ОГЛЯДИ

УДК: 612.821+616.89]:612.6.03

О.М. РАДЧЕНКО

ДІЯЛЬНІСТЬ АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В РЕГУЛЯЦІЇ ТОНУСУ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ В НОРМІ ТА ПАТОЛОГІЇ (огляд літератури)

Вегетативная нервная система поддерживает гомеостаз, регулирует нервно-соматические воздействия и функцию эндокринных желез. Контроль автономной нервной системы над дыхательными путями не подлежит сомнению, хотя механизмы такого влияния все еще не изучены. В обзоре рассматриваются механизмы бронхоконстрикции и бронходилатации под действием симпатического, парасимпатического и неадренергически-холинергического звеньев вегетативной нервной системы.

* * *

Вегетативна нервова система відіграє важливу фізіологічну роль в організмі: підтримує гомеостаз, забезпечує фізіологічну та психічну діяльність, регулює нервово-соматичні взаємодії та функцію ендокринної системи [1,4,2]. Контроль автономної нервової системи над дихальними шляхами не підлягає сумніву, однак, на жаль, дотепер достатньо не вивчений [5,26,28,16,27]. Автономні нерви в більшості ссавців регулюють як констрикцію, так і релаксацію гладеньких м'язів дихальних шляхів. Описано, що контроль процесу дихання з боку нервової системи відбувається за участю трьох підсистем: адренергічної-симпатичної, холінергічної-парасимпатичної та неадренергічно-нехолінергічної (NANC–системи) [30,24].

Холінергічні парасимпатичні нерви збільшують констрикцію просвіту бронхіального дерева в нормі [25,16] як рефлекторну відповідь на вдихання повітря [21]. Преганглiонарні волокна з стовбура мозку передають сигнали нейронам парасимпатичних гангліїв, розташованих у стінці бронхів [9]. Сигнали парасимпатичних гангліїв збільшують тонус гладеньких м'язів, збільшують секрецію бронхіальних залоз та діаметр кровоносних судин [26]. Крім того, холінергічні вагусні волокна регулюють імунну та запальну відповідь у дихальних шляхах [23,25]. Кінцевими точками впливу парасимпатичної нервової системи на органи дихання є мускаринові рецептори, які у людини розташовані на гладеньких м'язах дихальних шляхів незалежно від рівня з незначним переважанням у великих бронхах, а також на клітинах епітелію, підслизових залозах. Мускаринові рецептори, які забезпечують бронхоконстрикцію в людини та тварин, належать до M_3-підтипу, тоді як секреція слизу регулюється M_1- та M_3 підтипами. Тому стимуляція парасимпатичної ланки викликає підвищення продукції слизу [5]. M_1 підтип рецепторів розташований переважно у парасимпатичних гангліях. Існують M_2 авторецептори, розташовані у холінергічних нервах, які є механізмом зворотного зв'язку та обмежують вагусну бронхоконстрикцію [8,16].

Дві інші підсистеми - адренергічні симпатичні та нехолінергічні парасимпатичні нерви - відповідають за релаксацію просвіту дихальних шляхів. Симпатична адренергічна іннервація безпосередньо гладеньких м'язів людини є незначною та не відіграє ролі в регуляції калібру дихальних шляхів. Більш вагоме значення має симпатична іннервація інших структур. Адренергічна стимуляція зменшує бронхоконстрикцію, викликану блукаючим нервом шляхом пресинаптичного гальмування вивільнення ацетилхоліну [5]. Кінцевими точками впливу адренергічної симпатичної нервової системи є три типи адренорецепторів, які у дихальній системі відносяться переважно до β_2 підтипу та розташовані у клітинах гладеньких м'язів бронхів, епітелії, гладеньких м'язах судин, підслизових залозах [11,8,17]. Причому щільність β_2-адренорецепторів на клітинах гладеньких м'язів бронхів не змінюється залежно від рівня дихальних шляхів і є досить стабільною [8]. β_1-адренорецептори в легенях розташовані у залозах та альвеолах, тому їх активність не впливає на гладенькі м'язи [11], а секреція слизу у просвіт підвищується [5]. Симпатична нервова система також приймає участь у регуляції тонусу судинної сітки трахеї та бронхів, викликає вазоконстрикцію та зменшення кровонаповнення легенів.

Нехолінергічно-неадренергічна ланка вегетативної нервової системи іннервує як дихальні гладенькі м'язи, забезпечуючи домінантний контроль калібру дихальних шляхів, так і залози та судини дихального тракту [5,30,24], однак точна роль цієї ланки дотепер не встановлена [22]. Вважається, що підвищений тонус гладеньких м'язів повітроносних шляхів пов'язаний, передусім,

з впливом не медіатора парасимпатичної ланки ацетилхоліну, а інших численних бронхоконстрикторних речовин, які і є медіаторами нехолінергічно-неадренергічної ланки вегетативної нервової системи. Ця ланка називається ще нейроендокринною, або пептидергічною нервовою системою, оскільки медіаторами її виступають біологічно активні нейропептиди [5]. Нехолінергічно-неадренергічна ланка вегетативної нервової системи здійснює як активізацію, так і пригнічувальну дію. Ймовірно, ця система обмежує як адренергічну релаксацію, так і холінергічну констрикцію від надміру. Постгангліонарні нехолінергічні парасимпатичні нерви анатомічно та фізіологічно різняться від холінергічних парасимпатичних волокон, вони мають релаксуючу дію на дихальні гладенькі м'язи [13], тим самим обмежують діяльність холінергічної ланки. Медіаторами нехолінергічних стимулювальних волокон виступають поліпептид субстанція Р, кальцитонін, тахікініни, оксид азоту. Неадренергічні структури обмежують симпатичну релаксацію, до їх медіаторів відносяться вазоактивний інтестинальний поліпептид, пептид гістидин, метіонін [30].

Ймовірно, що гіперреактивність бронхів пов'язана саме з порушенням контролю автономної нервової системи [28] - „дизавтономія" за M. Kaliner et al. [6], що включає значну бронхіальну гіперчутливість до холінергічних та нехолінергічно-неадренергічних бронхоконстрикторів та зменшену чутливість до адренергічних та нехолінергічно-неадренергічних бронходилятаторів [14]. Тобто, неможливо вказати на одне конкретне порушення функції вегетативної нервової системи у патогенезі бронхообструктивного синдрому. Дуже важливе значення відводиться власне парасимпатичному (вагусному) компоненту автономної нервової системи [24], оскільки парасимпатична підсистема збільшує не тільки тонус гладеньких м'язів, але і секрецію бронхіальних залоз та діаметр кровоносних судин [26], що, власне, і лежить в основі бронхоспазму та бронхоконстрикції та забезпечує зворотний контроль над тонусом [23]. У хворих на бронхіальну астму та хронічні обструктивні хвороби легень виявляється надлишкова парасимпатична бронхоконстрикція, яка зумовлює гіперреактивність до холодного повітря, пришвидшеного дихання, фізичного навантаження, вдихання деяких подразників [24]. Парасимпатична активація може здійснюватись шляхом збільшення вивільнення ацетилхоліну з нервових закінчень або підвищення активності постгангліонарних мускаринових рецепторів [24], що і становить механізм дії холінолітичних препаратів [7], які включені до загальновизнаних схем лікування бронхіальної астми [20]. Крім того, дизрегуляція вагусної нервової системи приводить до підвищення чутливості кашльового рефлексу, внаслідок чого кашель стає непродуктивним та надмірним [12,29,15]. Важливе значення у розвитку бронхоспастичного синдрому мають імунна та запальна відповідь у дихальних шляхах, які також регулюються холінергічними вагусними волокнами [23,25]. Крім того, холінергічна іннервація зумовлює дуже тісний зв'язок патологічної гіперреактивності бронхів з серцевою гіперреактивністю [28,24], однак конкретні механізми такого зв'язку вимагають подальшого вивчення. Розпізнавання астмогенів відбувається спеціалізованими імунними клітинами, дендритними клітинами та макрофагами дихальних шляхів, що приводить до вивільнення прозапальних молекулярних сигналів, які передаються не тільки в межах імунної системи, але і активують чутливі сенсорні шляхи передачі інформації у центральну нервову систему - розпочинається зворотний шлях до нервової системи за участю парасимпатичної ланки [23]. Саме еферентні вагусні волокна вважаються імуно-мозковим патофізіологічним шляхом [25], тому надмірна активація їх прозапальними молекулярними сигналами імунної системи може посилювати бронхоконстикцію [10].

У хворих з бронхообструктивним синдромом виявляється зменшення чутливості до адренергічних дилятаторів [14]. Причому у симпатичній ланці нервової системи таких пацієнтів також виявлено певну диспропорцію: у хворих на бронхіальну астму зафіксовані гіперреактивність α-адренорецепторів протилежний стан - гіпореактивність - β-адренергічних рецепторів [6]. Така активація α-адренорецепторів може також зумовлювати кардіологічні ефекти вегетативної нервової системи, зокрема, тахікардію, при застосування адреностимуляторів.

Значення дисфункції нехолінергічно-неадренергічної ланки нервової системи для патогенезу бронхіальної астми та хронічних бронхообструктивних хвороб легенів остаточно ще не встановлено [30]. Ймовірно, мають місце як зменшення пригнічувальних, так і збільшення активаційних механізмів.

Отже, спрощеною основою механізму розвитку гіперреактивності бронхіального дерева можна було би вважати активацію парасимпатичної нервової системи на фоні пригнічення симпатичної іннервації.

Однак дані літератури не так однозначні, деякі клінічні дослідження виявили навпаки - зменшення парасимпатичної активності та зсув вегетативної регуляції у бік симпатичної

активності [3,19], що, можливо, відображує дизбаланс роботи адренорецепторів та вимагає подальшого вивчення.

Вивчення механізмів іннервації дихальних шляхів відкриває нові перспективи для лікування бронхообструктивних хвороб з впливом на різні точки контролю процесу дихання з боку автономної нервової системи [22,17,27]. Кожен із синапсів адренергічної, холенергічної та неадренергічно-нехолінергічної підвистем є потенційним місцем для можливих терапевтичних втручань, в тому числі бальнеотерапевтичних. Такі потенційні мішені включають опіоїдні рецептори, ГАБА-ергічний та серотонінергічний контроль у центральних нейронах, блокаду тахікініну та глютамат-рецепторів [26,22]. Дихальні нейромедіатори - поліпептиди тахікінін, кальцитонін-ген-регулювальний пептид, нейротрофіни або опіоїди, вазоактивний інтерстинальний поліпептид - є можливими засобами лікування хвороб органів дихання у майбутньому [18].

O.M. RADCHENKO

AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM ACTIVITY IN REGULATION OF RESPIRATORY TRACT TONUS IN NORM AND PATHOLOGY (review of literature)

Autonomic nervous system keeps homeostasis, regulates nervous-somatic interactions and endocrine glands function. Autonomic nervous system control of the respiratory tract is well known, but mechanisms of it are not well described. The mechanisms of bronchoconstriction and bronchodilation under sympathetic, parasympathetic and noncholinergic-nonadrenergic parts of vegetative nervous system are shown in this article.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вейн А.М. Вегетативные расстройства, клиника, диагностика, лечение. – М., Медицина. – 1998. – 740 с.
2. Колосова Т., Головченко Ю. Використання комбінованого препарату фезам у комплексному лікуванні пацієнтів з вегетативно-судинною дистонією //Ліки України. – 2005. - № 12. – С. 46 – 49.
3. Крахмалова Е.О., Курбарова Е.С. Оценка состояния вегетативной нервной системы у больных с вторичной легочной гипертензией методом вариабельности сердечного ритма // Сучасна медична наука обличчям до терапевтичної практики: Матеріали науково-практичної конференції. – Харків, 2005. - С. 87.
4. Пухлик С.М. Принципы диагностики и клинические особенности вегетативних нарушений у больных аллергическим ринитом /Імунологія і алергологія. – 1998. - № 1. – С. 126 – 131.
5. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов / Санкт-Петербург, 1995. - 333 с.
6. Autonomic nervous system abnormaliyies and allergy / Kaliner M., Shelhamer J.H., Davis P.B. et al. // Ann Intern Med. – 1982. – V. 96. – P. 349 – 357.
7. A randomized controlled comparison of tiotropium nd tiotropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group / van Noord J.A., Bantjie T.A., Eland M.E. et al. // Thorax. – 2000. – V. 55, N 4. – P. 289 – 294.
8. Barnes P.J. Distrbution of receptor targets in the lung // Proc Am Thorac Soc. – 2004. – V. 1. – P. 345 – 351.
9. Belmonte K.E. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease // Proc Am Thorac Soc. – 2005. – V.2, N 4. – P. 297 – 304.
10. Carr M.J., Undem B.J. Pharmacology of vagal afferent nerve activity in guinea pig airways // Pulm Pharmacol Ther. – 2003. – V. 16. – P. 45 – 52.
11. Carstairs J.R., Nimmo A.J., Barnes P.J. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung // Am Rev Respir Dis. – 1985. – V. 132, N 3. – P. 541 – 547.
12. Canning B.J. Interactions between vagal afferent nerve subtypes mediating cough // Pulm Pharmacol Ther. – 2002. – V. 15. – P. 187 – 192.
13. Canning B.J. Reflex regulation of airway smooth muscle tone // J Appl Physiol. – 2006. – V. 101, N 3. – P. 971 – 985.
14. Canning B.J., Fisher A. Neural regulation of airway smooth muscle tone // Respir. Physiol. – 2001. – V. 125, N 1-2. – P. 113 – 127.
15. Canning B.J., Mori N., Mazzone S.B. Vagal afferent nerves regulating the cough reflex // Respir Physiol Neorobiol. – 2006. – V. 152, N 3. – P. 223 – 242.
16. Dehkordi O., Ke P., Balan K.V., Haxhiu M.A. Airway-related vagal preganglionic neurons express multiple nicotinic acetulcholine receptor subunits // Auton Neurosci. – 2006. – V. 128, N 1-2. – P. 53 – 63.
17. Giembycz M.A., Newton R. Beyond the dogma: novel beta2-adrenoceptor signaling in the airways // Eyr Respir J. – 2006. – V. 27, N 6. – P. 1286 – 1306.
18. Groneberg D.A., Rabe K.F., Fisher A. Novel concepts of neuropeptide-based therapy: vasoactive intestinal polypeptide and its receptors // Eur J Pharmacol. – 2006. – V. 533, N 1-3. – P. 182-194.
19. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension / Velez-Roa S., Ciarka A., Najem B. et al. // Circulation. – 2004. – V. 110, N 7. – P. 1308 – 1312.
20. International Consensus Report on the diagnosis and treatment of asthma. National Heart Lung and Blood Institutes, National Institutes of Health // Eur. Respir. J. – 1992. - V. 5. – P. 601 – 647.
21. Kesler B.S., Canning B.J. Regulation of baseline cholinergic tone in guinea-pig airway smooth muscle // J Physiol. – 1999. – V. 519. – P. 843 – 855.
22. Lee M.G., Weinreich D., Undem B.J. Effect of olvanil on vagal C-fiber subtypes in guinea pig lung // Br J Pharmacol. – 2005. – V. 146, N 4. – P. 596 – 603.
23. Lee L.Y., Kwong K., Lin Y.S., Gu Q. Hypersensitivity of bronchopulmonary C-fibers induced by airway mucosal inflammation: cellular mechanisms // Pulm Pharmacol Ther. – 2002. – V. 15. – P. 199 – 204.
24. Lewis M.J., Short A.L., Lewis K.E. Autonomic nervous system control of the cardiovascular and respiratory systems in asthma // Respir Med. – 2006. – V. 10. – P. 1688 – 1705.

25. Lutz W. Sulkowski W.J. Vagus nerve participates in regulation of the airways: inflammatory response and hyperreactuvity induced by occupational asthmogens // Int J Med Environ Health. – 2004. – V. 17, N 4. – P. 417 – 431.
26. Mazzone S.B., Canning B.J. Central nervous system control of the airways: pharmacological implications //Curr Opin Pharmacol. – 2002. – V. 2, N 3. – P. 220 – 228.
27. Oliver B/G/, Black J.L. Airway smooth muscle and asthma //Allergol Int. – 2006. – V. 55, N 3. – P. 215 – 223.
28. Pishon A., de Bisschop C., Diaz V., Denjean A. Parasympathetic airway response and heart rate veriability before and at the end of methacholine challenge // Chest. – 2005. – V. 127, N 1. – P. 23 – 29.
29. Undem B.J., Kollarik M. The role of vagal afferent nerves in chronic obstructive pulmonary disease // Proc Am Thorac Soc. – 2005. – V. 2, N 4. – P. 355 – 360.
30. Wessler I.K., Kirpatrick C.J. The non-neuronal cholinergic system: an emerging drug target in the airways // Pulm Pharmacol Ther. – 2001. – V. 14. – P. 432 – 434.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОН України

Дата поступлення: 12.02.2007 р.