

На правах рукописи

Блажевич

Любовь Евгеньевна

**РОЛЬ ТУЧНЫХ КЛЕТОК И НЕЙРОНОВ ИНТРАМУРАЛЬНЫХ
ГАНГЛИЕВ В СОКРАЩЕНИИ ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ ТРАХЕИ
И БРОНХОВ КРЫСЫ**

Специальность 03.03.01 – Физиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата

биологических наук

Петрозаводск – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Петрозаводский государственный университет

Научный руководитель: кандидат биологических наук, доцент
Кирилина Валентина Михайловна

Официальные оппоненты: **Александров Вячеслав Георгиевич,**
доктор биологических наук, профессор,
ФГБОУ ВО «Российский
государственный педагогический университет
имени А. И. Герцена», факультет биологии,
кафедра анатомии и физиологии человека и
животных, зам.декана факультета биологии по
учебной работе
Лебедева Елена Сергеевна,
кандидат биологических наук, НИИ пульмонологии
научно-клинического исследовательского центра
ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени
И. П. Павлова», лаборатория экспериментальной
пульмонологии и патоморфологии, заведующая
лабораторией

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», г. Санкт-Петербург.

Защита состоится «__» _____ 2016 г. в ____ часов на заседании Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 002.020.01 при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН по адресу: 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6) и на сайте института <http://www.infran.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук

Н.Э. Ордян

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В организме человека и животных существуют системы, которые являются индикаторами экологической обстановки. Такими индикаторами являются тучные клетки (ТК) и С-волокна – компоненты иммунной и автономной нервной систем, которые ответственны за реакции, отвечающие на влияние факторов внешней среды.

В условиях современной экологической обстановки все большее количество людей подвержено влиянию негативных внешних компонентов, способных привести к нарушению функции дыхания. Такие заболевания как бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких во многом связаны с воздействием негативных факторов среды на респираторный тракт, с последующим развитием повышенной чувствительности афферентных нервных окончаний (Александрова Н. П., 2004; Варламова Н.Г., Рогачевская О.В., Бойко Е.Р., 2014) или развитием сенсбилизации организма. Сенсбилизация сопровождается дегрануляцией ТК с выбросом их медиаторов, оказывающих мультинаправленное действие на окружающие ткани.

Важнейшим медиатором тучных клеток является гистамин, оказывающий влияние на локализованные здесь нервные структуры (афферентные нервы – С-волокна и стреч-рецепторы, эфферентные нервы), эпителий, гладкую мышцу и сами тучные клетки. Введение в препараты экзогенного гистамина приводит к его взаимодействию с Н1, Н2, Н3-рецепторами гистамина, стреч-рецепторов, С-волокон, ТК (Крюкова Е.Н. и др., 2001; Кузубова Н.А. и др., 2013; Müller T, 2006). Однако механизмы воздействия гистамина, выделяемого тучными клетками, в условиях умеренного воздействия внешних факторов, на сегодняшний день являются малоизученными, что и обусловило проведение наших исследований. Так же не обнаружено сведений об эффекте аденозина и капсаицина на фоне блокады Н1, Н2-рецепторов.

В настоящее время большое внимание уделяется роли аденозина в сокращении гладкой мускулатуры респираторного тракта. Аденозин, в зависимости от концентрации, вызывает частичную или полную дегрануляцию тучных клеток (Feoktistov I, 1998; Bradding P, 2006; Chuaychoo, 2006). Воздействуя на аденозиновые рецепторы гладкой мышцы, соединение вызывает уменьшение или увеличение сократительной активности в зависимости от типа рецепторов, органов и вида животных (Polosa R., 2002; Zhou Y., 2009). Аденозин способен возбуждать С-волокна (Chuaychoo, 2006). Исследований, выявляющих влияние аденозина на стреч-рецепторы респираторных путей крысы, нами не обнаружено. Так же практически нет исследований, выявляющих роль эпителиальных простагландинов в действии аденозина, а сами сведения о действии

простагландинов в сокращении гладкой мускулатуры весьма противоречивы (Александрова Н. П., Меркурьев В. А. и др., 2015; Armour CL, 1988; Jolly S, 2003). Так же отсутствуют исследования, раскрывающие комплексное мультинаправленное воздействие аденозина одновременно на все структуры респираторного тракта крысы. Попытка такого исследования предпринята настоящей работе.

Так же значительное внимание уделяется чувствительным С-волокам, участвующим в механизме гиперреактивности. С-волокна возбуждаются малыми дозами капсаицина и выделяют тахикинины тахикинины (Бойко Е.Р., Паршукова О.И., Бойко С.Г., 2014), вызывающие констрикторный (нейрокинин А, SP) (Undem V., 2005; Elekes K, 2007) или дилатационный (VIP; NO) эффекты (Александров В. Г., Александрова Н. П. и др., 2015; Matsuzaki Y., 2010). Однако в респираторном тракте крысы не выяснены механизмы воздействия нейрокининов на стреч-рецепторы. Не выяснено, рецепторам какой из структур – тучных клеток или гладкой мышцы – принадлежит ведущая роль в гладкомышечном сокращении вследствие появления в системе тахикининов.

Довольно подробно изучены отечественными физиологами группы нейронов в метасимпатическом автономном ганглии трахеи и бронхов (Ноздрачев А.Д, 2001; Ноздрачев А. Д., 2007; Сотников О.С., 2008; Федин А. Н., 2009; Ноздрачев А.Д., 2010). Но роль и механизмы взаимного влияния тучных клеток и нейронов метасимпатического интрамурального ганглия раскрыты недостаточно. Большинство исследований направлено на изучение отдельной роли либо тучных клеток, либо звеньев интрамурального ганглия. В настоящем исследовании мы попытались рассмотреть взаимное влияние тучных клеток и нейронов интрамурального ганглия и их влияние на сокращение гладкой мышцы.

Важно отметить, что большинство зарубежных исследований по данной теме направлены на изучение тонуса гладкой мышцы. В отечественной науке чаще применяется электрическая стимуляция миоцитов и нейронов. Большой вклад в развитие этой проблемы внесен благодаря исследованиям, проводимым в Институте физиологии им. И. П. Павлова РАН, Институте эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН (Дворецкий Д.П., 2001; Мостивенко К.К., Рощевская И.М., Нужный В.П., Шмаков Д.Н., 2001; Федин А. Н., 2009; Шуваев В.Т., Астащенко А.П.и др., 2009; Любашина О.А. и др., 2010). В данном исследовании так же применена электрическая стимуляция постганглионарных нервов, вызывающая эндогенное выделение медиаторов, что приближает исследуемую систему к естественным условиям и позволяет более точно раскрыть нейро-иммунные влияния на гладкую мускулатуру трахеи и бронхов. Еще одной особенностью данной работы является то, что в настоящем исследовании применялась экспериментальная модель влияния аналогов внешних негативных факторов среды – аденозина и капсаицина на нервные и иммунные

компоненты стенки респираторного тракта. Аденозин и капсаицин вводились в систему в низких концентрациях, что моделировало умеренное воздействие внешних факторов на систему нижних дыхательных путей. В настоящее время моделирование влияния внешних факторов на состояние нервной системы встречается достаточно широко (Ахметзянова С.В., Киблер Н.А., Нужный В.П., 2014; Ордян Н.Э., Пивина С.Г. и др., 2014; Allen C. Myers, 2002; Anvari F, Sharma AK, 2010), но экспериментальной модели, аналогичной нашей, мы не обнаружили.

Цель исследования:

Изучение роли тучных клеток и нейронов интрамуральных ганглиев в сокращении гладкой мускулатуры трахеи и бронхов крысы при активации нейроиммунных структур аденозином и капсаицином в условиях электрической стимуляции.

Задачи:

1. Исследовать влияние аденозина и капсаицина на сократительную активность гладкой мышцы трахеи и бронхов крысы в условиях электрической стимуляции.
2. Исследовать роль эпителиальных простагландинов в реакции гладкой мышцы при действии аденозина и капсаицина в условиях электрической стимуляции.
3. Выявить значение гистаминовых рецепторов в сокращении гладкой мышцы при действии аденозина и капсаицина в условиях электрической стимуляции.
4. Исследовать сокращения гладкой мышцы дыхательных путей крысы при блокаде С-волокон, ганглиев и тучных клеток в условиях электрической стимуляции.

Научная новизна исследования

В современной литературе практически нет сведений о роли тучных клеток и нейронов интрамурального ганглия в сокращении гладкой мышцы трахеи и бронхов крысы в условиях электрической стимуляции при влиянии таких аналогов экзогенных факторов как аденозин и капсаицин. Поэтому проведение комплекса исследований, моделирующих активацию иммунной и автономной нервной систем, дает возможность предположить величины сократительных ответов гладкой мышцы в условиях физиологической нормы в ответ на умеренное воздействие экзогенных факторов.

Впервые проведено комплексное исследование влияния аденозина, активирующего иммунную систему, представленную ТК, и нервную систему, представленную С-волоконками, на сократительную активность гладкой мышцы

респираторного тракта, вызванную эндогенным выделением медиатора ацетилхолина из постганглионарных нервов.

Показано, что аденозин в низких концентрациях влияет на активность гладкой мышцы трахеи и бронхов, вызванную эндогенным ацетилхолином, главным образом, опосредованно через активацию тучных клеток с выделением гистамина и С-волокон с выделением тахикининов, а также рефлекторным путем через нейроны интрамурального ганглия.

Показано, что капсаицин, активируя С-волокна, действует на гладкую мышцу непосредственно, с выделением тахикининов; рефлекторно через нейроны интрамурального ганглия и опосредованно через активацию тучных клеток с выделением гистамина.

Показано, что эпителий усиливает действие низких доз аденозина на ответы трахеи и бронхов, вызванные эндогенным медиатором, и не влияет на фазу снижения ответов. Эпителий не влияет на эффект С-волокон, активированных низкими дозами капсаицина, на эндогенно вызванные сокращения гладкой мускулатуры трахеи и бронхов.

Теоретическое и практическое значение работы

Результаты позволяют раскрыть механизмы участия тучных клеток и метасимпатических нервных структур в управлении гладкомышечной стенкой трахеи и бронхов, способствуют пониманию нейро-иммунных взаимодействий в нижних дыхательных путях при умеренном воздействии внешних факторов среды. Полученные результаты могут быть использованы в концептуальном подходе к созданию новых фармакологических препаратов, корректирующих нейро-иммунный баланс в системе нижних дыхательных путей при обструктивных нарушениях. Результаты исследований используются в циклах лекций «Нормальная физиология», «Физиология нервной системы», «Нейроиммунология».

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Медиаторы тучных клеток, экзоцитируемые при их частичной дегрануляции, оказывают влияние на сокращения гладкой мускулатуры трахеи и бронхов крысы непосредственно и через нейроны интрамурального ганглия.
2. Нейроны интрамурального ганглия оказывают влияния на гладкую мускулатуру через парасимпатическую и неадренергическую нехолинергическую системы (С-волокна), а также через активацию тучных клеток.
3. Сокращение гладкой мышцы трахеи и бронхов крыс обусловлено взаимным влиянием тучных клеток и нейронов интрамуральных ганглиев.

Реализация работы: Результаты работы легли в основу 6 статей и 4 тезисов.

Личный вклад автора

Личный вклад автора в выполненную работу включал самостоятельное проведение большинства исследований, интерпретацию полученных результатов, а так же выстраивание концепции исследования. Вклад соавторов ограничивался помощью в постановке и освоению новых методов исследования, технической поддержке при работе с аппаратурой.

Апробация работы

Материалы диссертации докладывались на 11 Международной конференции «Актуальные проблемы современной науки», г. Томск, 2013 г.; IV Всероссийской Интернет-конференции с международным участием «Современные проблемы анатомии, гистологии и эмбриологии животных», г. Казань, 2013 г.; IV Международной научно-практической конференции «Современные концепции научных исследований», г. Москва, 2014 г., III международной научно-практической конференции «Science in the modern information society», North Charleston, USA. По теме диссертации опубликовано 10 работ, две из которых напечатаны в изданиях, рекомендованных ВАК по специальности «физиология»

Структура и объем диссертации:

Диссертация изложена на 125 страницах и состоит из общей характеристики работы, обзора литературы, описания методов исследования, экспериментальной части, обсуждения результатов исследования, заключения, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 41 источник на русском и 102 источника на иностранных языках. Работа содержит 1 таблицу и 38 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

ГЛАВА 1. Обзор литературы

Первая глава диссертации является обзором литературы по рассматриваемой проблеме и состоит из пяти разделов: физиологическая и экологическая роль нейро-тучноклеточного взаимодействия; структурно-функциональная организация нижних дыхательных путей; иннервация нижних дыхательных путей; ТК в системе нижних дыхательных путей; нейро-иммунные отношения в нижних дыхательных путях.

ГЛАВА 2. Методы исследования

Опыты проводили на изолированных препаратах трахеи и бронхов 72 крыс линии Вистар обоего пола с массой тела 220-350 г. в возрасте двух – трех месяцев. Эксперименты проводились по электрофизиологическим методикам, предложенным в работах Ноздрачева А.Д., Федина А. Н., Алиевой Е. В., 1997; Неу

J. A., M. del Prado, R. W. Egan, W. Kreutner, and R. W. Chapman, 1992; Burgaud JL, Oudart N, 1993; Godlewski G, Malinowska B, Buczek W, Schlicker E., 1997; Canning Brendan J., Sandra M. Reynolds, and Stuart B. Mazzone, 2001; Shaoyong Yu, Kollarik M., Ouyang A., Myers A.C., and Udem B. J., 2007.

Эвтаназию животных производили путем помещения животного в камеру с хлороформом, после чего изымали респираторный тракт и готовили препараты трахеи и бронхов с ганглиями (область бифуркаций) и без них (прямые участки тракта). Препараты помещали в термостатируемую ванночку с проточным сложным физиологическим раствором Кребса-Хензелята (в дальнейшем – физиологический раствор). В системе осуществлялась аэрация, поддерживалось постоянство температуры (37°C) и pH (6,9 – 7,1), постоянно производился отток отработанного физиологического раствора и поступление нового. В ходе работы применялась электрическая стимуляция преганглионарных нервов (частота стимулов составляла 8 стим/с, длительность – 0,5 мс, амплитуда 20 В, продолжительность стимуляции – 10 с.), постганглионарных нервов (частота - 30 стим/с, длительность – 0,5 мсек, амплитуда 20 В, продолжительность стимуляции 10 с.) и мышцы (частота стимулов - 30 стим/с, длительность – 2 мс, амплитуда 20 В, продолжительность стимуляции – 10 с.). Большинство экспериментов проводилось с применением постганглионарной стимуляции. Эксперименты предполагали исследование влияния аденозина или капсаицина на препараты трахеи и бронхов, обработанные фармакологическими веществами, блокирующими ту или иную структуру дыхательных путей или различные рецепторы, модулирующие активность нервов и мышцы. После каждого опыта производили отмывание препаратов физиологическим раствором в течение 30 мин.

Эксперименты были разбиты на четыре этапа. Во время первого этапа исследовались сокращения гладкой мышцы трахеи и бронхов, вызванные стимуляцией пре- и постганглионарных нервов и мышцы, при частичной активации тучных клеток 10 мкг аденозина или возбуждении С-волокон 1 мкг капсаицина, а так же при блокаде тучных клеток и С-волокон. На втором этапе изучалась реакция гладкой мышцы при активации тучных клеток и С-волокон с учетом реакции эпителиальных простагландинов. В этом случае применялась блокада синтеза простагландинов 10 мкг/мл индометацина на фоне действия аденозина и капсаицина. На третьем этапе исследования выяснялась роль гистаминовых рецепторов в реакции гладкой мышцы при активации тучных клеток и С-волокон. Применялись блокатор H1-рецепторов супрастин (100 мкг/мл) и блокатор H2-рецепторов циметидин (100 мкг/мл). На четвертом этапе исследования выяснялась роль афферентного и эфферентного звеньев интрамурального ганглия и тучных клеток в реакции гладкой мышцы трахеи и

бронхов на действие аденозина и капсаицина. В экспериментах применяли блокаду афферентных рецепторов перфузией 10 мкг/мл новокаина, блокаду С-волокон перфузией в течение 30 минут 1 мкг/мл капсаицина и стабилизацию мембраны тучных клеток постоянным протоком 100 мкг/мл кромогликата натрия. Все эксперименты проведены в соответствие с нормами гуманного обращения с животными.

ГЛАВА 3. Результаты исследования и их обсуждение

Влияние аденозина и капсаицина на препараты гладкой мышцы трахеи и бронхов

Активность гладкой мышцы трахеи и бронхов при действии аденозина

Аппликация в ванночку 10 мкг аденозина вызывала двухфазное изменение ответов, вызванное стимуляцией нервов или мышцы, у изолированных препаратов трахеи и бронхов (рис. 1). При стимуляции преганглионарных нервов среднее усиление ответов гладкой мышцы трахеи до $106,0 \pm 2,5$ % происходило на $3,1 \pm 1,0$ минуте после введения аденозина в ванночку с препаратами, а снижение ответов до $90,3 \pm 2,5$ % – на $5,3 \pm 0,8$ минуте. При стимуляции постганглионарных нервов аденозин усиливал сократительные ответы трахеи до $110,4 \pm 4,8$ %. Снижение ответов трахеи во вторую фазу реакции достоверно ($P < 0,05$) не отличались от контроля ($97,7 \pm 4,0$ %). При стимуляции мышцы первая фаза усиления ответов гладкой мышцы трахеи на аденозин практически не выявлялась ($105,2 \pm 2,0$ %). Во вторую фазу реакции (на $6,7 \pm 0,3$ минуте) величины сократительных ответов достоверно понижались ($P < 0,05$) для трахеи до $90,3 \pm 3,2$ %.

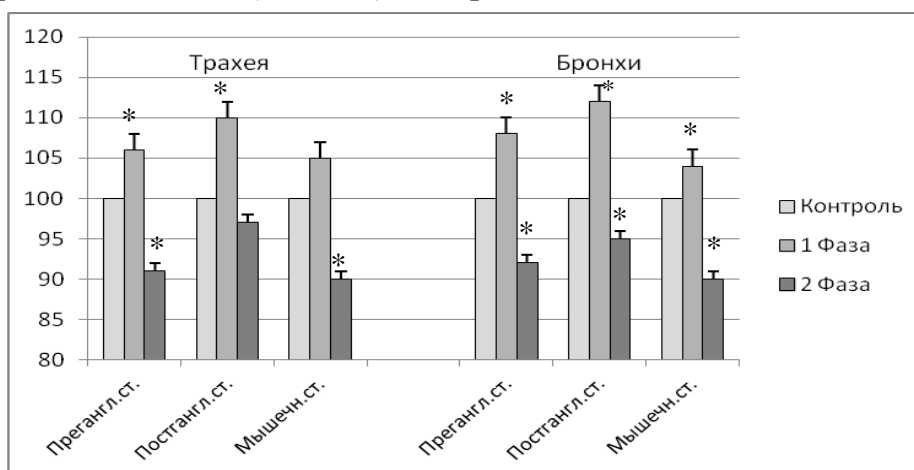


Рис. 1. Влияние аденозина на сократительную активность гладкой мышцы трахеи и бронхов. По оси абсцисс обозначены виды электрической стимуляции; «Прегангл.ст.» – стимуляция преганглионарных нервов, «Постгангл.ст.» – стимуляция постганглионарных нервов, «Мышечн.ст.» – стимуляция мышцы. По оси ординат обозначены изменения ответов гладкой мышцы в %; За 100 % приняты фоновые ответы гладкой мышцы. «1» – первая фаза действия аденозина; «2» – вторая фаза действия аденозина. * – достоверное отличие ($P < 0,05$) от контроля.

При стимуляции преганглионарных нервов усиление ответов гладкой

мышцы бронхов до $108,4 \pm 3,0$ % наблюдалось на $2,5 \pm 0,9$ минуте после введения аденозина, а снижение до $91,5 \pm 3,0$ % – на $5,5 \pm 0,9$ минуте (рис. 1). При стимуляции постганглионарных нервов аденозин на $2,8 \pm 0,4$ минуте достоверно ($P < 0,05$) усиливал сократительные ответы бронхов до $111,7 \pm 1,2$ %. Снижение ответов бронхов во вторую фазу реакции на $4,0 \pm 0,32$ минуте доходило до $95,2 \pm 0,8$ % ($P < 0,05$). При стимуляции мышцы первая фаза усиления ответов гладкой мышцы бронхов на аденозин практически не выявлялась ($103,8 \pm 2,5$ %). Во вторую фазу реакции величины сократительных ответов достоверно понижались ($P < 0,05$) до $89,9 \pm 2,8$ %. При стимуляции мышцы время снижения сокращения у бронхов наступало на $5,3 \pm 0,8$ мин. Различий между изменениями величины сокращения и наступлением первой и второй фазами реакции гладкой мышцы трахеи и бронхов не наблюдалось.

Таким образом, аденозин оказывал двухфазное действие на препараты трахеи и бронхов. Первая фаза – увеличение ответов регистрировалась при стимуляции нервов, вторая фаза – снижение ответов больше была выражена при стимуляции мышцы. Различия между ответами трахеи и бронхов касались только количественной стороны: аденозин в большей степени усиливал сокращение на бронхах, чем на трахее.

Влияние капсаицина

При всех видах электрического раздражения добавление в ванночку 1 мкг капсаицина вызывало двухфазный характер изменения ответов трахеи и бронхов. Сокращения трахеи при стимуляции преганглионарных нервов достигали максимума $112,7 \pm 0,9$ % ($P < 0,01$) на $3,56 \pm 0,36$ мин после аппликации капсаицина в ванночку (рис. 6). К $5,10 \pm 0,26$ минуте эксперимента ответы возвращались к норме. При стимуляции постганглионарных нервов или мышцы усиление ответов было меньше ($107,9 \pm 2,1$ % и $106,1 \pm 1,6$ %, соответственно), но зато была выражена вторая фаза реакции – снижение ответа, которое при стимуляции мышцы достигало $94,6 \pm 1,8$ % ($P < 0,05$) (рис. 2).

На препаратах бронхов при раздражении преганглионарных нервов эффект действия капсаицина наступал на $2,75 \pm 0,44$ мин и составлял $114,1 \pm 1,4$ % ($P < 0,01$), а фаза снижения сокращения практически отсутствовала ($95,9 \pm 2,2$ %). При стимуляции постганглионарных нервов или мышцы усиление ответов было меньше ($108,1 \pm 1,6$ %) и наступало на $2,62 \pm 0,62$ мин. При стимуляции мышцы первая фаза практически отсутствовала ($104,3 \pm 1,7$ %). Вторая фаза реакции – снижение ответа при стимуляции постганглионарных нервов на $5,41 \pm 0,42$ мин составляла $93,4 \pm 2,9$ % ($P < 0,05$), при стимуляции мышцы – $88,7 \pm 1,9$ % ($P < 0,01$) на $5,25 \pm 0,72$ мин (рис. 2).

Таким образом, препараты трахеи и бронхов практически одинаково реагировали на капсаицин. Более того, время эффекта капсаицина, связанного с повышением или снижением ответов, у этих препаратов достоверно не различалось. Наибольший эффект капсаицина проявлялся при преганглионарной стимуляции, а аденозина – при постганглионарной. Это связано с тем, что капсаицин действует на афферентные окончания С-волокон, а аденозин, вероятно, в большей степени влияет на выделение медиатора из постганглионарных холинергических нервов.

При преганглионарной стимуляции капсаицин оказывал дилатационный эффект с наибольшими показателями расслабления на препаратах гладкой мышцы трахеи (с $11,3 \pm 1,3$ мг до $21,3 \pm 3,1$ мг; $P < 0,01$). На бронхах дилатационный эффект был выражен в меньшей степени, но зато он проявлялся при преганглионарной (с $8,6 \pm 1,3$ мг до $15,5 \pm 2,8$ мг; $P < 0,05$) и постганглионарной стимуляции (с $10,6 \pm 1,4$ мг до $14,3 \pm 2,1$ мг; $P < 0,05$).

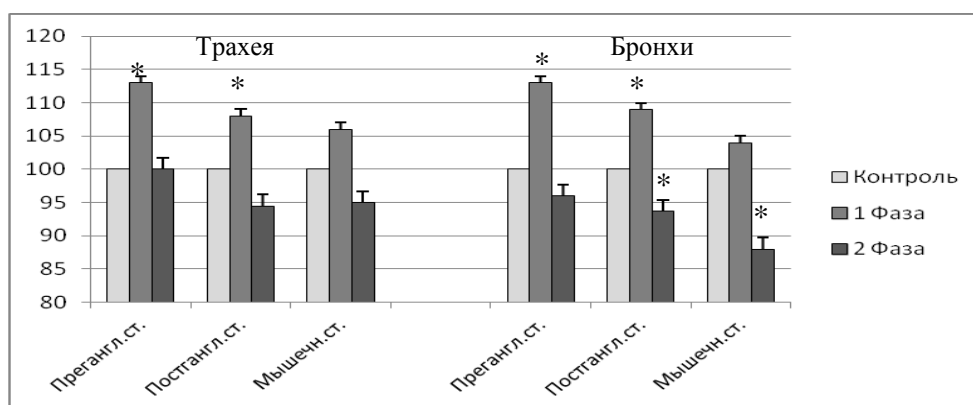


Рис. 2. Влияние капсаицина на сокращение трахеи и бронхов

По оси абсцисс обозначены виды электрической стимуляции. По оси ординат обозначены изменения ответов гладкой мышцы в %. За 100 % приняты фоновые ответы гладкой мышцы.

«1» – первая фаза; «2» – вторая фаза действия капсаицина; «Прегангл.ст.» – стимуляция преганглионарных нервов, «Постгангл.ст.» – стимуляция постганглионарных нервов, «Мышечн.ст.» - стимуляция мышцы. * – достоверное отличие ($P < 0,05$) от контроля.

Предварительная экспозиция препаратов трахеи и бронхов в растворе 1 мкг капсаицина в течение 30 минут приводила к истощению запасов тахикининов в нервных окончаниях С-волокон и к потере ими чувствительности к капсаицину. После инактивации (блокады) С-волокон препараты трахеи и бронхов практически не изменяли величины сокращения и расслабления, вызванного стимуляцией электрическим полем нервов или мышцы.

Влияние аденозина на трахею и бронхи при инактивации С-волокон

На фоне инактивации С-волокон при стимуляции нервов аденозин вызывал двухфазное изменение сократительных ответов (рис. 3). На обоих препаратах трахеи и бронхов наибольший эффект наблюдался при стимуляции

постганглионарных нервов. Так, на трахее на $3,14 \pm 0,79$ минуте величина сокращения достигала $110,1 \pm 3,6$ % ($P < 0,05$) от ответов, полученных на фоне блокады С-волокон без аппликации аденозина. После этого величина ответов уменьшалась до $93,6 \pm 0,9$ % ($P < 0,05$). При стимуляции гладкомышечных клеток аденозин не изменял величины сокращения относительно фона.

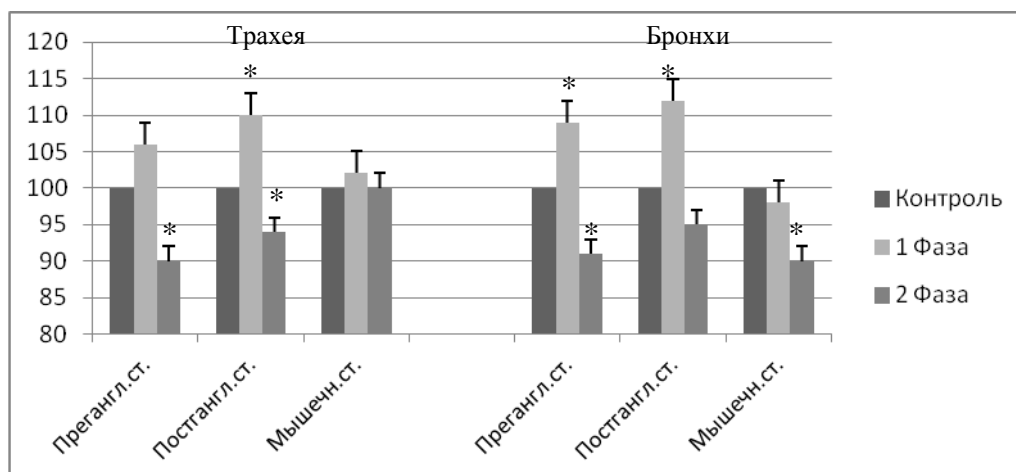


Рис 3 Влияние аденозина на сокращения гладкой мышцы трахеи и бронхов на фоне блокады С-волокон капсаицином.

По оси абсцисс обозначены виды электрической стимуляции. По оси ординат обозначены изменения ответов гладкой мышцы в %. За 100 % приняты фоновые ответы гладкой мышцы.

«1» – первая фаза; «2» – вторая фаза действия капсаицина. «Прегангл.ст.» – стимуляция преганглионарных нервов, «Постгангл.ст.» – стимуляция постганглионарных нервов, «Мышечн.ст.» - стимуляция мышцы. * – достоверное отличие ($P < 0,05$) от контроля.

На препаратах бронхов влияние аденозина на фоне инактивации С-волокон во многом было аналогично влиянию на трахею (рис. 3). Аденозин вызывал двухфазное изменение амплитуды сокращения и максимальный эффект, достигающий $111,7 \pm 1,2$ %, регистрировался на $4,0 \pm 0,7$ минуте при стимуляции постганглионарных нервов. Этот эффект аденозина был равен эффекту, показанному при действии одного аденозина. При стимуляции мышцы, в отличие от трахеи, аденозин на фоне блокады С-волокон вызывал снижение амплитуды сокращения до $90,7 \pm 3,0$ % ($P < 0,05$), но величина этого снижения не отличалась от снижения, вызванного при применении одного аденозина. Блокада нервных окончаний С-волокон капсаицином не влияла на эффект аденозина в препаратах трахеи и бронхов при стимуляции нервов.

Влияние аденозина при блокаде С-волокон и тучных клеток

На препаратах трахеи аденозин на фоне блокады С-волокон и тучных клеток не вызывал изменений при преганглионарной и мышечной стимуляциях, но увеличивал ответы при стимуляции постганглионарных нервов. В препаратах бронхов аденозин вызывал увеличение ответов при стимуляции нервов (рис. 4).

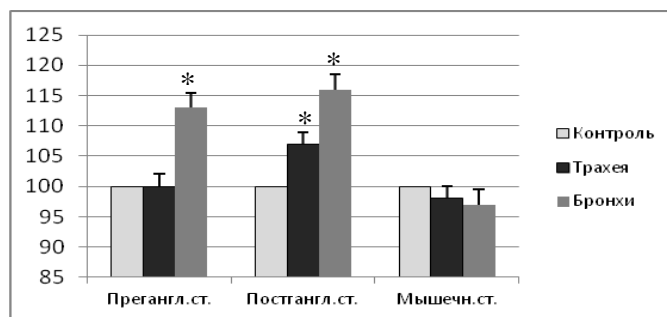


Рис 4. Влияние аденозина при блокаде С-волокон и тучных клеток

По оси абсцисс обозначены виды электрической стимуляции. По оси ординат обозначены изменения ответов гладкой мышцы в %. За 100 % приняты фоновые ответы гладкой мышцы.

«Прегангл.ст.» – стимуляция преганглионарных нервов, «Постгангл.ст.» – стимуляция постганглионарных нервов, «Мышечн.ст.» – стимуляция мышцы. * – достоверное отличие ($P < 0,05$) от контроля.

На препаратах бронхов под влиянием аденозина на фоне блокады С-волокон и тучных клеток регистрировалось небольшое усиление сократительных ответов гладкой мышцы, вызванных постганглионарной стимуляцией, до $115,2 \pm 1,1$ % против $111,7 \pm 1,2$ ($P < 0,05$) в опытах без кромогликата натрия. При преганглионарной стимуляции ответы составляли $113,2 \pm 1,5$ %. Изменение ответов, вызванных стимуляцией мышцы, практически отсутствовало в экспериментах со стабилизацией тучных клеток.

Можно заключить, что аденозин и капсаицин вызывали двухфазные сократительные реакции в препаратах трахеи и бронхов. Первая фаза – увеличение ответов регистрировалась, главным образом, при стимуляции нервов. Наибольшее усиление ответов отмечалось при стимуляции постганглионарных нервов. Вторая фаза – снижение – ответов в большинстве случаев наблюдалась при стимуляции мышцы.

При стимуляции нервов на фоне блокады нервных окончаний С-волокон капсаицином и стабилизации тучных клеток кромогликатом натрия аденозин также вызывал увеличение ответов трахеи и бронхов, которое по величине практически не отличалось от усиления, имевшего место в опытах без добавления блокаторов. При стимуляции мышцы усиления ответов не наблюдалось.

Учитывая, что наибольший эффект аденозина проявлялся при стимуляции электрическим полем постганглионарных нервов, а активация гладкой мышцы дыхательных путей в естественных условиях определяется выделением ацетилхолина из постганглионарных холинергических нервов, в дальнейшем, при анализе механизмов действия аденозина, влияния тучных клеток, нейронов интрамуральных ганглиев и С-волокон на работу трахеи и бронхов, в экспериментах мы будем применять только стимуляцию постганглионарных нервов.

Роль эпителия в реакции гладкой мышцы на аденозин и капсаицин

Роль эпителия при действии аденозина

Блокада синтеза простагландинов достоверно понижала величины сократительных ответов на фоне физиологического раствора. На фоне действия аденозина наблюдалась более сложная картина действия индометацина. На фоне ингибирования синтеза простагландинов аденозин по-прежнему оказывал двухфазный эффект на сокращение гладкой мышцы, вызванное стимуляцией постганглионарных нервов. Первая фаза у всех препаратов характеризовалась незначительным усилением сокращения гладкой мышцы до $103,7 - 105,8 \%$ ($P < 0,05$). На препаратах трахеи фаза усиления сокращения наступала на $2,50 \pm 0,39$ минуте, на бронхах – на $1,82 \pm 0,36$. Вторая фаза – снижение сокращения у всех препаратов трахеи и бронхов была примерно одинакова по величине и составляла $89,7 - 93,9 \%$. Она наступала достоверно ($P < 0,05$) позже, чем первая фаза – на $4,8 \pm 0,66$ минуте у трахеи и на $5,75 \pm 0,51$ минуте у бронхов. На фоне ингибирования синтеза простагландинов аденозин не изменял величины расслабления у всех используемых препаратов.

В предыдущей главе было показано, что действие аденозина на фоне физиологического раствора вызывало двухфазную реакцию. В данной серии экспериментов установлено, что при блокаде эпителия индометацином, констрикторный эффект аденозина достоверно ($P < 0,05$) уменьшался, что указывает на то, что блокада синтеза простагландинов влияет на действие аденозина, уменьшая ответы.

Роль эпителия при активации С-волокон

На фоне ингибирования синтеза простагландинов индометацином, активация С-волокон увеличивала сократительные ответы гладкой мышцы трахеи с ганглиями: на $2,91 \pm 0,80$ минуте они составляли $107,9 \pm 2,0 \%$ от ответов на индометацин; ответы бронхов с ганглиями на $3,10 \pm 0,74$ минуте достигали $108,1 \pm 1,6 \%$. Вторая фаза - снижение сокращения до $91,4 \pm 2,9 \%$ - на трахее наступала на $4,82 \pm 0,56$ минуте, на бронхах снижение сокращения до $94,4 \pm 2,4 \%$ регистрировалось на $5,20 \pm 0,63$ минуте. В препаратах трахеи и бронхов без ганглиев присутствовал только дилатационный эффект, что свидетельствует о роли интрамуральных нервных структур в констрикторном эффекте, опосредованном активацией С-волокон.

Применение блокады эпителия при активации С-волокон капсаицином не вызывало достоверных изменений сократительных ответов, по сравнению с ответами, вызванными действием одного только капсаицина, что указывало на то, что блокада синтеза простагландинов не оказывает влияния на эффект капсаицина.

Таким образом, эпителий усиливал сократительные ответы гладкой мышцы трахеи и бронхов, и при его блокаде эти ответы уменьшались. Вероятно, его бронхоконстрикторное действие связано с синтезом простагландинов, усиливающих сокращение гладкой мускулатуры (ПГФ_{2α} и других).

Роль блокады гистаминовых рецепторов в реакции гладкой мышцы

Роль блокады гистаминовых рецепторов при действии аденозина

При блокаде H₂-рецепторов циметидином и блокаде эпителия, аденозин оказывал двухфазный эффект на ответы гладкой мышцы, вызванные эндогенным ацетилхолином: сначала наблюдалось увеличение сокращения, а затем – уменьшение (рис. 5). Ответы трахеи на 3,00 ± 0,91 минуте повышались до 108,9 ± 1,4 %, что было достоверно (P < 0,05) выше действия одного аденозина (98,8 ± 3,2 %). Фаза снижения сокращения на трахее при действии аденозина практически отсутствовала (96 ± 2,4 %), в то время как при действии одного аденозина она равнялась 85,9 ± 3,7 %.

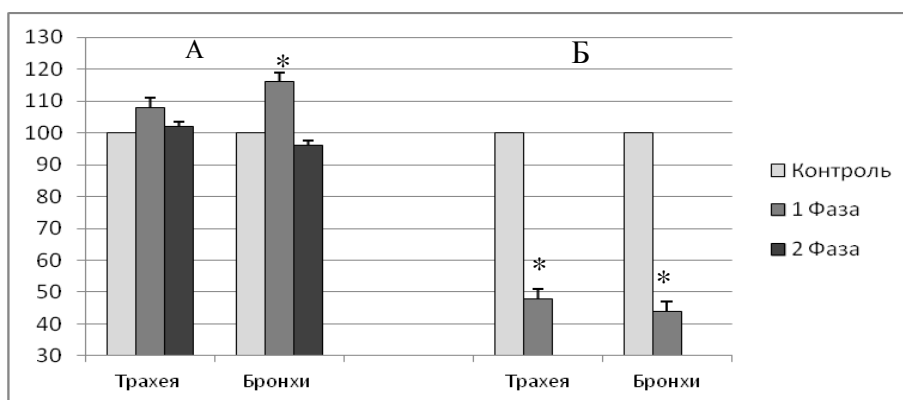


Рис. 5

А Влияние блокады H₂-рецепторов циметидином на сократительные ответы гладкой мускулатуры трахеи и бронхов, обработанных аденозином при постганглионарной стимуляции.

Б Влияние блокады H₁-рецепторов супрастинном на сократительные ответы ГМ трахеи и бронхов, вызванные постганглионарной стимуляцией, на фоне блокады H₂ рецепторов циметидином при аппликации аденозина

По оси абсцисс обозначены используемые препараты. По оси ординат обозначены изменения ответов гладкой мышцы в %. За 100 % приняты фоновые ответы гладкой мышцы.

«Трахея с/г.» – трахея с ганглиями, «Трахея б/г.» – трахея без ганглиев, «Бронхи с/г.» – бронхи с ганглиями, «Бронхи б/г.» – бронхи без ганглиев. «1» – первая фаза действия аденозина «2» – вторая фаза действия аденозина. * – достоверное отличие (P<0,05) от физиологического раствора.

При действии аденозина на фоне блокады H₂-рецепторов бронхи показывали усиление сократительных ответов до 116,1 ± 4,9, которое было больше по величине, чем на трахее (рис. 5). Увеличение ответов закономерно, т.к. блокада H₂-рецепторов устраняет их бронходилатирующее действие на гладкую мышцу, оставляя при этом активными H₁-рецепторы, ответственные за

бронхоконстрикцию. Время максимального ответа у этих препаратов составляло $2,00 \pm 0,58$ минуты. Фаза снижения сокращения на бронхах отсутствовала ($94,9 \pm 2,8$ %), хотя при действии аденозина на препараты, не обработанные циметидином, снижение сокращений имело место.

На препаратах трахеи аденозин на фоне блокады гистаминовых H₂-рецепторов достоверно не изменял величины расслабления при стимуляции постганглионарных нервов.

Блокада гистаминовых H₁-рецепторов супрастином на фоне постганглионарной стимуляции с применением блокады H₂-рецепторов уменьшала сократительные ответы гладкой мышцы всех используемых препаратов при аппликации аденозина (рис. 5). Ответы трахеи с ганглиями на $6,00 \pm 0,53$ минуте снижались до $47,9 \pm 1,9$ %, что было достоверно ($P < 0,01$) ниже, чем при действии одного аденозина ($85,9 \pm 3,7$ %).

Действие аденозина при блокаде H₁-рецепторов на бронхи с ганглиями оказывало практически такой же эффект на сократительные ответы ($43,5 \pm 3,4$). Время ответа наступало на $7,0 \pm 0,1$ минуте.

Таким образом, блокада H₁-рецепторов достоверно уменьшает эффект аденозина на гладкую мышцу трахеи и бронхов ($P < 0,01$ для снижения амплитуды сокращения и $P < 0,05$ для времени наступления снижения).

Роль блокады гистаминовых рецепторов при активации C-волокон

При блокаде H₂-рецепторов циметидином при постганглионарной стимуляции, аппликация в ванночку 1 мкг капсаицина вызывала двухфазный эффект: сначала наблюдалось увеличение сократительных ответов гладкой мышцы, сменяемое их уменьшением (рис. 6). Ответы трахеи на $2,29 \pm 0,82$ минуте повышались до $108,6 \pm 2,8$ % ($P < 0,05$). Фаза снижения сокращения на трахее при действии капсаицина на фоне блокады H₂-рецепторов на $4,43 \pm 0,72$ минуте составляла $90,5 \pm 1,8$ % ($P < 0,05$).

Ответы препаратов бронхов при блокаде H₂-рецепторов и активации стимуляцией постганглионарных нервов и капсаицином были аналогичны ответам трахеи: $107,2 \pm 1,0$ % на $1,0 \pm 0,1$ минуте для бронхов. Средняя величина снижения сокращения у бронхов регистрировалась на $6,1 \pm 0,51$ минуте и составляла $105,5 \pm 5,1$ %.

На фоне блокады эпителия индометацином и активации C-волокон капсаицином, блокада H₁-рецепторов супрастином оказывала достоверный ($P < 0,01$) дилатационный эффект на препараты трахеи и бронхов (рис 6). При

постганглионарной стимуляции и активации С-волокон 1 мкг капсаицина, блокада Н1-рецепторов супрастином вызывала достоверное ($P < 0,05$) снижение сократительных ответов трахеи до $55,3 \pm 1,5 \%$, бронхов до $62,8 \pm 3,5 \%$.

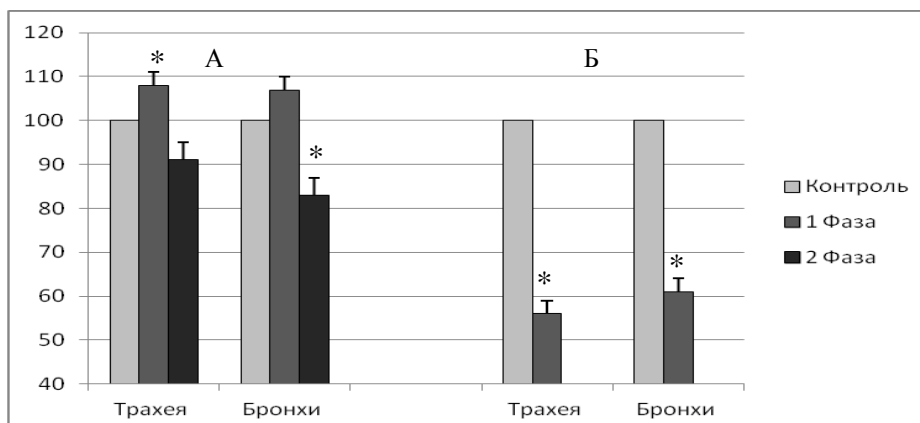


Рис. 6

А Влияние блокады Н2-рецепторов на сократительные ответы гладкой мышцы трахеи и бронхов, вызванные стимуляцией постганглионарных нервов и активацией С-волокон
 Б Влияние блокады Н1-рецепторов на сократительные ответы гладкой мышцы трахеи и бронхов, вызванные стимуляцией постганглионарных нервов и активацией С-волокон
 По оси абсцисс обозначены используемые препараты. По оси ординат обозначены изменения ответов гладкой мышцы в %. За 100 % приняты фоновые ответы гладкой мышцы. «Трахея с/г.» – трахея с ганглиями, «Бронхи с/г.» – бронхи с ганглиями. «1» – первая фаза действия капсаицина «2» – вторая фаза действия капсаицина. * – достоверное отличие ($P < 0,05$) от физ. раствора.

Таким образом, можно сделать следующие заключения о роли Н1 и Н2-рецепторов. Блокада Н1-рецепторов супрастином приводила к снижению сократительных ответов трахеи и бронхов. Блокада Н2-рецепторов циметидином приводила к увеличению сокращения трахеи и бронхов. При влиянии блокады Н2-рецепторов на фоне действия аденозина сначала во всех препаратах наблюдалось увеличение сократительных ответов, сменяющееся со временем их понижением, что, вероятно связано с наличием других гистаминовых Н1- и Н3-рецепторов, соответственно. Блокада Н1-рецепторов на фоне действия аденозина вызывала однофазный дилатационный ответ. При сравнении аналогичных результатов, но без блокады Н1-рецепторов, наблюдалась двухфазная реакция – увеличение и снижение сокращений. Блокада Н1 и Н2-рецепторов на фоне активации С-волокон капсаицином и блокаде эпителия индометацином давали эффекты, аналогичные аденозину в данных экспериментальных условиях (рис. 5, рис. 6).

Роль блокады С-волокон, тучных клеток и ганглиев в реакции гладкой мышцы

Роль блокады С-волокон в реакции гладкой мышцы на аденозин

Инактивация чувствительных нервных окончаний С-волокон длительной (30 мин) обработкой 1 мкг/мл капсаицина не изменяла ответов трахеи и бронхов, вызванных стимуляцией постганглионарных нервов, но увеличивала амплитуду

расслабления препаратов бронхов с $10,6 \pm 1,4$ мг до $19,7 \pm 3,7$ мг ($P < 0,05$). При блокаде С-волокон аппликация 10 мкг аденозина на $4,5 \pm 1,1$ минуте усиливали сокращения трахеи до $110,4 \pm 2,4$ %, а препаратов бронхов на $5,29 \pm 0,56$ минуте – до $112,1 \pm 1,1$ % (рис. 7). То есть различий в реакциях между трахеей и бронхами после длительной обработки капсаицином на аппликацию аденозина не наблюдалось.

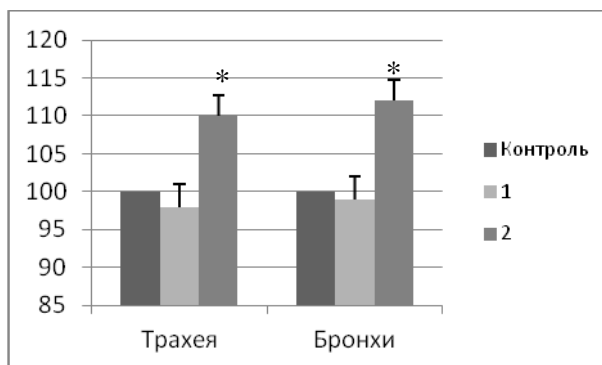


Рис. 7 Сократительные ответы гладкой мускулатуры трахеи и бронхов на фоне блокады С-волокон капсаицином.

По оси абсцисс обозначены препараты: «трахея с/г.» - трахея с ганглиями, «бронхи с/г.» - бронхи с ганглиями. По оси ординат обозначены изменения ответов гладкой мышцы в %. За 100 % приняты фоновые ответы гладкой мышцы. «1» – блокада С-волокон; «2» – влияние аденозина на фоне блокады С-волокон. * - достоверное отличие ($P < 0,05$) от препаратов, не обработанных аденозином.

Роль блокады С-волокон и блокады H2-гистаминовых рецепторов на активность гладкой мышцы трахеи и бронхов при активации тучных клеток

После перфузии через ванночку с препаратами индометацина (ингибитора синтеза простагландинов) и блокатора H2-гистаминовых рецепторов циметидина аденозин снижал амплитуду сокращения у препаратов с инактивированными С-волоконками: у трахеи до $85,6 \pm 1,9$ %, у бронхов эффект отсутствовал ($97,9 \pm 3,5\%$) (рис. 8).

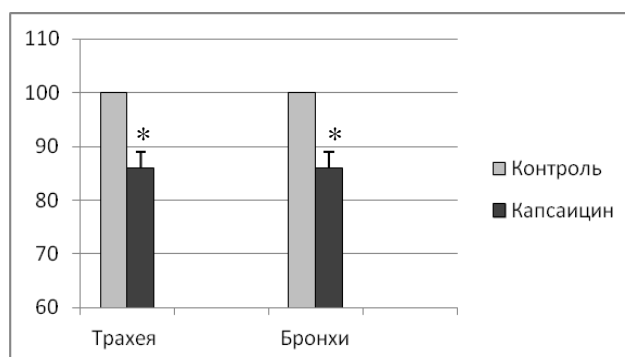


Рис. 8. Сократительные ответы гладкой мускулатуры трахеи и бронхов при активации тучных клеток аденозином на фоне блокады С-волокон капсаицином, эпителия и H2-рецепторов. По оси абсцисс обозначены препараты. По оси ординат обозначены изменения ответов гладкой мышцы в %. За 100 % приняты фоновые ответы гладкой мышцы.

* - достоверное ($P < 0,05$) отличие от физиологического раствора

Роль блокады С-волокон, блокады H2-гистаминовых рецепторов и блокады стреч-рецепторов на активность гладкой мышцы трахеи и бронхов при активации тучных клеток

Быстро и медленно адаптирующиеся стреч-рецепторы, располагающиеся в эпителии, способны воспринимать раздражения от эпителиального слоя и, как следствие, реализовывать рефлекторные цепочки, замыкающиеся на центральном и периферическом уровнях, способных привести к развитию реакции сокращения гладкой мускулатуры. Чувствительные к капсаицину С-волокна также локализованы вблизи эпителиальных клеток. Возможные влияния эпителия на С-волокна вызывает их возбуждение, способное привести к развитию сокращения гладкой мускулатуры. С-волокна тесно сопряжены с парасимпатическими вагальными волокнами, что приводит к возбуждению парасимпатического звена, ответственного за развитие констрикторного эффекта. На препаратах, у которых заблокированы С-волокна, эпителий и H2-гистаминовые рецепторы и которые активируются стимуляцией постганглионарных нервов и аденозином, блокада трахео-бронхиальных рецепторов новокаином уменьшала сократительные ответы гладкой мускулатуры трахеи и бронхов с ганглиями. Ответы трахеи изменялись от $86,6 \pm 1,9 \%$ до $80,1 \pm 1,7 \%$, а бронхов – от $88,4 \pm 2,9 \%$ до $79,0 \pm 1,3 \%$, что указывает на роль стреч-рецепторов в аденозин-опосредованном сокращении мышцы.

Активность гладкой мышцы трахеи и бронхов при стабилизации тучных клеток

Обработка препаратов трахеи и бронхов кромогликатом натрия приводит к стабилизации тучных клеток, снижению их дегрануляции и, соответственно, к блокированию выделения медиаторов (рис. 9 А). Блокада тучных клеток на фоне активированных С-волокон, заблокированного эпителия и H2-рецепторов приводила к достоверному ($P < 0,05$) увеличению сократительных ответов гладкой мышцы трахеи до $120,6 \pm 3,0 \%$ ($P < 0,01$) по сравнению с экспериментами без добавления кромогликата натрия (рис. 9). На бронхах в этих условиях величина сокращения увеличивалась до $114,9 \pm 1,9 \%$. В данных экспериментальных условиях достоверного изменения величины расслабления не регистрировалось.

Таким образом, тучные клетки, активированные тахикинами С-волокон, дают в данных экспериментальных условиях дилатационный эффект, и при их блокаде сократительная реакция увеличивается.

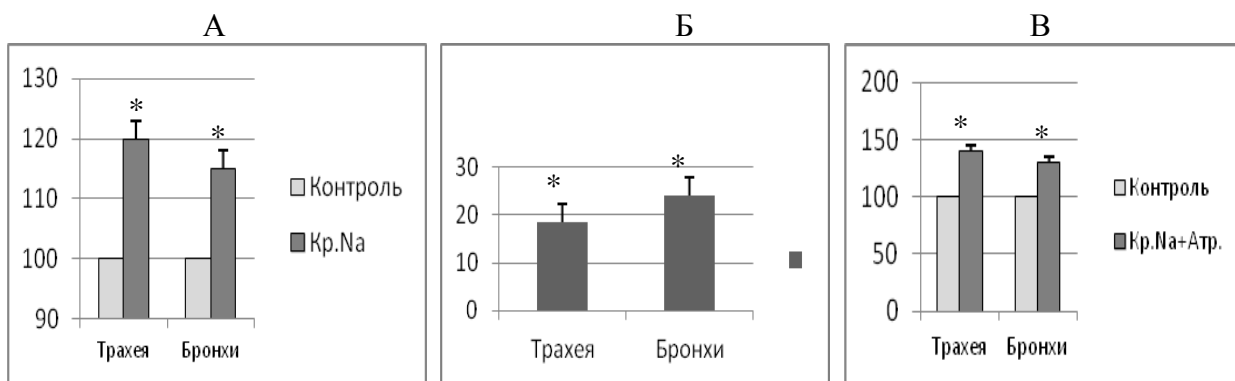


Рис. 9 Влияние стабилизации мембран тучных клеток и блокады нервно-мышечной передачи на сокращения гладкой мышцы трахеи и бронхов.

По оси абсцисс обозначены используемые препараты. По оси ординат обозначены изменения ответов гладкой мышцы в %. За 100 % приняты фоновые ответы гладкой мышцы.

* - достоверное отличие ($P < 0,05$) от контроля

А - Сокращения гладкой мышцы при блокаде тучных клеток, на фоне блокады H2-рецепторов и активации С-волокон

Б - Влияние блокады нервно-мышечной передачи на сокращения гладкой мышцы при активации С-волокон.

В - Сокращения гладкой мышцы при блокаде тучных клеток, изоляции интрамуральных ганглиев и активации С-волокон

Активность гладкой мышцы трахеи и бронхов при блокаде нервно-мышечной передачи

При постганглионарной стимуляции и активации С-волокон капсаицином, атропин вызывает достоверное снижение ($P < 0,05$) сократительных ответов гладкой мышцы трахеи и бронхов (рис. 9 Б). Среднее значение величины сокращения трахеи с ганглиями составляло $19,4 \pm 3,4$ %, бронхов – $24,8 \pm 2,8$ %. Активация С-волокон капсаицином после обработки препаратов атропином практически не изменяла величины сокращения. Капсаицин на фоне атропина не изменял величины расслабления препаратов.

Блокада H1-рецепторов на фоне блокады нервно-мышечной передачи и активации С-волокон уменьшала ответы по сравнению с действием капсаицина и атропина. Блокада H2 рецепторов напротив вызывала их увеличение.

Активность гладкой мышцы трахеи и бронхов при совместной блокаде тучных клеток и нервно-мышечной передачи

Совместная блокада тучных клеток кромогликатом натрия и ганглиев атропином при активации С-волокон капсаицином и постганглионарной стимуляции, оказывала достоверное ($P < 0,01$) увеличение сократительных ответов гладкой мышцы трахеи и бронхов относительно препаратов, необработанных кромогликатом натрия и атропином (рис. 9 В). Эти различия могут указывать как на дилатирующую роль тучных клеток, так и на ведущую роль нервного пути через

ганглий в сократительном ответе. При дополнительной блокаде H1-рецепторов ответы понижались, что связано с устранением основного рецептора бронхоконстрикторного действия. По-видимому, тахикинины оказывают активирующее действие на H1-рецепторы. При блокаде H2-рецепторов в аналогичном эксперименте наблюдалось повышение ответов, что связано с устранением основного бронходилатирующего рецептора H2. Вероятно, на H2-рецепторы тахикинины так же оказывают активирующее действие.

В экспериментах с одновременной блокадой тучных клеток и прерыванием нервно-мышечной передачи, активация С-волокон давала очень сильные увеличения ответов, что, по всей видимости, свидетельствует об определенном действии С-волокон на тучные клетки. Вероятно, тахикинины, выбрасываемые в ходе активации С-волокон вызывают частичную дегрануляцию тучных клеток с выбросом низких концентраций гистамина, оказывающего дилатационное действие через H2, H3-рецепторы. Так же возможно в ходе дегрануляции тучных клеток высвобождают какие-то вещества, обеспечивающие расслабление и играющие роль в механизмах саморегуляции системы.

Заключение

Таким образом, можно заключить, что изучение особенностей эколого-физиологического взаимодействия внешних факторов среды, тучных клеток, нейронов интрамуральных ганглиев, эпителия и гладкой мускулатуры нижних дыхательных путей представляет большое значение для раскрытия подробных механизмов бронхоконстрикции, лежащей в основе патогенеза астмы и обструктивных болезней легких. Данное исследование позволило установить некоторые особенности нейро-иммунного воздействия на сокращения гладкой мускулатуры трахеи и бронхов крысы в условиях физиологической нормы с учетом моделирования умеренного воздействия внешнего фактора (влияние аденозина и капсаицина). Нам удалось показать роль тучных клеток в сокращении гладкой мускулатуры, а также обозначить возможные пути взаимодействия лаброцитов с нейронами метасимпатического ганглия.

Выводы

1. Аденозин и капсаицин – активируют структуры нервной и иммунной систем в нижних дыхательных путях, вызывая двухфазные реакции, в которых увеличение сокращения сменяется его снижением. Аденозин активирует С-волокна, тучные клетки, гладкую мышцу, эпителий и стреч-рецепторы, что связано с наличием в составе этих структур аденозиновых рецепторов возбуждающего типа.

2. Эпителиальные простагландины оказывают констрикторное действие на гладкую мускулатуру трахеи и бронхов крысы, что связано с преобладанием простагландинов констрикторного действия – $PGF2\alpha$ и других. При ингибировании синтеза эпителиальных простагландинов бронхоконстрикторный эффект аденозина сохраняется. Констрикторный эффект капсаицина в отсутствие простагландинов сохраняется только в препаратах трахеи и бронхов с интрамуральными ганглиями; в препаратах без ганглиев констрикторное действие капсаицина исчезает.
3. Гистаминовые $H1$ -рецепторы опосредуют увеличение сокращения и их блокада супрастином вызывает снижение ответов гладкой мышцы, вызванных эндогенным ацетилхолином, при действии аденозина и капсаицина. Гистаминовые $H2$ -рецепторы опосредуют дилатационный эффект и их блокада вызывает возрастание ответов в препаратах бронхов при стимуляции нервов на фоне действия аденозина; однако в препаратах трахеи подобного эффекта не наблюдалось. На фоне активации C -волокон капсаицином блокада $H2$ -рецепторов не изменяла величину сокращения.
4. Активация C -волокон аналогами отрицательных экологических факторов приводит к их возбуждению и увеличению сокращения. Блокада C -волокон вызывает снижение ответов. Блокада нервно-мышечной передачи вызывает сильное снижение ответов, но одновременная стабилизация мембран тучных клеток и прерывание нервно-мышечной передачи приводили к их увеличению, что может свидетельствовать о провокационном действии малых доз аденозина и капсаицина на тучные клетки, опосредующие в условиях физиологической нормы дилатирующий эффект.
5. Аналоги факторов внешней среды – аденозин и капсаицин – активируют тучные клетки и C -волокон нижних дыхательных путей. Аденозин влияет на гладкую мышцу как непосредственно, так и опосредованно через активацию тучных клеток с выделением гистамина и активацию C -волокон с выделением тахикининов, а так же рефлекторным путем через нейроны интрамурального ганглия. Капсаицин действует на гладкую мышцу, активируя C -волокна с высвобождением ими тахикининов, и рефлекторно через нейроны интрамуральных ганглиев, а так же через активацию тучных клеток с выделением гистамина.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в журналах из перечня ВАК, соответствующие специальности 03.03.01 «физиология»:

1. Блажевич Л. Е., Кирилина В. М., Федин А. Н., Кривченко А. И. Влияние аденозина на сокращения гладкой мускулатуры трахеи и бронхов крысы //

Российский физиологический журнал имени И. М. Сеченова.- 2016. -Т. 102, № 1.- С. 41 – 49.

- Федин А. Н., Кивер Е. Н., Смирнова Л.Е. (Блажевич Л. Е.), Кирилина В. М., Кривченко А. И. Роль интрамуральных ганглиев дыхательных путей в действии гистамина // Российский физиологический журнал имени И. М. Сеченова. - 2014.- Т. 100, №9.- С. 1059 -1067.

Статьи в журналах из общего перечня ВАК:

- Смирнова Л. Е. (Блажевич Л. Е.), Кирилина В. М., Федин А. Н., Кривченко А. И. Влияние низких концентраций аденозина и гистамина на сокращения мышцы трахеи и бронхов // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. -2015.- № 4 (149). -С. 12 – 17.
- Блажевич Л. Е., Кирилина В. М., Кивер Е. Н., Кривченко А.И. Роль эпителиальных простагландинов в сокращении гладкой мускулатуры трахеи и бронхов крысы // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. -2015.- № 8 (153). -С. 83 - 87.

Публикации в изданиях, входящих в базу РИНЦ:

- Кивер Е. Н., Смирнова Л. Е. (Блажевич Л. Е.), Кирилина В. М., Федин А. Н. Влияние тормозных гистаминовых рецепторов на активность гладкой мышцы нижних дыхательных путей крысы // Сборник материалов IV Всероссийской научной Интернет-Конференции с международным участием. Казань.- 2013.- С.58 – 62.
- Федин А. Н., Постникова Т. Ю., Кивер Е. Н., Кирилина В. М., Смирнова Л. Е. (Блажевич Л. Е.). Дилатирующее действие гистамина и серотонина на дыхательные пути крысы // Сборник материалов 11-ой международной телеконференции. Томск. -2013.- Т. 2. №2. -С. 74 – 75.
- Кивер Е.Н., Смирнова Л.Е. (Блажевич Л. Е.), Кирилина В.М. Взаимодействие гистамина с НАНХ-системой дыхательных путей крысы // Современные концепции научных исследований. Москва. -2014.- №4, часть 3.- С. 72 – 77.
- Смирнова Л.Е. (Блажевич Л. Е.), Кивер Е.Н., Кирилина В.М. Влияние аденозина и гистамина на сократительную активность гладкой мускулатуры трахеи и бронхов крысы // Современные концепции научных исследований. Москва. 2014. -№ 4, часть 2.- С. 6 – 8.
- Кивер Е.Н., Смирнова Л.Е. (Блажевич Л. Е.), Кирилина В.М., Федин А.Н. Действие низких доз гистамина в НАНХ-системе нижних дыхательных путей крысы // Сборник «Наука и образование в XXI веке». Тамбов. -2014. -Т.16. -С. 59 – 62.

Публикации в иных изданиях:

- Кирилина В. М., Смирнова Л. Е. (Блажевич Л. Е.), Кивер Е. Н., Федин А. Н. Взаимодействия тучных клеток и гладкой мускулатуры в нижних дыхательных путях // Сборник материалов III международной научно-практической конференции. North Charleston, USA. -2014.- Т. 2.- С. 6 – 11.