механизмы находятся в диалектическом единстве: поломка одних так или иначе сопровождается нарушением других. Вот почему местные, локальные морфофункциональные изменения в воздухоносных путях при БА следует соотносить с имеющими место нарушениями в других органах и системах. Только такой аналитико-синтетический подход может привести в конечном счете к успеху.

Изучение современного состояния дел в отношении патогенетических механизмов различных форм БА свидетельствует о том, что аналитический подход привел к серьезным успехам, позволившим существенно углубить наши представления в этой области и начать разработку поистине патогенетических способов терапевтической коррекции [23, 25, 46]. В целом ряде превосходных обзоров можно почерпнуть сведения относительно фундаментальных достижений в области иммунопатологии и аллергологии БА [13, 33], бронхиальной гиперреактивности [43], внутриклеточных систем сигнализации в гладкомышечных клетках [31], кальцийрегулирующей системы у больных БА [46], состояния β_2 -адренергической рецепции при БА [47, 63], холинергических механизмов бронхообструктивного синдрома, нитроксидаергических механизмов регуляции гладкой мускулатуры бронхов и кровеносных сосудов [10, 29, 34, 35, 53], эндокринной регуляции дыхательной системы [32, 66].

И все же несмотря на достигнутые успехи проблема этиопатогенеза БА остается нерешенной. Это обстоятельство связано прежде всего с многоуровневым характером морфофункциональной организации живой системы, а, следовательно, со сложными механизмами регуляции и саморегуляции подсистем организма как в норме, так и, особенно, в условиях патологии. Более того, дело осложняется тем, что многие подсистемы организма к настоящему моменту изучены слабо или же об их поломке при патологии имеются лишь фрагментарные сведения, не позволяющие достаточно четко сформулировать их роль в возникновении и развитии БА. Таким слабым звеном в наших знаниях является афферентный нервный аппарат воздухоносных путей и легких. В настоящий момент предпринимаются попытки по выявлению вклада этой важнейшей подсистемы организма в этиопатогенез БА [15, 16, 18, 52, 60].

Следует подчеркнуть, что одну из первых концепций аллергии и атопической формы БА – нейрогенную или нейровегетативную теорию выдвинул еще в 40-х годах нашего столетия Н. Erringer, обративший внимание на повышение тонуса блуждающего нерва при этих состояниях [3]. Однако в связи с интенсивным развитием иммунологии и аллергологии весь центр тяжести исследований, касающихся патогенетических механизмов БА, переместился в эти области, а интерес к нейрогенным факторам развития заболевания стал постепенно ослабевать несмотря на существенные позитивные результаты лечения тяжелых форм БА, полученные хирургами при денервации легкого, перерезке нерва Геринга и экстирпации каротидных гломусов, пересе-

чении внутреннего ствола верхнего гортанного нерва – ветви IX пары черепномозговых нервов [21, 28, 41]. Лишь в последние годы вновь возрос интерес к нейрогенным механизмам БА в связи с развитием исследований по нейропептидам [9, 23, 49, 50, 51, 55]. Одним из мощных источников нейропептидных веществ является безусловно афферентный нервный аппарат воздухоносных путей и легких. Его роль во много крат возрастает в условиях патологии, ибо неконтролируемая секреция сенсорных нейропептидов может привести и приводит к тяжелейшим последствиям, которые и имеют место при БА [3, 13, 23, 51].

Вот почему при разработке единой концепции этиопатогенеза БА абсолютно неправомерно и некорректно забывать о вкладе в этот процесс сенсорных нервных структур, являющихся важнейшими тканевыми компонентами (элементами) стенки воздухоносного пути, представляющего собой орган или, говоря современным языком, систему взаимодействующих тканей. Нарушение в слаженной работе органа, даже одного тканевого компонента (эпителиального, соединительнотканного, мышечного, нервного), неминуемо приведет к разбалансировке деятельности всей системы. Роль афферентной нервной системы в становлении и развитии БА может оказаться куда значительнее, нежели мы себе представляем сейчас.

Структурной организации афферентного нервного аппарата воздухоносных путей и легких посвящена обширная литература [14, 17, 19, 22, 61]. К настоящему времени установлена структура рецепторных приборов (компактные, диффузные, свободные нервные окончания), их источники (нижние узлы блуждающего нерва и спинномозговые ганглии), топография в различных тканевых компонентах стенки бронхов и легких, показано, что слизистая оболочка бронхиального дерева и легкие представляют собой сплошное рефлексогенное поле, разработана концепция рецептона, согласно которой основной структурнофункциональной единицей афферентной нервной формации является система ветвления в органе дендрита одного чувствительного нейрона с множественными взаимосвязанными и взаимодействующими друг с другом рецепторами [14, 15]. Именно рецептор играет, на наш взгляд, ведущую роль в функционировании органов дыхания, как в норме, так и при патологии. В функциональном отношении чувствительные нервные окончания воздухоносных путей следует отнести к двум типам: медленно адаптирующимся рецепторам растяжения и быстро адаптирующимся ирритантным рецепторам [1].

О структурных изменениях нервного аппарата при БА известно очень мало, а о нарушениях сенсорных нервных окончаний еще меньше. Так, нейрогистологический анализ легких, симпатических ганглиев и легочных ветвей блуждающего нерва, удаленных во время операции у больных БА, свидетельствует о дистрофических изменениях нервных структур в этих органах, характеризующихся дезинтеграцией и фрагментацией преганглионарных нервных проводников и синапсов на нейронах симпатического ствола и частично интрамуральных ганглиев легких [21]. В последних отмечены явления гипертрофии и разрастания тонких волокон с колбовидными расширениями или тончайшими кустистыми окончаниями. По мнению указанных исследователей речь идет об инактивации симпатических влияний на

эффекторы бронхов, а также о перестройке периферического нервного аппарата легких, что приводит к стойкому извращению нервной импульсации с преобладанием парасимпатического эффекта на гладкую мускулатуру бронхов. Данных, касающихся изменений сенсорного нервного аппарата при БА, авторы не приводят.

Гистохимическое изучение на биопсийном материале у больных БА мембранного фермента аденилатциклазы (АЦ), ответственного за синтез из АТФ вторичного месенджера цАМФ, показало, во-первых, резкое снижение базальной активности этого энзима в чувствительных нервных окончаниях всех тканевых компонентов слизистой оболочки бронхов по сравнению с контролем (постоперационным материалом, взятым при хирургических вмешательствах у больных с другой патологией), во-вторых, позволило установить обратнопропорциональную зависимость между степенью тяжести заболевания и количеством выявляемых рецепторных приборов и, в-третьих, позволило отметить выраженную способность АЦ сенсорных структур к стимуляции гормонами, биологически активными соединениями и некоторыми лекарственными препаратами [16].

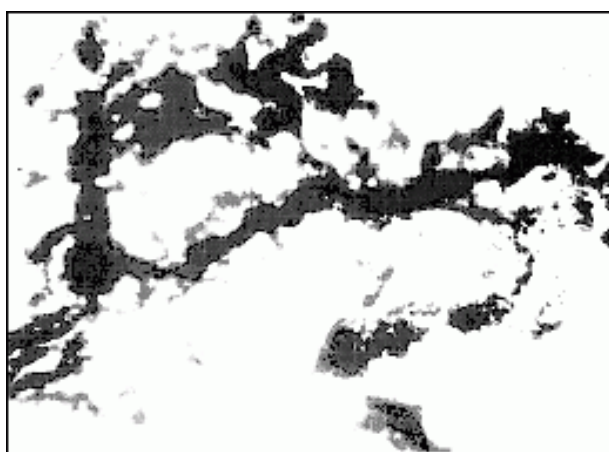
Наряду с рецепторами, обладающими низкой активностью АЦ, в собственной пластинке слизистой оболочки бронхов отмечены чувствительные нервные окончания с умеренной и даже высокой активностью фермента, характеризующиеся явлениями деструкции, проявляющимися неравномерностью выявляемого энзима по ходу нервных волокон, резкими изменениями диаметра нервных проводников, узурированностью их краев, полным отрывом терминальных отделов (рис. 1а).

Дегеративно измененные рецепторные приборы встречаются у больных БА во всех тканевых компонентах слизистой оболочки бронхов. Нередко можно наблюдать деструкцию сенсорных нервных окончаний в эпителиальном пласте и отторжение их в просвет бронхов вместе с эпителиоцитами (рис. 1 б). Подобное явление было описано ранее и другими их авторами [50].

Примечательно, что количество выявляемых чувствительных нервных окончаний с помощью гистохимической реакции на АЦ варьировало в зависимости от тяжести и длительности заболевания и резко снижалось в направлении от легких к тяжелым, прогрессирующим формам БА. Таким образом степень выявляемости рецепторов в слизистой оболочке бронхов может служить важным диагностическим признаком, позволяющим уточнить тяжесть течения заболевания и наметить соответствующие пути коррекции.

Небезынтересен и важен тот факт, что несмотря на снижение базальной активности АЦ в мембранах сенсорных нервных окончаний у больных БА ее способность к активации гормонами и биологически активными веществами сохраняется. Добавление в инкубационную среду таких активаторов, как фторид натрия, адреналин, серотонин и гистамин в конечной концентрации 10^{-4} – 10^{-6} М приводило к значительному увеличению активности АЦ и более интенсивному прокрашиванию афферентной нервной формации. Установлено, что наиболее сильными активаторами АЦ в рецепторных приборах слизистой оболочки бронхов у больных БА являются серотонин и гистамин [16]. Неясно, сохраняется ли такая же ситуация *in vivo*?! Некоторые косвенные данные свидетельствуют о том, что так оно и есть в действительности. Наблюдения показали, что беротек и ингакорт, как *in vitro*, так и *in vivo* (после проведения ими курса лечения) обладали довольно сильным активирующим влиянием на нейрональную АЦ. При этом наибольший стимулирующий эффект на АЦ оказывал ингакорт [16]. Механизм активации АЦ этими фармакологическими препаратами неизвестен.

Нарушение функционирования аденилатциклазной системы у больных БА, а именно уменьшение количества и плотности β_2 -адренорецепторов в мембранах клеток, снижение синтеза цАМФ имеет место и в других тканевых системах организма, например, в лимфоцитах периферической крови [3, 32, 33, 47, 63].



а



б

Рис. 1. Активность аденилатциклазы в чувствительных нервных окончаниях слизистой оболочки бронха у больного БА (смешанная форма, состояние средней тяжести), осложненной хроническим обструктивным бронхитом. Биопсийный материал. Реакция на АЦ в модификации [36].

а – деструкция рецепторного прибора собственной пластинки слизистой. Активность энзима умеренная. Увеличение 90х7.

б – отторжение терминальных отделов сенсорного нервного окончания вместе с клетками эпителиального пласта. Активность фермента в терминалях высокая. Увеличение 40х10.

Тонкие молекулярные механизмы, приводящие к падению базальной активности АЦ в афферентных нервных структурах органов дыхательной системы при БА, не изучены. Вместе с тем следует полагать, что они носят общий характер и свойственны всем клеточным элементам организма. Хорошо известно [3, 43, 44], что у больных БА имеются серьезные нарушения физико-химических свойств мембран клеток, обусловленные повреждающим воздействием на них бактериальных токсинов и вирусов, вызывающих стойкий воспалительный процесс, в ходе которого образуются не менее мощные альтерационные факторы самого организма. К последним можно отнести неконтролируемый выброс таких биологически активных веществ, как катехоламины, гистамин, серотонин, лейкотриены, простагландины, реакционноактивные радикалы кислорода (синглетный кислород, супероксидный ион O_2^- , пероксидный ион O_2^{2-}) и других элементов. Все это приводит к изменению конформации белков клеточных мембран (структурных, интегральных, рецепторных), что, безусловно, сказывается на их ферментативной активности.

Нарушается и липидный состав мембран клеток в результате активации фосфоинозитидного их распада фосфолипазами различного класса и интенсивным развитием процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [35]. При этом увеличивается текучесть клеточных мембран, ускоряется латеральная диффузия молекул белка, происходит их более глубокое погружение в бимолекулярный слой липидов, что ведет к инактивации рецепторной части белковой молекулы. Увеличивается проницаемость мембран клеток для ионов Na^+ , Ca^{2+} и K^+ и изменяются их электрические свойства. Существенно снижается энергетический обмен клеточных элементов. Синтез АТФ падает в результате снижения в митохондриях активности ферментов цикла Кребса, торможения тканевого дыхания и разобщения процессов окисления и фосфорилирования. Все сказанное выше свидетельствует о глубоких метаболических расстройствах, имеющих место в клетках, тканях и органах больных БА.

Гистохимическое исследование на биопсийном материале у больных БА фермента сукцинатдегидрогеназы – важнейшего показателя эффективной работы цикла трикарбоновых кислот, показало резкое снижение его активности во всех тканевых и клеточных компонентах слизистой оболочки бронхов [16].

Несмотря на обилие митохондрий в чувствительных нервных окончаниях [12] сукцинатдегидрогеназа в них не выявляется, что свидетельствует об ее инактивации. В то же время на контрольных препаратах активность фермента довольно высока.

Факторы, вызывающие падение базальной активности АЦ в рецепторных нервных структурах, многочисленны. Это и снижение концентрации АТФ в результате нарушения энергетического обмена по принципу мало субстрата – низко активный фермент, и изменение физико-химических свойств аксолеммы, приводящее к разобщению системы β_2 -адренорецептор-G-белок-АЦ, и непосредственное блокирующее действие на АЦ со стороны биологически активных веществ, и увеличение концентрации ионов кальция в самой нейроплазме $[Ca^{2+}]_i$, и многое другое [2, 5, 40]. Проанализировать механизмы ингибирующего влияния на АЦ всех перечисленных вы-

ше факторов сложно. Однако на одном из этих факторов следует остановиться более подробно. Речь идёт о ионах кальция, роль которых в жизнедеятельности клеток велика [58]. Ca^{2+} наряду с цАМФ и циклическим гуанозинмонофосфатом является тем вторичным месенджером, который запускает целый каскад биохимических реакций в клетке, кардинально изменяющих её метаболизм и в условиях нормы, и при патологии [2, 5]. В литературе имеются указания на нарушение кальциевого обмена у больных БА [8, 39, 46], а работы по изменению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} немногочисленны и свидетельствуют в пользу мобилизации ионов кальция в цитозоле клеток из окружающей среды, а также из канальцев эндоплазматического ретикулума [3, 33, 34, 35]. Вопрос этот до настоящего времени нельзя считать решённым. Он требует дополнительных исследований.

Методы гистохимической идентификации ионизированного кальция неспецифичны и мало селективны, а потому неудовлетворительны. Нами совместно с академиком РАМН М.Т.Луценко разработан и внедрён в практику более селективный способ выявления Ca^{2+} , основанный на осаждении ионов кальция смешанной солью ферроцианида калия и аммония и последующей визуализации бесцветного осадка.

Изучение срезов слизистой оболочки бронхов у больных БА на биопсийном материале с помощью собственного метода выявления ионов кальция [18] показало факт накопления Ca^{2+} в афферентной нервной формации, локализуемой во всех тканевых компонентах воздухоносного пути. Осадок чёрного цвета отчётливо маркировал одиночные толстые чувствительные нервные волокна с неровными контурами в интерстиции собственной пластинки слизистой оболочки бронха (рис. 2 а, б). Наличие узурированных краёв свидетельствует об явлении раздражения сенсорных нервных проводников, что безусловно не является нормой. Однако фрагментации осевых цилиндров не наблюдалось.

Высокое содержание ионов кальция отмечено в приводящих нервных волокнах и в мелких рецепторных приборах соединительнотканного компонента слизистой оболочки бронха (рис. 2 в), а также в терминальных отделах более крупных чувствительных нервных окончаний, расположенных на гладкой мускулатуре (рис. 2 г). Следует отметить, что ионы Ca^{2+} локализованы и в более сложных и обширных рецепторных приборах клубочковидного типа соединительнотканной стромы слизистой (рис. 2 д).

Таким образом, результаты гистохимических исследований свидетельствуют о накоплении ионов Ca^{2+} в элементах сенсорной нервной формации слизистой оболочки воздухоносного пути у больных БА. Особенно демонстративны в этом отношении рецепторные приборы, являющиеся терминальными отделами дендритов чувствительных нейронов.

Накопление ионов Ca^{2+} в нейроплазме сенсорных нервных структур слизистой оболочки бронхов у больных БА можно объяснить несостоятельностью их клеточных мембран (аксолеммы, нейротубул, митохондрий), заключающейся в увеличении их проницаемости для данного двухвалентного иона. Ca^{2+} по электрическому и химическому градиенту устремляется в нейроплазму афферентных приборов, пополняя пул цитозольного кальция $[Ca^{2+}]_i$.

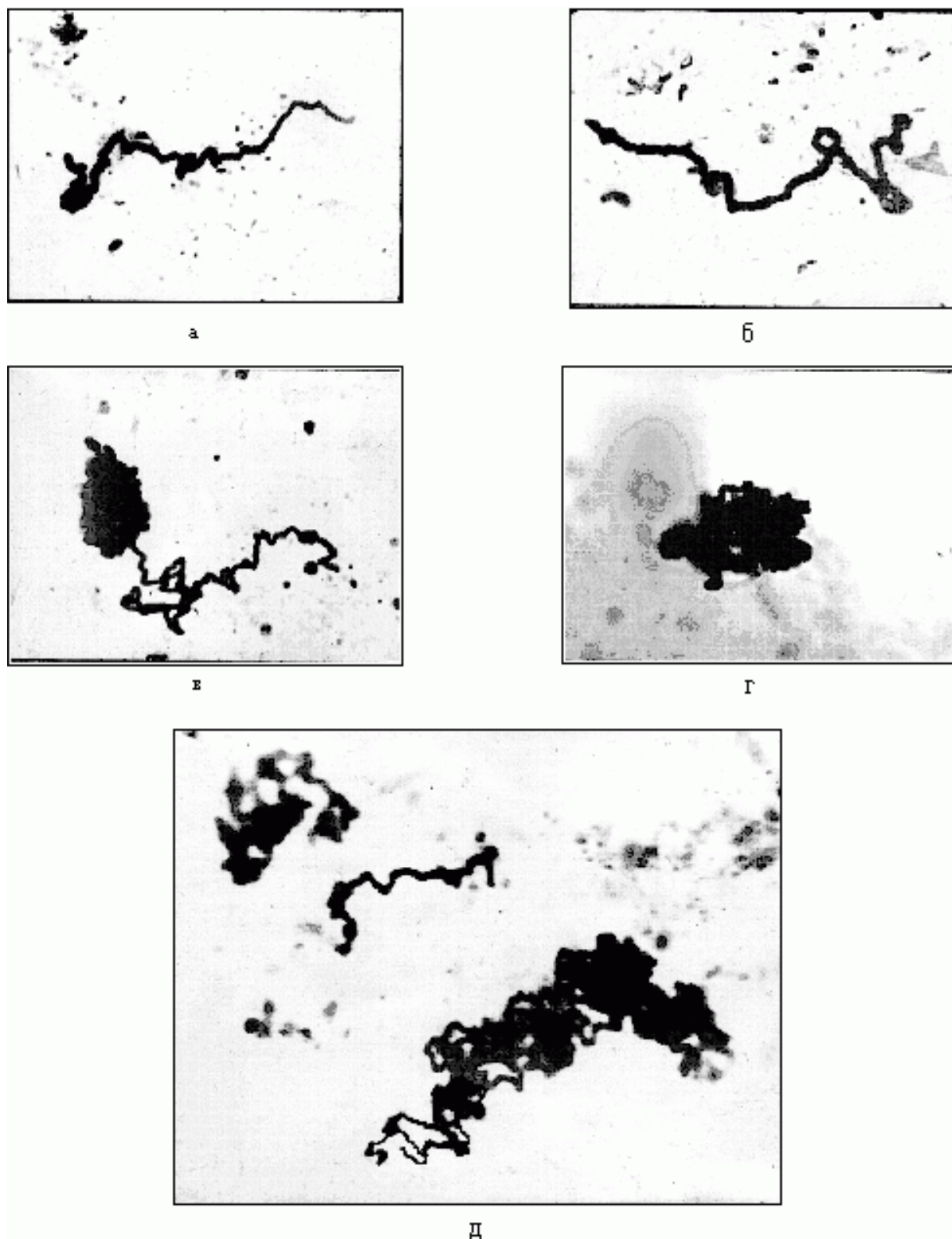


Рис. 2. Накопление ионов кальция в сенсорных нервных структурах слизистой оболочки бронха у больного БА (смешанная форма). Биопсийный материал. Собственный метод выявления Ca^{2+} . Увеличение 90х7.
 а, б – Ca^{2+} – позитивные одиночные афферентные нервные волокна с неровными контурами в соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки бронха;
 в – чувствительное нервное окончание компактного типа с приводящим волокном в интерстиции бронха;
 г – рецепторный прибор с высоким содержанием Ca^{2+} на гладкой мускулатуре стенки бронха;
 д – обширные рецепторные Ca^{2+} - позитивные приборы клубочковидного типа в соединительной ткани слизистой оболочки бронха.

Нарушение физико-химических характеристик клеточных мембран и изменение их проницаемости для ионов Ca^{2+} может явиться следствием вяло текущего воспалительного процесса, приводящего в конечном итоге к дефектам в виде пор или дыр. Вместе с тем нельзя не учитывать возможность модификации белков, формирующих кальциевые каналы различных типов. Речь в данном случае идёт о геномных нарушениях в ядре чувствительного нейрона. Дефектные белки, синтезируемые на неполноценных мРНК, транспортирующиеся антероградно и встраивающиеся в мембраны сенсорного нервного прибора, вполне могут привести к формированию модифицированных кальциевых каналов. Если это действительно так, то, следовательно, мы имеем дело с глубокими нарушениями функции афферентных нейронов при БА, а значит полноценной репарации мембран рецепторных приборов не происходит вовсе. Ещё предстоит выяснить, какой из этих двух путей имеет место на различных этапах развития БА и каков вклад каждого в прогрессирование заболевания.

Вопрос о том, к каким последствиям может привести повышение концентрации ионов Ca^{2+} в нейроплазме чувствительных нервных окончаний, будет рассмотрен ниже.

В настоящее время интенсивно разрабатывается проблема, касающаяся роли окиси азота и синтезирующего его фермента синтазы-NO (S-NO) в жизнедеятельности живой системы, как норме, так и при патологии [7, 11, 27, 29, 34, 35, 48, 54, 64, 67, 68, 69]. Установлена важная роль окиси азота в регуляции внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} [34, 35]. Доказан вазодилатирующий его эффект [27]. Описано релаксационное и констрикторное действие окиси азота на гладкую мускулатуру бронхов в норме и в условиях патологии [29]. Обращено внимание на то обстоятельство, что окись азота как свободнорадикальное вещество может играть и протекторную, и альтерационную роль в зависимости от его концентрации в клетках и условий метаболической активности последних [29]. Оксид азота взаимодействует с SH- и OH-группами цистеина и тирозина в молекулах белков, с ненасыщенными жирными кислотами мембранных структур клетки, нарушая их целостность, разрушает ДНК, образует комплекс с гемоглобином и миоглобином, вследствие чего теряется их способность связывать кислород (развивается гипоксия), разобщает окисление и фосфорилирование в митохондриях, понижая уровень АТФ, подавляет активность практически всех ферментов кроме гуанилатциклазы растворимой (ГЦр) и АДФ-рибозилтрансферазы, разобщает белки-рецепторы и G-белки и приводит к десенситизации белков-рецепторов [34, 35]. Вот далеко не полный перечень эффектов окиси азота.

В отношении свойств синтазы окиси азота имеются довольно полные обзоры [27, 29, 57, 62]. Остановимся лишь на некоторых характеристиках. S-NO солокализована с другим ферментом – НАДФН-диафоразой – являющегося поставщиком электронов для синтазы окиси азота. В связи с этим НАДФН-диафараза выступает в качестве маркера S-NO. Сейчас разработаны методы гистохимической идентификации НАДФН-диафоразы, которые с большим успехом заменяют дорогостоящие

иммуногистохимические способы [20, 56, 59, 65]. Активность S-NO находится в прямой пропорциональной зависимости от активности НАДФН-диафоразы. Более того активатором синтазы окиси азота является ионизированный кальций в комплексе с кальмодулином [34]. Высокая активность НАДФН-диафоразы, а соответственно и S-NO напрямую связана с увеличением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Гистохимические исследования сенсорного нервного аппарата слизистой оболочки бронхов подтверждают наличие указанных корреляций [16, 18]. Резко выраженной активностью НАДФН-диафоразы обладают афферентные нервные волокна и чувствительные нервные окончания стенки воздухоносного пути, т.е. те сенсорные структуры, в которых в значительных количествах накапливается ионизированный кальций.

Высокоактивные НАДФН-диафараза-позитивные рецепторные аппараты компактного типа обнаружены в большом количестве у больных БА в соединительнотканной основе собственной пластинки слизистой оболочки воздухоносных путей (рис. 3 а, б, в) в эпителиальном пласте, где они подвергаются деструкции и отторгаются в просвет бронха совместно с десквамированными эпителиоцитами (рис. 3 г, д), а также, что очень важно, на гладкой мускулатуре мышечной оболочки (рис. 3 е). Последнее обстоятельство является важным потому, что непосредственный контакт сенсорных нервных приборов с гладкомышечными элементами стенки бронха создаёт условия для ускоренной диффузии окиси азота в лейомиоциты и возникновения быстрого контрактильного эффекта, приводящего к бронхоспазму.

Таким образом, данные, полученные в последнее время, позволяют высказать гипотезу о ведущей роли ионов Ca^{2+} в патогенетических механизмах развития БА. Вполне резонно предположить, что процесс накопления ионизированного кальция характерен не только для сенсорных нервных структур, но имеет место во многих или даже во всех клеточных элементах организма. В отношении лимфоцитов периферической крови такие данные имеются [3, 46].

Следует полагать, что увеличение внутрирецепторной (внутриклеточной) концентрации ионов Ca^{2+} при БА связано со структурнохимической несостоятельностью аксолеммы и других клеточных мембран, обусловленной повреждающим действием продуктов, образующихся в процессе воспаления, или же более глубокими нарушениями генетического характера, приводящими к синтезу дефектных мембранных белков, формирующих Ca^{2+} -каналы, с изменёнными структурными и физико-химическими параметрами. Модификации могут быть подвергнуты и белки-рецепторы. Генетические нарушения, в частности чувствительного нейрона, могут быть обусловлены внедрением вирусов (парагриппа и респираторно-синцитиального) в сенсорные нервные приборы воздухоносных путей, ретроградным транспортом их ДНК к телу клетки и встраиванием её в геном [33]. Нельзя исключить проникновения вирусного начала уже на ранних этапах эмбриогенеза через плаценту от матери к плоду со всеми вытекающими отсюда последствиями. Всё сказанное выше носит предположительный характер и требует дополнительных исследований.

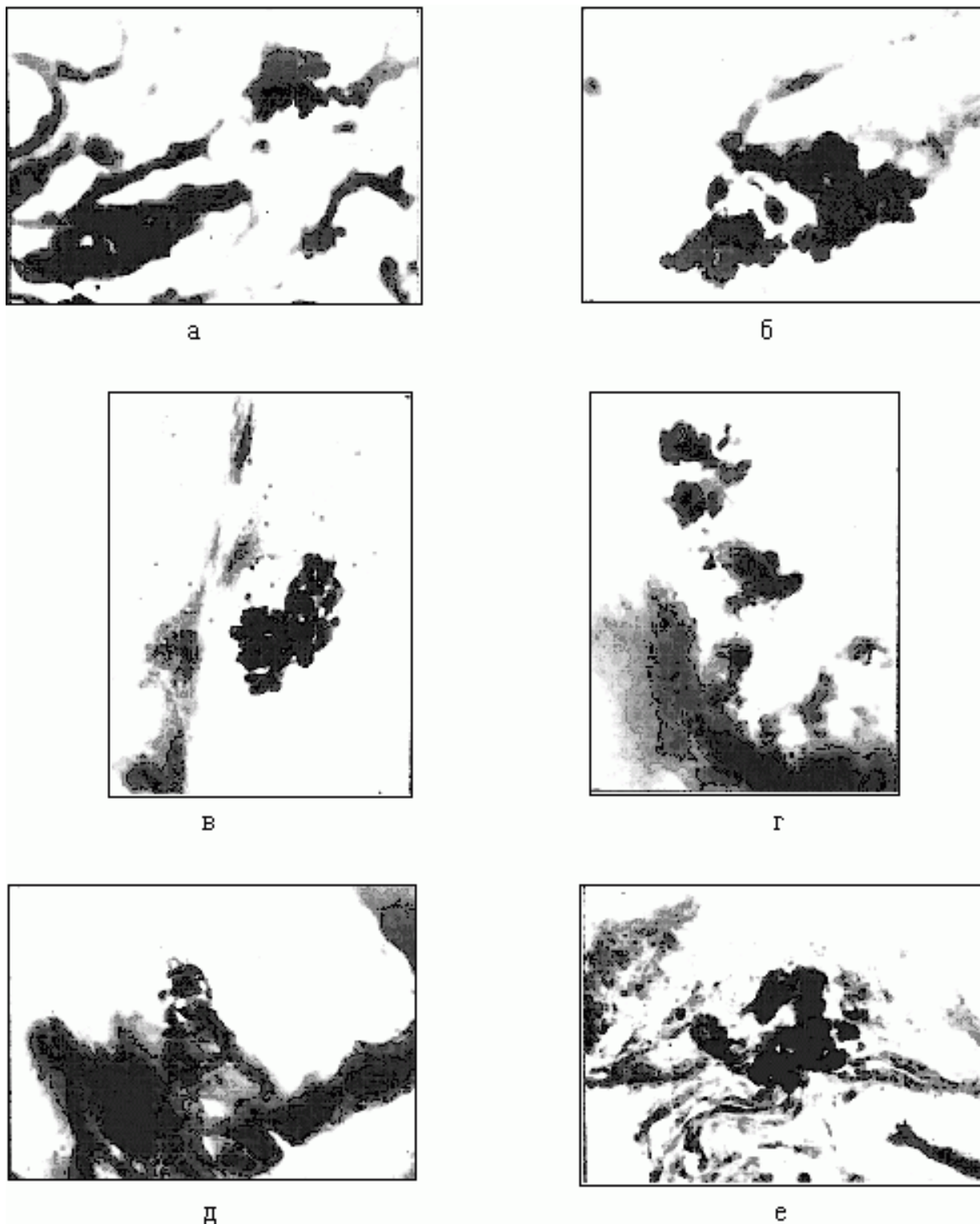


Рис. 3. Резко выраженная активность НАДФН- диафоразы в чувствительных нервных окончаниях слизистой оболочки бронха больного БА (смешанная форма). Биопсийный материал. Гистохимический метод выявления НАДФН- диафоразы по прописям [20] и [65]. Увеличение 90х7.

а, б, в – высокая активность энзима в чувствительных нервных окончаниях компактного типа, локализующихся в интерстиции стенки бронха;

г, д – интенсивная реакция на фермент в сенсорных нервных окончаниях эпителиальной выстилки стенки бронха. Отмечается их деструкция и слущивание вместе с эпителиоцитами в просвет воздухоносного пути.

е – НАДФН-диафораза – позитивный компактный рецепторный прибор на гладкой мускулатуре стенки бронхи.

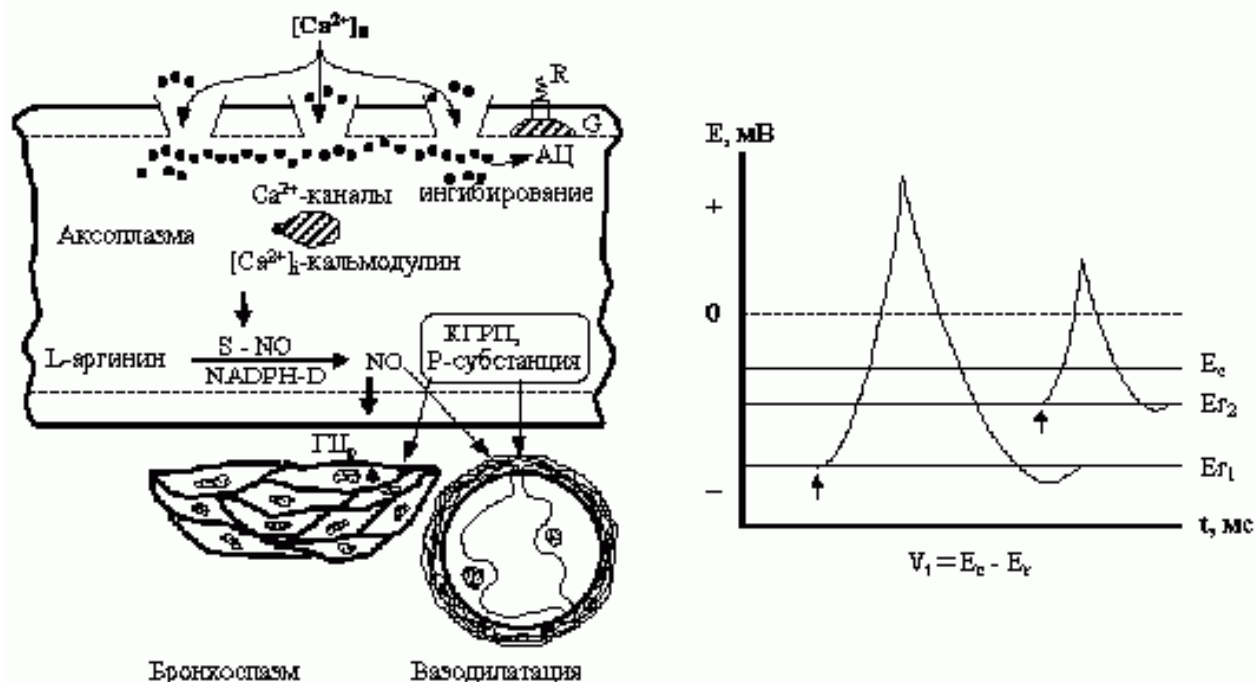


Рис. 4. Нарушение структурно-химической организации мембраны чувствительного нервного окончания, увеличение ее проницаемости для Ca^{2+} , снижение порогового потенциала V_t . Схемы составлены на основании собственных и литературных данных. Объяснение в тексте. E_1 – нормальный мембранный потенциал; E_2 – измененный мембранный потенциал; E_c – критический потенциал; V_t – пороговый потенциал; S-NO – синтаза окиси азота; NO – оксид азота; NADPH-D – НАДФН-диафараза; ГЦ_р – гуанилатциклаза растворимая; АЦ – аденилатциклаза; G – белок-коммуникатор; R – белок-рецептор; КГРП – кальцитонин ген родственный пептид; $[Ca^{2+}]_o$ – наружная концентрация ионов кальция; $[Ca^{2+}]_i$ – внутрирецепторная концентрация ионов кальция. На графике справа стрелками обозначено действие стимула, вызывающего появления спайка.

Накопление ионов Ca^{2+} в нейтроплазме рецепторных приборов слизистой оболочки бронхов у больных БА приводит к целому ряду нежелательных эффектов, следствием которых является необратимый характер патологического процесса, его дальнейшее прогрессирование, формирование «порочного круга». Так, увеличение $[Ca^{2+}]_i$ в диапазоне 10^{-7} – 10^{-3} М сопровождается подавлением активности АЦ, что мы и наблюдаем в сенсорных структурах стенки воздухоносных путей у больных БА. По всей видимости в данном случае Ca^{2+} оказывает прямой ингибирующий эффект, действуя на АЦ изнутри и осуществляя её фосфорилирование с помощью протеинкиназы. При этом, как уже указывалось выше, АЦ сохраняет способность к стимуляции гормонами и другими биологически активными веществами, которые снимают ингибирующее действие, дефосфорилируя фермент. Поскольку ионы Ca^{2+} являются мощными активаторами фосфодиэстеразы, которая выводит из сферы реакции цАМФ, превращая его в АМФ, увеличивается её активность [40].

Резкое усиление активности синтазы окиси азота и стимулирование синтеза NO, оказывающего бронхоконстрикторный и вазодилаторный эффекты, также связано с повышением $[Ca^{2+}]_i$ (рис. 4). Активация S-NO осуществляется комплексом Ca^{2+} -кальмодулин с участием НАДФН-диафаразы [34, 35].

Повышенная проницаемость аксолеммы для ионов Ca^{2+} сопровождается изменением электрических свойств сенсорных нервных окончаний. При этом

трансмембранный потенциал понижается от E_1 в норме до E_2 (частичная деполяризация) и приближается к критическому потенциалу E_c , в результате чего уменьшается пороговый потенциал V_t согласно формуле $V_t = E_c - E_t$, а соответственно увеличивается возбудимость рецепторных приборов, стимулом для которых может служить любой раздражитель с минимальной силой (рис. 4). Более того превалирование входящего Ca^{2+} - и, вероятно, Na^+ -тока над выходящим K^+ -током ($J_{Na} + J_{Ca} \gg J_K$) приводит к авторитмическим колебаниям потенциала действия (ПД), т.е. к появлению залпов распространяющихся ПД в ответ на одиночный стимул [12, 40]. Это важно в двух отношениях. Во-первых, извращается содержание поступающей в ЦНС сенсорной информации из воздухоносных путей, во-вторых, наступает перевозбуждение центральных отделов вегетативной нервной системы (в основном парасимпатических). В этой ситуации следует ожидать неадекватный эффекторный ответ на гладкую мускулатуру бронхов. Залпы импульсов вероятно возникают периодически, поскольку сенсорные приборы обедняются ионами K^+ , выходящими за его пределы в момент возникновения ПД, и требуется время и энергия для того, чтобы вновь закачать K^+ в нейтроплазму. В данной ситуации следует учитывать низкую активность мембранных насосов: Na^+ , K^+ -; Na^+ , Ca^{2+} -; Ca^{2+} -насосов. Подавление активности этих ионных регуляторов обусловлено многими причинами, в том числе увеличением $[Ca^{2+}]_i$ и снижением энергетического обмена, о чём говорилось выше. Тео-

ретически ионы K^+ должны постоянно выходить за пределы нейроплазмы, а их концентрация с наружной стороны мембраны увеличиваться, что может сопровождаться снижением регенераторной способности рецепторных приборов [42].

Увеличение концентрации ионов Ca^{2+} внутри сенсорных нервных окончаний приводит к массивному выбросу за пределы рецепторных приборов веществ нейропептидного характера и их накоплению в окружающих тканях с последующим развитием нежелательных эффектов. Сенсорные нейропептиды обладают разнонаправленным действием [23, 33]. Если субстанция Р, кальцитонин ген родственный пептид и нейрокинин В характеризуются мощным бронхоконстрикторным и вазодилатирующим действием, вызывая асептическое воспаление, то вазоинтестинальный пептид (ВИП) и пептид гистидин-метионин являются не менее сильными бронходилататорами.

Примечательно, что в лёгочной ткани умерших от БА больных, изученной с помощью иммуногистохимических методов, наблюдалась пролиферация нервных волокон, содержащих субстанцию Р. В то же время снижалось количество ВИП-позитивных нервных структур [23]. Дальнейшие исследования показали, что на высоте приступов БА у детей достоверно увеличена концентрация в плазме крови субстанции Р и снижено количество ВИП [23]. В результате же лечения, направленного на ликвидацию нейроаллергического воспаления, отмечалось улучшение состояния больных, сопровождавшееся снижением субстанции Р и повышением ВИП.

Вообще следует обратить внимание на то, что в современной научной литературе резко возросло количество работ, посвящённых химической структуре и функции нейропептидных веществ [9, 45, 51, 54]. По современным представлениям нейропептиды выполняют важнейшую интегрирующую функцию в отношении нервной, эндокринной и иммунной систем [9].

В последнее время полагают, что нейропептиды участвуют в возникновении и поддержании воспалительных реакций, гиперчувствительности дыхательных путей и приступов БА [3, 23, 33, 54]. Основная масса тахикининов сосредоточена без сомнения в афферентных нервных структурах воздухоносных путей и лёгких, поскольку в количественном отношении рецепторные приборы преобладают над эффекторными. Так, соотношение чувствительных и двигательных нервных волокон в п. vagus, являющимся основным нервом, иннервирующим органы дыхательной системы, составляет 9:1 [6]. Однако, если учесть, что дендрит чувствительного нейрона многократно ветвится в органе, формируя систему рецептона и вовлекая в иннервационный процесс значительный его объём, то отмеченное выше соотношение будет на несколько порядков больше. Вот почему структурно-химические нарушения нервного аппарата воздухоносных путей и лёгких (имеются в виду не только рецепторные приборы, но и тела чувствительных нейронов) могут внести существенный, если не основной, вклад в развитие общих и местных патогенетических механизмов бронхообструктивного синдрома при БА. Общие механизмы обусловлены, как уже говорилось выше, передачей искажённой

информации из органов дыхательной системы в вышележащие отделы ЦНС вплоть до гипоталамуса и коры больших полушарий, в ответ на которую на эффекторы воздухоносных путей и лёгких поступает неадекватная команда. Местные патогенетические факторы включают в себя и нарушение функции интраорганной рефлекторной дуги, и взаимодействие внутри рецептона между сенсорными нервными окончаниями по принципу «дендрит-рефлекса» («аксон-рефлекса») [6], а, главное, неконтролируемую секрецию веществ нейропептидной природы, которые могут вызывать бронхоконстрикцию и вазодилатацию, действуя как прямо на гладкомышечные элементы бронхов и кровеносных сосудов, так и опосредованно путём дегрануляции тучных клеток, базофилов, освобождая медиаторы воспаления [33]. Не исключено взаимодействие нейропептидов с иммунокомпетентными клетками. Совершенно очевидно, что местные и общие патогенетические механизмы взаимосвязаны и взаимообусловлены. Они потенцируют друг друга, приводя к ещё большему дисбалансу регулирующих систем организма и прогрессированию заболевания.

Афферентный нейрон представляет собой довольно сложную в структурном и функциональном отношении систему, обладающую как импульсной, так и неимпульсной активностью. «...В ответ на адекватную стимуляцию или раздражение электрическим полем интероцептор высвобождает определённые химические вещества, оказывающие специфическое действие на окружающую ткань. Как сейчас установлено, этими веществами являются преимущественно нейропептиды» [6, с.58]. Эксперименты с деафферентацией органов дыхательной системы показали, что в лёгких, лишённых чувствительного нервного аппарата, развивается нейродистрофический процесс в форме вяло текущей воспалительной реакции, отмечаются процессы дедифференцировки клеточных элементов, а в крови нарастает титр аутоантител [4, 19, 30]. Всё это наводит на мысль, что нейропептиды помимо указанных выше эффектов осуществляют регуляцию устойчивого дифференцированного состояния клеток, тканей и органов [6, 30].

Таким образом, изложенные выше факты свидетельствуют о том, что патологические изменения чувствительного нейрона структурного, биохимического и функционального характера могут привести к тем эффектам, которые объективно имеют место у больных БА. Так ли это на самом деле, покажут дальнейшие исследования. Однако литературные и собственные данные говорят о том, что при БА серьёзно нарушена функция афферентного нейрона на всём его протяжении от рецепторов до тела клетки включительно. Первично ли поражение чувствительного нейрона, или же оно вторично? На этот вопрос пока прямого ответа нет. Вместе с тем сейчас открываются иные, многообещающие подходы для изучения единых этиопатогенетических механизмов БА, базирующиеся на предположении о ключевой роли ионов Ca^{2+} — по крайней мере для афферентного нервного аппарата органов дыхания — в возникновении и развитии бронхообструктивного синдрома. Не исключено распространение этого положения на многие или все клетки и ткани организма.

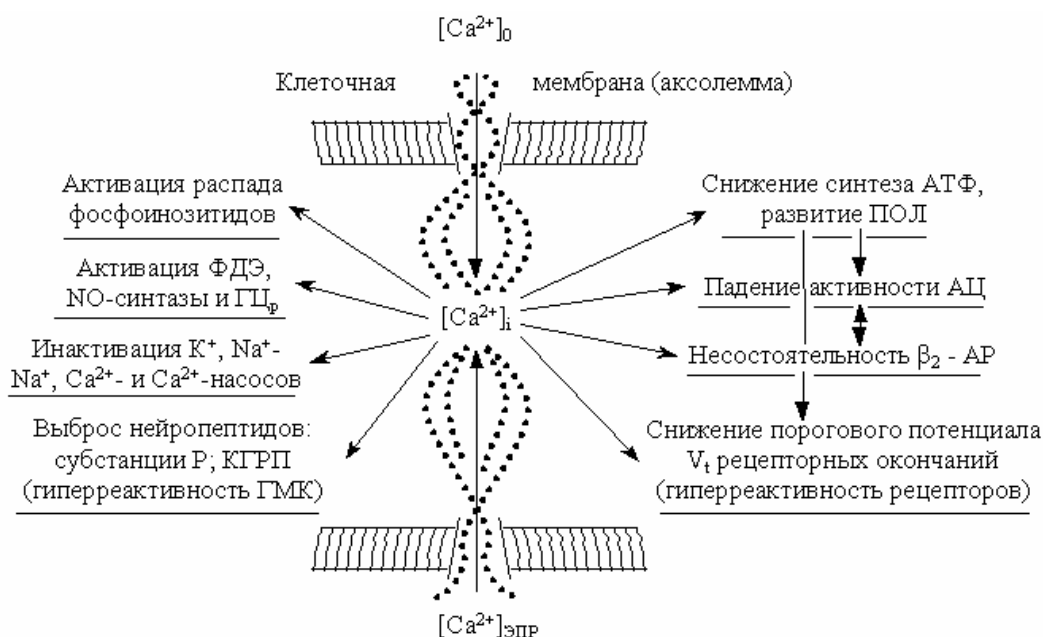


Рис. 5. Эффекты повышения внутрирецепторной концентрации ионов Ca^{2+} . Схема составлена на основании собственных и литературных данных. Объяснение в тексте. ФДЭ – фосфодиэстераза; ГЦᵣ – гуанилатциклаза растворимая; ГМК – гладкомышечная клетка; ПОЛ – перекисное окисление липидов; АЦ – аденилатциклаза; $\beta_2\text{-AP-}\beta_2$ – аданорецепторы; ЭПР – эндоплазматический ретикулум; $[\text{Ca}^{2+}]_0$ – наружная концентрация ионов кальция; $[\text{Ca}^{2+}]_i$ – внутрирецепторная концентрация ионов кальция; $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{ЭПР}}$ – концентрация ионов кальция внутри эндоплазматического ретикулума; КГРП – кальцитонин ген родственный пептид.

Несостоятельность аксолеммы и нейротубул сенсорных приборов, о причинах которой говорилось выше, ведёт к повышению внутрирецепторной концентрации кальция $[\text{Ca}^{2+}]_i$, которая становится гораздо выше нормальных величин 10^{-9} – 10^{-8} М. Это является пусковым механизмом в развитии многих процессов, усугубляющих течение заболевания. В чувствительных нервных окончаниях при высоких значениях $[\text{Ca}^{2+}]_i$, блокируется синтез АТФ, подавляется базальная активность АЦ [16], развивается десенситизация β_2 -адренорецепторов [32, 47], активируются фосфодиэстераза, S-NO, ГЦᵣ, под действием фосфолипазы С усиливается распад фосфоинозитидов с образованием медиаторов воспаления (лейкотриенов, простагландинов), способствующих дальнейшему поступлению ионов Ca^{2+} в нейроплазму [34, 35], стимулируются процессы ПОЛ, инактивируются мембранные насосы [3, 33], снижается пороговый потенциал рецепторных приборов (гиперреактивность рецепторов) и создаются условия для авторитмических колебаний ПД [12, 42], возникает гиперреактивность гладкомышечных клеток воздухоносных путей в результате повышения чувствительности их холинорецепторов к ацетилхолину (АХ) [3, 33], происходит мощный выброс сенсорных нейропептидов – субстанции Р, кальцитонин ген родственного пептида, нейрокина В (рис. 5).

Мы отдаём себе отчёт в том, что высказанная нами концепция носит не доказательный, а скорее предположительный характер, ставит много дополнительных вопросов и нуждается в дальнейшей всесторонней проработке. Вместе с тем полагаем, что

любая гипотеза, позволяющая пролить маломальский свет на этиопатогенетические механизмы БА – этого тяжелейшего страдания человека – имеет право на существование до тех пор, пока она или будет доказана или же отброшена в силу своей несостоятельности.

Исследование афферентного нервного аппарата органов дыхательной системы при БА имеет, на наш взгляд, отчётливую перспективу в связи с нерешённостью до сих пор целого ряда фундаментальных вопросов. Так, совершенно не изучена структурно-функциональная организация рецепторных приборов лёгких при БА, а также самих нейроцитов, залегающих в нижних узлах блуждающих и языкоглоточных нервов. Отсутствуют данные об изменениях при БА в ЦНС (в спинном и продолговатом мозге, гипоталамусе). Фрагментарны сведения о нарушении структуры и функции каротидных гломусов при БА [21, 28]. Недостаточно изучены пути энергетического обмена сенсорного нейрона – анаэробный гликолиз, пентозофосфатный шунт. До сих пор не закончено исследование АЦ- и ГЦ-систем, состояния ионрегулирующих мембранных насосов и различного рода Ca^{2+} -каналов. Перечень фундаментальных вопросов, подлежащих изучению на клиническом и, что не менее важно, на экспериментальном уровнях, можно было бы продолжить. Однако уже сейчас ясно, что афферентный нейрон во всей своей совокупности играет далеко не последнюю роль в развитии этиопатогенетических механизмов БА, внося свой существенный, если не главный, вклад в формирование и прогрессирование бронхообструктивного синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бреслав И.С., Глебовский В.Д. Регуляция дыхания.- Л.: Наука, 1981.- 280 с.
2. Вайсфельд И.Л., Кассиль Г.Н. Гистамин в биохимии и физиологии.- М.: Наука, 1981.- 277 с.
3. Вельтищев Ю.Е., Святкина О.Б. Атопическая аллергия у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.- 1995.- Т.40, №1.- С. 4-10.
4. Волкова О.В. Нейродистрофический процесс.- М.: Медицина, 1978.- 256 с.
5. Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н. Функциональная биохимия синапсов.- М.: Медицина, 1978.- 328 с.
6. Гнетов А.В., Ноздрачев А.Д., Степанова Т.П. Эфферентные функции сенсорных терминалей вегетативной периферии // Физиол. журнал.- 1992.- Т.78, №12.- С. 58-63.
7. Дубынин В.А., Савельева К.В., Каменский А.А. L-аргинин, его функциональный антагонист N-нитро-L-аргинин и их поведенческие эффекты // Успехи физиол. наук.- 1994.- Т.25, №1.- С. 129.
8. Нарушение минерального метаболизма на различных этапах развития бронхиальной астмы /А.В.Емельянов, М.А.Петрова, О.В.Лаврова и др. // Тер. архив.- 1995.- №8.- С. 45.
9. Замятин А.А. Общие функциональные особенности эндогенных регуляторных олигопептидов // Физиол. журнал.- 1992.- Т.78, №9.- С. 39-51.
10. Зуга М.В. Нитроксидсинтаза лёгких и значение NO-ергического механизма в регуляции проходимости бронхов: Автореф. дис...канд.мед.наук.- Владивосток, 1996.
11. Зуга М.В., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. НАДФН-диафараза в эпителии бронхов // Морфология.- 1996.- Т.109, №2.- С. 54.
12. Ильинский О.Б. Физиология сенсорных систем. Физиология механорецепторов.- Ч.3.- Л.: Наука, 1975.- 559 с.
13. Каганов С.Ю. Решённые и нерешённые проблемы аллергических болезней лёгких у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии.- 1995.- Т.40, №1.- С. 11-16.
14. 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.
15. Кириченко В.И. Концепция рецептона в свете новых методических достижений нейроморфологической науки // Бюл. физиол. и патол. дыхания.- 1999.- Вып. 3.- С. 67-83.
16. Кириченко В.И., Кириченко Е.Ф. Структурно-гистохимическая характеристика афферентного нервного аппарата слизистой оболочки бронхов при бронхиальной астме // Материалы конф. «Проблемы пульмонологии», 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.
17. Кириченко В.И., Луценко М.Т. Новые методы исследования в нейроморфологии // Бюл. физиол. и патол. дыхания.- 1998.- Вып. 1.- С. 35-45.
18. 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.
19. Коган Э.М., Островерхов Г.Е. Нервные дистрофии лёгких.- М.: Медицина, 1971.- 320 с.
20. Коржевский Д.Э. Определение активности НАДФН-диафаразы в головном мозге крыс после фиксации разной длительности // Морфология.- 1996.- Т.109, №3.- С. 76-77.
21. Лапин С.К. и др. Морфологическое исследование лёгких, симпатических ганглиев и легочных ветвей блуждающего нерва, удалённых во время операции у больных БА / Некоторые аспекты хирургического лечения бронхиальной астмы. М.: 1982.- С.43-46.
22. Лашков В.Ф. Иннервация органов дыхания.- М.: Медгиз, 1963.- 250 с.
23. Лев Н.С. Клинико-патогенетическое значение нейропептидов при бронхиальной астме у детей: Автореф. дис...канд.мед.наук.- М., 1994.- 19 с.
24. Луценко М.Т. Состояние здоровья населения Дальневосточного региона и факторы, его определяющие // Бюл. физиол. и патол. дыхания.- 1998.- Вып. 1.- С. 4-14.
25. Луценко М.Т., Бабцев Б.Е. Этиопатогенетические аспекты бронхиальной астмы в Дальневосточном регионе // Бюл. физиол. и патол. дыхания.- 1999.- Вып. 4.- С. 6-11.
26. Луценко М.Т., Гладуш Л.П. Состояние здоровья населения Дальневосточного региона.- Благовещенск, 2000.- 136 с.
27. Марков Х.М. Окись азота в физиологии и патологии почек // Вестник РАМН.- 1996.- №7.- С. 73-78.
28. Мешалкин Е.Н., Альперин Л.Я. Различные методы денервации лёгких в хирургии бронхиальной астмы.- Ташкент: Медицина, 1978.- 199 с.
29. Мотавкин П.А., Зуга М.В. Окись азота в регуляции легочных функций // Морфология.- 1998.- Т.114, №5.- С. 99-111.
30. Никифоров А.Ф. Афферентный нейрон и нейродистрофические процессы.- М.: Медицина, 1973.- 192 с.
31. Орлов С.Н., Баранова И.А., Покудин Н.И. Гладкомышечные клетки: внутриклеточные системы сигнализации и патология лёгких // Бронхиальная астма / Под ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина.- Т.1.- М.: Агар, 1997.- С. 52-67.
32. Показатели мукоцилиарного клиренса и состояния β -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.
33. Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В. Аллергические заболевания.- М.: Медицина, 1991.- 368 с.
34. 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.

35. Реутов В.П., Каюшин Л.П., Сорокина Е.Г. Физиологическая роль цикла окиси азота в организме человека и животных // Физиол. человека.- 1994.- Т.20, №3.- С. 165-174.
36. Рыжавский Б.Я. Активность аденилатциклазы в надпочечниках эмбриона человека // Проблемы эндокринологии.- 1979.- №1.- С. 28-30.
37. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов.- СПб: Мед. инф. агентство, 1993.- 333 с.
38. Федосеев Г.Б., Хлопотова Г.П. Бронхиальная астма.- М.: Медицина, 1988.- 272 с.
39. Федосеев Г.Б., Емельянов А.В., Нескромный А.Г. и др. Роль ионов магния и кальция в патогенезе бронхиальной астмы // Клин. медицина.- 1994.- Т.72, №5.- С. 47-51.
40. Фёдоров Н.А. Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов.- М.: Медицина, 1979.- 184 с.
41. Феофилов Г.Л., Мельников В.М. Новые подходы в хирургическом лечении бронхиальной астмы // Гр. хир.- 1996.- №1.- С. 54-57.
42. Ходоров Б.И. Общая физиология возбудимых мембран: Руководство по физиологии.- М.: Наука, 1975.- 560 с.
43. 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.
44. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма.- М.: Медицина, 1985.- 160 с.
45. Чучалин А.Г. Хронические обструктивные болезни лёгких.- М.: ЗАО Изд. Бином; СПб.: Невский Диалект, 1998.- 512 с.
46. Чучалин А.Г., Баранова И.А. Функциональное состояние кальцийрегулирующей системы у больных БА и его коррекция кальцитонином // Бронхиальная астма / Под ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина.- Т.1.- М.: Агар, 1997.- С. 68-81.
47. Шмушкович Б.И. Бета-адренергическая рецепция у больных бронхиальной астмой. Механизмы десенситизации // Бронхиальная астма / Под ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина.- Т.1.- М.: Агар, 1997.- С. 118-134.
48. Colocalization of nitric oxide synthasa and NADPH-diaphorase in rat adrenal gland / M.Afework, A.Tomlinson, A.Belai, G.Burnstock // Neuro Report.- 1992.- Vol.3, №10.- P. 893-896.
49. Alagarsamy S., Lionart G., Johnson K.M. The role of P-type calcium channels in the depolarisation – induced activation of nitric oxide synthase in frontal cortex // J. Neurochem.- 1994.- Vol.62, №1.- P. 400-403.
50. Barnes P.J. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma // J. Allergy.- 1989.- Vol.83, №6.- P. 1013-1026.
51. Barnes P.J. Neuropeptides and asthma // Amer.Rev.Respir.Dis.- 1991.- Vol.143, pt.2.- P. 28-32.
52. Barnes P.J. Neural mechanisms in asthma // Br. Med. Bull.- 1992.- Vol.48, №1.- P. 149-168.
53. Barnes P.J., Liew F.Y. Nitric oxide and asthmatic inflammation // Immunol. Today.- 1995.- Vol.16, №3.- P. 128-130.
54. Bennett M.R. Nitric oxide release and long term potentiation at synapses in autonomic ganglion // Gen. Pharmacol.- 1994.- Vol. 25, №8.- P. 1541-1551.
55. Green T., Docray G.J. Characterization of the peptidergic afferent innervation of the stomach in the rat mouth and guinea – pig // Neuroscience.- 1988.- Vol.25, №1.- P. 181-193.
56. Grozdanovic Z., Baumgarten H.G., Brüning G. Histochemistry of NADPH-diaphorase a marker for neuronal nitric oxide synthase, in the peripheral autonomic nervous system of the mouse // Neuroscience.- 1992.- Vol.48, №1.- P. 225-235.
57. Hassall C.J.S., Saffrey M.J., Burnstock G. Expression of NADPH-diaphorase activity by guinea-pig paratracheal neurones // Neuro Report.- 1993.- Vol.4, №1.- P. 49-52.
58. Hofmann F., Biel M., Flockerzi V. Molecular basis for Ca^{2+} channel diversity // Ann. Rev. Neurosci.- 1994.- Vol.17.- P. 399-418.
59. Hope B.T., Vincent S.R. Histochemical characterization of neuronal NADPH-diaphorase // J. Histochem and Cytochem.- 1989.- Vol.37, №5.- P. 653-661.
60. Khalil Z., Helme R.D. The quantitative contribution of nitric oxide and sensory nerves to bradykinin-induced inflammation in rat skin microvasculature // Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol.- 1992.- Vol.23, №1.- P. 32.
61. Krauhs J.M. Morphology of Presumptive Slowly Adapting Receptors in Dog Trachea // Anatomical record.- 1984.- Vol.210, №1.- P. 73-85.
62. Lievelyn-Smit I.S., Song A.M., Costa M. et al. Ultrastructural localization of nitric oxide synthase immunoreactivity in guinea-pig enteric neurons // Brain Res.- 1992.- Vol.577.- P. 337-342.
63. Loesberg C., Stelt M., Mooyman G.J. et al. β -adrenergic binding sites and membran fluidity of guinea pig lymphocytes // Agents Actions.- 1989.- Vol.26, №1-2.- P.55-56.
64. 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.
65. Nakos G., Gossrau R. When NADPH-diaphorase (NADPH d) works in the presence of formaldehyde, the enzyme appears to visualize selectively cells with constitutive nitric oxide synthase (NOS) // Acta histochem.- 1994.- Vol.96, №3.- P. 335-343.
66. Newman S.L., He J., Andrew H. Role of airway smooth muscle in asthma: possible relation to the neuro-endocrine system // Anat. Rec.- 1993.- Vol.236, №1.- P. 152-168.
67. Springall D.R., Buttery L.D.K., Hislop A. et al. Nitric oxide synthase immunoreactive nerves in developing pig ling: [Pap] Neuropeptides: Funct and Pharmacol. 3 rd Meet Eur. Neuropeptide Club, Cambridge, 5-7 Apr., 1993 // Neuropeptides.- 1993.- Vol.24, №7.- P. 192-193.
68. Tracey W.R., Xue C., Klinghofer V. et al. Immunohistochemical detection of inducible NO synthase in human Lung // Amer.J.Physiol.- 1994.- Vol.266, №6, pt.1.- P. L722-L727.
69. Yu Wan-Hua Amy Nitric oxide synthase in motor neurons after axotomy // J. Histochem. and Cetochem.- 1994.- Vol.42, №4.- P. 451-457.