

Нейроопосредованные и эндотелийзависимые механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких

Т.А. Бродская, В.А. Невзорова, М.С. Васильева, В.В. Лавренюк

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия

Аннотация

Эмфизема – одно из основных проявлений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), а курение – один из наиболее значимых факторов риска. Результаты исследований с участием людей и животных показывают, что сосудистый эндотелий инициирует и модулирует основные патоморфологические процессы при ХОБЛ и курении, в том числе является важным фактором инициации, развития и персистенции воспаления и ремоделирования сосудов и тканей, включая поражение малых дыхательных путей с развитием деструкции легочной ткани и эмфиземы. Новейшие исследования описывают механизмы, не просто связанные с эндотелием, а специфические нейроопосредованные механизмы. Есть основания полагать, что нейроопосредованные и нейроподобные механизмы, связанные и не связанные с дисфункцией эндотелия, могут играть существенную роль в патогенезе ХОБЛ и формировании эмфиземы. Сведения о компонентах и механизмах нейрогенного воспаления в развитии эмфиземы в литературе фрагментарны и недостаточно систематизированы. Описывается, что именно длительное табакокурение способно не только выступать инициатором процессов повреждения клеток и тканей, но и становится триггером избыточного высвобождения нейротрансмиттеров, что влечет за собой целые каскады неблагоприятных реакций, имеющих влияние на формирование эмфиземы. При длительной и/или интенсивной стимуляции сенсорных волокон избыточное высвобождение нейропептидов сопровождается рядом пластических и деструктивных процессов вследствие каскада патологических реакций нейрогенного воспаления, основными участниками которого выступают классические нейропептиды и их рецепторы. Наиболее важными последствиями могут быть поддержание и стагнация процессов хронического воспаления, активация механизмов разрушения и ремоделирования, неполноценные процессы репарации в ответ на повреждение, приводящие в итоге к необратимой потере легочной ткани. Для будущих исследований представляет интерес оценка возможностей терапевтического и профилактического воздействия на нейроопосредованные механизмы эндотелиальной дисфункции и повреждения в развитии эмфиземы при ХОБЛ и курении.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, курение, эмфизема, эндотелий, сосуды, нейрокинины.

Для цитирования: Бродская Т.А., Невзорова В.А., Васильева М.С., Лавренюк В.В. Нейроопосредованные и эндотелийзависимые механизмы формирования хронической обструктивной болезни легких. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (3): 116–124. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000347

Endothelium-related and neuro-mediated mechanisms of emphysema development in chronic obstructive pulmonary disease

T.A. Brodskaya, V.A. Nevzorova, M.S. Vasileva, V.V. Lavrenyuk

Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Emphysema is one of the main manifestations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), and smoking is one of the most significant risk factors. The results of studies in humans and animals show the vascular endothelium initiates and modulates the main pathological processes in COPD and smoking is an important factor initiating, developing and persisting inflammation and remodeling of blood vessels and tissues, including the destruction of small respiratory tracts with the development of lung tissue destruction and emphysema. The latest studies describe mechanisms not just associated with the endothelium, but specific neuro-mediated mechanisms. There is reason to believe that neuro-mediated and neuro-similar mechanisms associated and not related to endothelial dysfunction may play the significant role in the pathogenesis of COPD and emphysema formation. Information about components and mechanisms of neurogenic inflammation in emphysema development is fragmentary and not systematized in the literature. It is described that long-term tobacco smoking can initiate processes not only of cells and tissues damage, but also become a trigger for excessive release of neurotransmitters, which entails whole cascades of adverse reactions that have an effect on emphysema formation. With prolonged and/or intensive stimulation of sensor fibers, excessive release of neuropeptides is accompanied by a number of plastic and destructive processes due to a cascade of pathological reactions of neurogenic inflammation, the main participants of which are classical neuropeptides and their receptors. The most important consequences can be the maintenance and stagnation of chronic inflammation, activation of the mechanisms of destruction and remodeling, inadequate repair processes in response to damage, resulting in irreversible loss of lung tissue. For future research, there is interest to evaluate the possibilities of therapeutic and prophylactic effects on neuro-mediated mechanisms of endothelial dysfunction and damage emphysema in COPD and smoking development.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, smoking, emphysema, endothelium, vessels, neurokinins.

For citation: Brodskaya T.A., Nevzorova V.A., Vasileva M.S., Lavrenyuk V.V. Endothelium-related and neuro-mediated mechanisms of emphysema development in chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (3): 116–124. DOI: 10.26442/00403660.2020.03.000347

МДП – малые дыхательные пути
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
CGRP – кальцитонин-ген-связанный пептид
НКА – нейрокинин А
НКВ – нейрокинин В

НPY – нейропептид Y
SP – субстанция P
VEGF – фактор роста эндотелия сосудов
VEGFR – рецепторы фактора роста эндотелия сосудов
VIP – вазоактивный интестинальный пептид

Эмфизема является одним из типичных проявлений хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В GOLD-2018 ХОБЛ определена как распространенное, предотвратимое и поддающееся лечению заболевание, характеризующееся постоянными респираторными симптомами и ограничением воздушного потока, обусловленными патологическими изменениями дыхательных путей и/или альвеолярными нарушениями, как правило, вызванными значительным воздействием вредных частиц или газов [1]. Это определение отличается от предыдущих определений ХОБЛ, которые включали комбинацию терминов «эмфизема» и «хронический бронхит». В последнем докладе GOLD отражается также, что хронические респираторные симптомы могут существовать у людей с нормальными спирометрическими показателями, а у значительного числа курильщиков даже без ограничения воздушного потока часто имеются структурные признаки поражения легких, проявляющиеся наличием эмфиземы, утолщением стенок дыхательных путей. Хроническое воспаление при ХОБЛ с поражением малых дыхательных путей (МДП) приводит к утрате их эластичности, потере способности альвеол участвовать в процессе выдоха, формированию воздушных ловушек, дисфункции мукоцилиарного клиренса и стойкому ограничению воздушного потока. В последних редакциях GOLD отражается также, что хронические респираторные симптомы могут существовать у людей с нормальными спирометрическими показателями, а у значительного числа курильщиков даже без ограничения воздушного потока часто имеются структурные признаки поражения легких, проявляющиеся наличием эмфиземы, утолщением стенок дыхательных путей [1]. Курение является основным фактором риска ХОБЛ, и оно играет важную роль в развитии деструкции легочной ткани и клинически значимой дисфункции МДП [2–4]. Даже на начальной стадии ХОБЛ или у курильщиков с подтвержденной эмфиземой в легочном микрососудистом кровотоке наблюдаются значительные нарушения, которые ухудшаются с прогрессированием заболевания [5–7]. Доказано, что курение является основным фактором риска, а также играет важную роль в деструкции легочной ткани за счет прямого повреждения поллютантами табачного дыма, инициации и поддержания хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции [2, 4]. Однако основной причиной структурных изменений легочной ткани является хроническое воспаление, что подтверждается многочисленными исследованиями [1, 4, 8, 9].

Обращает на себя внимание, что интерес исследователей к теме значения эндотелиальной дисфункции в различных звеньях патогенеза ХОБЛ не иссякает в течение десятилетий, открываются новые данные и перспективные направления исследований. Так, например, по запросу «endothelium + COPD» (в названии и/или аннотации) известный онлайн-ресурс библиотека PubMed предлагает 334 публикации, из которых 73 – после 2015 г. По запросу «endothelium + emphysema» выдается 119 публикаций, из которых 25 – после 2015 г., по запросу «endothelium + smoking» – 1862 публикации, из которых 179 – после 2015 г. Это демонстри-

рует актуальность проблематики и надежды исследователей на успех в поисках новых возможностей терапевтического и профилактического воздействия на данные патогенетические механизмы, связанные с табакокурением, ХОБЛ и эмфиземой [10–16]. Особого внимания заслуживают данные ряда недавних исследований, описывающих детали и гипотезы участия нейромедируемых эндотелийзависимых механизмов в развитии эмфиземы при ХОБЛ и курении. Число таких публикаций отчетливо увеличилось в недавние годы [17–19].

Сегодня не вызывает сомнения, что сосудистый эндотелий активно участвует в воспалительных реакциях при ХОБЛ [20–23]. В экспериментах *in vivo* и *in vitro* доказано [24, 25], что сигаретный дым вызывает острое повреждение тканей легких и повышает проницаемость эндотелиального слоя. Продемонстрирован апоптоз эндотелиоцитов легких, вызванный хроническим воздействием сигаретного дыма, в эксперименте и у пациентов с ХОБЛ [21]. Эндотелий является одним из непосредственных участников развития и поддержания хронического воспаления в том и другом случаях. Получены данные, доказывающие, что агрессивные поллютанты табачного дыма (бензопирен, пероксинитрит, акролеин, цианиды, пероксиды и т.д.) могут вызывать непосредственное повреждение эндотелиальных клеток из-за экспрессии молекул адгезии на их поверхности и усиления перекисного окисления липидов [2, 5, 8, 9]. В свою очередь, окисленные липопротеины в интиме сосудистой стенки, выполняя функцию аттрактантов для хемотаксиса лейкоцитов и моноцитов, позволяют запустить неконтролируемый воспалительный каскад с участием широкого спектра провоспалительных цитокинов. Итогом последнего является системный воспалительный ответ с нарушением функции и изменением архитектоники сосудистой стенки, последствиями которой является избыточная жесткость или необратимая атеросклеротическая деструкция [20, 21, 26]. Хроническое воздействие табачного дыма и продуктов сгорания табака приводит к хронической системной воспалительной реакции, окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции и вызывает морфофункциональное повреждение иных органов-мишеней. В настоящее время связь между механизмами, связанными с эндотелием, и формированием эмфиземы и прогрессированием ХОБЛ описана многочисленными исследованиями [4, 10, 12, 13].

Иницируемый воздействием табачного дыма патологический процесс начинается с локального и системного воспаления, механизмы которого до конца не ясны. Прежде всего обсуждается вклад ситуационной и в дальнейшем хронической системной и тканевой гипоксии, окислительного стресса, дисбаланса в системе протеазы и их ингибиторов в поражение МДП и разрушение легочной ткани [21, 23]. Активация и дисфункция эндотелия проявляются в первую очередь дисбалансом эндотелийпродуцируемых факторов и эндотелийзависимых механизмов, являющихся неотъемлемой частью патогенеза ХОБЛ [4]. Длительное повреждение эндотелиоцитов факторами агрессии приводит к их гибели и анатомическому уменьшению капиллярного русла, что является компонентом эмфизематозных изменений в легких. Патобиология мелких сосудов при ХОБЛ, помимо воспалительных и гиперкоагуляционных изменений, характеризуется

Сведения об авторах:

Бродская Татьяна Александровна – д.м.н., доц., проф. Института терапии и инструментальной диагностики. ORCID: 0000-0002-9836-6339

Невзорова Вера Афанасьевна – д.м.н., проф., дир. Института терапии и инструментальной диагностики. ORCID: 0000-0002-0117-0349

Лавренко Владимир Валерьевич – аспирант Института терапии и инструментальной диагностики

Контактная информация:

Васильева Маргарита Сергеевна – ординатор Института терапии и инструментальной диагностики. Тел.: +7(924)129-66-84; e-mail: margarita94@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7299-820X

Таблица 1. Эндотелийзависимые агенты-участники патогенеза формирования эмфиземы при ХОБЛ и курении

Агенты-участники	Происхождение, локализация	Физиологические эффекты и потенциальная роль в патогенезе эмфиземы при ХОБЛ и курении
Оксид азота	В основном эндотелиоциты и некоторые другие клетки	Вазорелаксация, вазопротекция, противовоспалительное, антиадгезивное, репаративное действие. Антагонист эндотелина
Эндотелины (эндотелин-1)	Эндотелиоциты, бронхиальный эпителий, альвеолярные макрофаги	Активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, поддерживает стойкую вазоконстрикцию, увеличивает адгезию эндотелия
Молекулы адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM-1, sPECAM-1)	Эндотелиоциты, лимфоциты, тромбоциты, макрофаги, гранулоциты, мегакариоциты, фибробласты, остеокласты	Играют основную роль в адгезии лимфоцитов к сосудистой стенке с последующими каскадами эффектов, играющих важнейшее значение в развитии эмфиземы
Селектины: E (CD62E), P (CD62P), L (CD62L)	Активированные эндотелиоциты, а также лейкоциты, тромбоциты	Регуляция адгезии лейкоцитов (усиление), основная роль – в трансмиграции лейкоцитов в участок повреждения при воспалении, адгезии лейкоцитов к активированному эндотелию при воспалении
Тромбомодулин (CD141)	Эндотелиоциты	Кофактор активации протеина С тромбином, активно регулирует (ограничивает) коагуляцию. Имеет значение его дефицит
Циркулирующие эндотелиоциты	Эндотелиоциты, слущивающиеся с поверхностей сосудистой стенки, могут быть из активированного костного мозга	Может быть фактором репарации по отношению к воспалительным процессам, повреждениям, а благодаря активированному фенотипу может быть фактором повреждения эндотелия и других тканей
VEGF	Эндотелиоциты	Основной индуктор ангиогенеза, действие реализуется через экспрессию VEGFR, тонко реагирующую на гипоксию, воспаление, гиперкоагуляцию и т.д. Стимулирует апоптоз, фагоцитоз. При хронических процессах функция может иметь несовершенный, патологический характер
Нейтрофильная эластаза (протеиназа 3, катепсин G)	Нейтрофилы, моноциты, Т-лимфоциты, эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов	Регулятор воспаления, влияет на миграцию Т-лимфоцитов и нейтрофилов в область воспаления. Функция от защиты до повреждения. Активируют матриксные металлопротеиназы, участвует в деградации матриксных белков – эластина, коллагена, фибронектина, ламинина, протеогликанов. Основная роль в повреждении тканей, разрушении альвеол в результате расщепления эластина экстрацеллюлярного матрикса легочной паренхимы
Матриксные металлопротеиназы (MMP-1, MMP-2, MMP-9)	Эндотелиоциты, макрофаги, нейтрофилы, моноциты, фибробласты, остеобласты, кератиноциты	Одни из основных агентов. Способствуют высвобождению макрофагами фактора некроза опухоли α , что приводит к активации нейтрофилов, секреции нейтрофильной эластазы, а следовательно – к повреждению тканей, развитию эмфиземы. Вовлечены в деградацию коллагена IV типа, фибронектина, эластина

утолщением интимы, нарушением архитектоники сосудов, уменьшением количества капилляров и более крупных сосудов [23, 27]. Особое значение принадлежит отдельным эндотелийсвязанным факторам, в частности фактору роста эндотелия сосудов (VEGF) и его рецепторам (VEGFR), матриксным металлопротеиназам и др. Согласно экспериментальным данным, введение антагониста VEGFR крысам приводит к острому вздутию легких и сокращению легочной артериальной васкуляризации [13, 16], а длительная блокада VEGFR приводит к апоптозу септальных эндотелиальных клеток и стойкой легочной деструкции и эмфиземе [28, 29]. Исследования подтвердили, что у пациентов с ХОБЛ и признаками эмфизематозных изменений легких снижен уровень VEGF в легочной ткани, уменьшена экспрессия VEGFR в клетках легочного эндотелия, снижена экспрессия индуцируемого гипоксией фактора-1 α , а также фактора транскрипции, управляющего экспрессией генов, участвующих в под-

держании эндотелиальной функции, включая VEGFR [25, 30]. Эти факты, с одной стороны, указывают на важную роль в патогенезе эмфиземы эндотелиоцитов и VEGF, а с другой – подчеркивают значение гипоксии как объединяющего момента в развитии сосудистой дисфункции при ХОБЛ. Описано также, что наличие эмфиземы у пациентов с ХОБЛ связано с количеством и функцией циркулирующих эндотелиальных клеток, очевидно, играющих роль в процессах репарации сосудистого эндотелия [21, 31].

В табл. 1 собрана информация об основных связанных с эндотелием агентах, участвующих в реализации описанных ранее патогенетических механизмах развития эмфиземы при ХОБЛ [4, 10–12, 14–16, 20–23, 25, 30].

Менее изученными звеньями патогенеза повреждения МДП при ХОБЛ и курении являются компоненты нейрогенного воспаления, в частности нейрокинины и подобные им субстанции. Существуют исследования, посвященные изуче-

нию дескрипторов и нейроопосредованных механизмов развития эмфиземы при ХОБЛ и курении [32–35].

Повреждение и дисфункция эндотелия могут способствовать обнажению и избыточной активации афферентных сенсорных нервных окончаний и, соответственно, высвобождению нейропептидов (например, субстанции P – SP), которые обладают рядом эффектов, включая бронхоспазм, воспаление и гиперсекрецию мокроты [19, 34]. Наибольшее число публикаций посвящено участию нейрокининовых механизмов в патогенезе МДП при бронхиальной астме [17, 36, 37]. Однако эффекты таких механизмов могут быть распространены и на процессы дисфункции и утраты МДП в иных обстоятельствах.

Нейропептиды продуцируются, хранятся и секретируются по требованию. Спектр изучаемых нейропептидных субстанций широк, от так называемых «классических нейропептидов» до отдельных молекул, которые обладают лишь отдельными нейропептидными свойствами. Экспрессия молекул-предшественников нейропептидов происходит преимущественно из цитоплазмы нейронов при их стимуляции [38–40]. После высвобождения классические нейропептиды оказывают свое специфическое действие через G-протеин-ассоциированные рецепторы на различные клетки-мишени, включая нейроны [17, 38, 40]. Причем в зависимости от сочетания G-белков нейропептидных рецепторов в разных тканях возможны различные эффекты одного и того же нейропептида в разных тканях [41–47], нейропептиды могут сосуществовать в одних и тех же нейронах, играя нейромодулирующую роль, влияя на секрецию друг друга [38, 40], что добавляет сложности понимания нейромедируемых патогенетических механизмов. Кроме того, в легких существуют нейроэндокринные клетки, не являющиеся нейрональными, также способные секретировать нейропептиды, участвующие в регуляции многих процессов [48–52], что к настоящему времени исследовано недостаточно.

Наиболее известные нейропептиды, которые могут быть вовлечены в патогенез эмфиземы при ХОБЛ и курении, представлены в **табл. 2**.

Итак, результаты исследований с участием людей и животных показывают, что сосудистый эндотелий инициирует и модулирует основные патоморфологические процессы при ХОБЛ и курении, в том числе является важным фактором инициации, развития и персистенции воспаления и ремоделирования сосудов и тканей, включая поражение МДП с развитием деструкции легочной ткани и эмфиземы. Поэтому неслучайно эмфизема легких описывается во взаимосвязи с нарушением механических свойств аорты и ремоделирования сосудистого русла на всем протяжении [4, 9, 20, 26]. В основе этих патологических процессов лежат общие (генетически и патологически детерминированные) механизмы, связанные с воспалением и нарушением коллаген-эластинового обмена. Новейшие исследования посвящены изучению не просто связанного с эндотелием, а специфических нейроопосредованных механизмов развития эмфиземы при ХОБЛ и курении. Анализ литературы показал, что нейроопосредованные и нейроподобные механизмы, связанные и не связанные с дисфункцией эндотелия, могут играть существенную роль в патогенезе ХОБЛ, в частности формировании эмфиземы. Необходимо отметить, что в настоящее время сведения о компонентах и механизмах нейрогенного воспаления в развитии эмфиземы, связанной с длительным воздействием табачного дыма, при ХОБЛ в литературе фрагментарны и недостаточно систематизированы. Наиболее важными компонентами патогенеза, связанными с

обсуждаемыми механизмами, могут быть поддержание и стагнация процессов хронического воспаления, активация механизмов разрушения и ремоделирования, неполноценные процессы репарации в ответ на повреждение [72, 82]. При этом получены данные, свидетельствующие о том, что именно длительное табакокурение способно не только выступать инициатором процессов повреждения клеток и тканей, но и становится триггером избыточного высвобождения нейротрансмиттеров, что влечет за собой целые каскады неблагоприятных реакций, приводящих в итоге к необратимой потере легочной ткани, формированию эмфиземы. В физиологических условиях афферентные воздействия в первую очередь направлены на поддержание функционального и структурного гомеостаза дыхательной системы [88], что реализуется через модуляцию секреции слизи из подслизистых желез и бокаловидных клеток, сократительной способности гладких мышц, проницаемости сосудов, иммунных каскадов и т.д. [17, 19]. В то же время афферентные волокна (С-волокна) чрезвычайно чувствительны к воздействию раздражителей, которые входят в состав табачного дыма. При длительной и/или интенсивной стимуляции сенсорных волокон избыточное высвобождение нейропептидов сопровождается рядом пластических и деструктивных процессов вследствие каскада патологических реакций нейрогенного воспаления, основными участниками которого выступают классические нейропептиды и их рецепторы [10, 15, 57]. Получены также данные, что хроническое воздействие сигаретного дыма не только увеличивает экспрессию субстанции P в нейронах, но и одновременно ингибирует активность ферментов, которые метаболизируют нейрокинины [10, 15]. Кроме того, в поддержании упорных процессов нейрогенного воспаления, помимо классических нейропептидов, могут участвовать также и нейропептидоподобные субстанции [17, 23, 67]. Среди таких агентов наиболее значимыми могут оказаться вазоактивный интестинальный пептид (VIP), кальцитонин-ген-связанный пептид (CGRP), нейропептид Y (NPY), бомбезины и гранины, эффекты которых могут играть существенную роль в формировании деструкции легочной ткани [70, 73, 74, 77]. При этом необходимо учитывать, что влияние эндотелий-связанных и нейроопосредованных механизмов имеет двунаправленное значение, запуская дополнительный порочный круг эффектов.

Результирующие эффекты формирования необратимых морфофункциональных изменений в легких при ХОБЛ и курении связаны с рядом механизмов, из которых особое значение принадлежит вкладу матриксных металлопротеиназ. Единичные исследования показывают вклад процессов нейрогенного воспаления в обмен матриксных металлопротеиназ и развитие эмфиземы [89–91]. Очевидно, существует особый морфофункциональный континуум в развитии ремоделирования нижних дыхательных путей в ответ на хроническое воздействие табачного дыма и развитие воспаления при ХОБЛ, включающий элементы нейрогенных механизмов. Новые данные свидетельствуют о том, что дисбаланс нейроопосредованных взаимодействий, изменение вазомоторных сигнальных механизмов, механизмов репарации в ответ на повреждение, изменение содержания и дистопия матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов участвуют в инициации, поддержании процессов и необратимых последствиях морфологической перестройки легочной ткани.

Для будущих исследований представляет интерес оценка возможностей терапевтического и профилактического воздействия на нейроопосредованные механизмы эндотелиальной дисфункции и повреждения в развитии эмфиземы при

Таблица 2. Потенциальные участники и нейроопосредованные механизмы развития эмфиземы при ХОБЛ и табакокурении

Агенты-участники	Происхождение, локализация	Физиологические эффекты и потенциальная роль в патогенезе эмфиземы при ХОБЛ и курении	Ссылки
Тахикинины и их рецепторы	Группа нейропептидов, основные из которых – SP, NKA и NKВ. Наиболее изучены свойства SP	Вызывает релаксацию сосудов и трансудацию плазмы крови в дыхательных путях. Стимулирует секрецию подслизистых желез дыхательных путей, увеличивает секрецию бокаловидных клеток, вызывает сокращение гладких мышц. Индуцирует хемотаксис моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов, стимулирует макрофаги к образованию медиаторов воспаления и нейтрофильной эластазы. Мощный стимулятор тучных клеток, вызывающих их дегрануляцию. Стимулирует выработку иммуноглобулина А из В-лимфоцитов и цитокинов из Т-хелперных клеток. Табакокурение подавляет активность фермента эндопептидазы, который усиливает активность SP. Предполагаемый медиатор гиперсекреции слизи бокаловидными клетками при табакокурении	[38, 53]
SP	Чувствительные нервные окончания. Рецепторы SP на эпителиальных клетках дыхательных путей и желез, эндотелиальных клетках		[43, 54–57]
NKA, NKВ	В сенсорных нервах дыхательных путей локализуются NKA (но не NKВ) максимально в эпителии дыхательных путей (С-волокна), вокруг кровеносных сосудов и, в меньшей степени, в гладких мышцах дыхательных путей	Сокращение гладких мышц, секреция подслизистых желез, расширение сосудов, повышение проницаемости сосудов, стимуляция холинергических нервов, тучных клеток, В- и Т-лимфоцитов, макрофагов, эозинофильная хемотаксис и адгезия нейтрофилов в сосудах дыхательных путей с активацией и последующими эффектами	[58–60]
Рецептор NK1	Действие нейрокина SP опосредуется рецепторами NK1 и рецепторами NK2. NK1 широко представлен в тканях, много в подслизистых железах, высвобождение SP из ноцицептивных нервов отвечает за секрецию желез	Индуцирует сокращение гладких мышц дыхательных путей. Мощный стимулятор тучных клеток, вызывает их дегрануляцию, индуцирует хемотаксис моноцитов, нейтрофилов, эозинофилов, стимулирует макрофаги с образованием медиаторов воспаления и нейтрофильной эластазы. NK1 вызывает дегрануляцию тучных клеток и адгезию лейкоцитов человека, что может играть важную роль в патогенезе эмфиземы при ХОБЛ	[43, 54–57, 61–64]
Рецепторы NK2, NK3	Действие NKA опосредуется рецепторами NK2. Рецептор NK3 обладает наибольшим сродством к NKВ	Рецепторы NK3 могут вызывать эффекты с помощью разных механизмов, в том числе через активацию парасимпатических нервов	[43, 54, 64–66]
Другие кинины и нейропептидоподобные молекулы	Пептиды, не соответствующие полностью требованиям, предъявляемым к классическим нейропептидам, обладающие отдельными их свойствами. Присутствуют во многих тканях и органах и могут происходить не только из нейронов, но и других клеток, чаще – клеток кроветворной линии		[17, 67]
VIP	VIP принадлежит к семейству генов глюкагона/секретина, обнаруживается в гладких мышцах, эпителии дыхательных путей, а также сосудах	Расслабление гладких мышц дыхательных путей, стимуляция секреции слизи бокаловидными клетками, релаксация сосудов, вазодилатация. Защитная функция VIP в отношении легочной гипертензии при ХОБЛ со смешанными положительными эффектами. Повышение экспрессии рецепторов VIP (VPAC1, VPAC2) в эпителии и железах у курильщиков с признаками ремоделирования	[68–72]
CGRP	CGRP-позитивные нервные волокна иннервируют дыхательные пути, также экспрессируется в легочных нейроэндокринных клетках бронхолегочной системы, включая альвеолы	Может вызывать секрецию слизи в дыхательных путях из желез и бокаловидных клеток. Усиливает сократительные эффекты капсаицина. При ХОБЛ концентрация в мокроте повышена. Увеличение частоты CGRP-позитивных клеток в дыхательных путях при ХОБЛ, но снижение экспрессии рецепторов CGRP	[73, 74]

Таблица 2. Потенциальные участники и нейроопосредованные механизмы развития эмфиземы при ХОБЛ и табакокурении (Окончание)

Агенты-участники	Происхождение, локализация	Физиологические эффекты и потенциальная роль в патогенезе эмфиземы при ХОБЛ и курении	Ссылки
NPY	Синтезируется в периферической центральной нервной системе. Обнаруживается в кровеносных сосудах дыхательных путей, гладких мышцах, подслизистых железах и других тканях бронхолегочной системы	Вовлечен в патогенез многих аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Важная роль – в регуляции кровотока в дыхательных путях (вызывает сужение сосудов), сокращении гладких мышц, модуляции эффектов иммунных клеток, тучных клеток, секреции желез. NPY стимулирует секрецию интерлейкина-6 из фибробластов. Подавляет вибрацию цилиарных клеток, оказывая тормозящее действие на холинергические нервы. Воздействие табачного дыма увеличивает плотность нервных волокон с NPY в гладких мышцах дыхательных путей у мышей	[75–82]
Бомбезины	Синтезируются как нервной системой, так и легочными нейроэндокринными клетками и другими тканями. Широко представлены в тканях легких	Способствуют развитию и созреванию легкого плода, дифференцировке эпителиальных клеток. Участвуют в модуляции физиологии дыхательных путей, включая бронхоконстрикцию и секрецию слизи. В дыхательных путях людей с ХОБЛ, включая альвеолы, повышена концентрация нейроэндокринных клеток, экспрессирующих бомбезины. Потенциальные последствия включают воспаление, бронхоконстрикцию, неполноценную репарацию повреждений факторами агрессии, ремоделирование дыхательных путей, эмфизему	[74, 83, 84]
Гранины	Близкие к классическим нейропептидам, синтезируются нейронами. Представители: хромогранин А и его производное – вазостатин, хромогранин В, секретогранин II и секретоневрин	Функции гранинов выясняются, показано, что секретоневрин вызывает гиперсекрецию слизи в дыхательных путях человека. Повышение уровня хромогранина А в крови при ХОБЛ связано со степенью обструкции. У людей с ХОБЛ уровень секретоневрина снижен. Обсуждается роль гранинов в модуляции воспаления дыхательных путей при ХОБЛ	[47, 85–87]

Примечание. НКА – нейрокинин А, НКВ – нейрокинин В.

ХОБЛ и курении. Некоторые исследователи в своих работах рассуждают о перспективах терапевтического воздействия на агенты-участники и опосредованные ими звенья патогенеза. Так, высказывается предположение, что антагонисты тахикининов (например, субстанция AVE5883) могут быть полезны при ХОБЛ и в профилактике структурных перестроек при длительном табакокурении за счет ингибции компонентов нейрогенного воспаления и улучшения функции сосудистого эндотелия [60]. В нескольких исследованиях изучен терапевтический потенциал VIP и его агониста RB1046 при ХОБЛ, прежде всего в части легочной гипертензии, однако авторы делают осторожные выводы, поскольку VIP-агенты могут иметь неоднозначную пользу из-

за многочисленных прочих эффектов [69, 71, 92]. Показано, что ингибирование CGRP может иметь терапевтический потенциал при ХОБЛ через специфические противовоспалительные эффекты, а также сосудорасширяющие свойства [73], однако требуется оценка потенциальных положительных и негативных последствий такого воздействия [93]. Интересны также перспективы исследования эффектов бомбезинов при ХОБЛ, поскольку эти агенты имеют важное значение в созревании легких в онтогенезе и есть данные, что их неполноценная функция может увеличивать риск развития ХОБЛ на поздних этапах жизни человека [94].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Global initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2018. <http://www.goldcopd.org>
- Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med.* 2016;374(19):1811-21. doi: 10.1056/nejmoa1505971
- Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, et al. Clinical and Radiologic Disease in Smokers With Normal Spirometry. *JAMA Intern Med.* 2015;175(9):1539. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.2735
- Nevzorova V, Brodskaya T, Zakharchuk N. Smoking, Respiratory Diseases and Endothelial Dysfunction. *Endothelial Dysfunction – Old Concepts and New Challenges.* 2018. doi: 10.5772/intechopen.73555
- Alford SK, Beek EJR, McLennan G, Hoffman EA. Heterogeneity of pulmonary perfusion as a mechanistic image-based phenotype in emphysema susceptible smokers. *Proceed Nat Acad Sci.* 2010;107(16):7485-90. doi: 10.1073/pnas.0913880107

6. Iyer KS, Newell JD, Jin D, et al. Quantitative Dual-Energy Computed Tomography Supports a Vascular Etiology of Smoking-induced Inflammatory Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(6):652-61. doi: 10.1164/rccm.201506-1196oc
7. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA. Pulmonary Vascular Involvement in COPD. *Chest.* 2008;134(4):808-14. doi: 10.1378/chest.08-0820
8. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev.* 2014;23(133):350-5. doi: 10.1183/09059180.00007913
9. Бродская Т.А., Гельцер Б.И., Невзорова В.А. Артериальная ригидность и болезни органов дыхания (патофизиологические механизмы и клиническое значение). Владивосток: Дальнаука, 2008 [Brodskaya TA, Gel'tser BI, Nevzorova VA. Arterial stiffness and respiratory diseases (pathophysiological mechanisms and clinical significance). Vladivostok: Dal'nauka, 2008 (In Russ.)].
10. Cui M, Cui R, Liu K, et al. Associations of Tobacco Smoking with Impaired Endothelial Function: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *J Atherosclerosis Thrombosis.* 2018;25(9):836-45. doi: 10.5551/jat.42150
11. García-Lucio J, Peinado VI, Jover LD, et al. Imbalance between endothelial damage and repair capacity in chronic obstructive pulmonary disease. *Plos One.* 2018;13(4). doi: 10.1371/journal.pone.0195724
12. Green CE, Turner AM. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res.* 2017;18(1). doi: 10.1186/s12931-017-0505-1
13. Huertas A, Guignabert C, Barberà JA, et al. Pulmonary vascular endothelium: the orchestra conductor in respiratory diseases. *Eur Respir J.* 2018;51(4):1700745. doi: 10.1183/13993003.00745-2017
14. Letsiou E, Bauer N. Endothelial Extracellular Vesicles in Pulmonary Function and Disease. *Cur Topics Membranes Pulmonary Vasc Dis.* 2018:197-256. doi: 10.1016/bs.ctm.2018.09.002
15. Lu Q, Gottlieb E, Rounds S. Effects of cigarette smoke on pulmonary endothelial cells. *Am J Physiology-Lung Cell Molecular Physiol.* 2018;314(5). doi: 10.1152/ajplung.00373.2017
16. Skurikhin EG, Krupin VA, Pershina OV, et al. Endothelial Progenitor Cells and Notch-1 Signaling as Markers of Alveolar Endothelium Regeneration in Pulmonary Emphysema. *Bull Experim Biol Med.* 2018;166(2):201-6. doi: 10.1007/s10517-018-4314-4
17. Atanasova KR, Reznikov LR. Neuropeptides in asthma, chronic obstructive pulmonary disease and cystic fibrosis. *Respir Res.* 2018;19(1). doi: 10.1186/s12931-018-0846-4
18. Calzetta L, Rogliani P, Facciolo F, et al. N-Acetylcysteine protects human bronchi by modulating the release of neurokinin A in an ex vivo model of COPD exacerbation. *Biomed Pharmacother.* 2018;103:1-8. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.011
19. Chavan SS, Pavlov VA, Tracey KJ. Mechanisms and Therapeutic Relevance of Neuro-immune Communication. *Immunity.* 2017;46(6):927-42. doi: 10.1016/j.immuni.2017.06.008
20. Бродская Т.А., Невзорова В.А., Гельцер Б.И., Моткина Е.В. Эндотелиальная дисфункция и болезни органов дыхания. *Терапевтический архив.* 2007;3(79):76-84 [Brodskaya TA, Nevzorova VA, Gel'tser BI, Motkina EV. Endothelial dysfunction and respiratory diseases. *Therapeutic Archive.* 2007;3(79):76-84 (In Russ.)]. PMID: 17526203
21. Polverino F, Celli BR, Owen CA. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? (2017 Grover Conference Series). *Pulmon Circulation.* 2018;8(1):204589401875852. doi: 10.1177/2045894018758528
22. Moro L, Pedone C, Scarlata S, et al. Endothelial Dysfunction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Angiology.* 2008;59(3):357-64. doi: 10.1177/0003319707306141
23. Dugac AV, Ruzic A, Samarzija M, et al. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Medical Hypotheses.* 2015;84(2):155-8. doi: 10.1016/j.mehy.2014.11.017
24. Voelkel NF. Cigarette Smoke Is an Endothelial Cell Toxin. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197(2):274. doi: 10.1164/rccm.201706-1123le
25. Yasuo M, Mizuno S, Kraskauskas D, et al. Hypoxia inducible factor-1 in human emphysema lung tissue. *Eur Respir J.* 2010;37(4):775-83. doi: 10.1183/09031936.00022910
26. Brodskaya T, Nevzorova V, Zakharchuk N, Repina N. Aortic stiffness and polymorphisms of collagen-1 type 1a gene in COPD patients. *J Lung Pulm Respir Res.* 2018;5(3):81-5. doi: 10.15406/jlpr.2018.05.00167
27. Kasahara Y, Tuder RM, Taraseviciene-Stewart L, et al. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Investigation.* 2000;106(11):1311-9. doi: 10.1172/jci10259
28. Voelkel N, Cool C. Pulmonary vascular involvement in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;22(Suppl. 46). doi: 10.1183/09031936.03.00000503
29. Tuder RM, Zhen L, Cho CY, et al. Oxidative Stress and Apoptosis Interact and Cause Emphysema Due to Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Blockade. *Am J Respir Cell Molecular Biol.* 2003;29(1):88-97. doi: 10.1165/rcmb.2002-0228oc
30. Kasahara Y, Tuder RM, Cool CD, et al. Endothelial Cell Death and Decreased Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 in Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3):737-44. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.2002117
31. Lee J-H. Decreased Number of Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients with Emphysema. *Proceed Am Thoracic Soc.* 2006;3(6):545-45. doi: 10.1513/pats.200603-047ms
32. Yamada M, Ichinose M. The cholinergic anti-inflammatory pathway: an innovative treatment strategy for respiratory diseases and their comorbidities. *Cur Opinion Pharmacol.* 2018;40:18-25. doi: 10.1016/j.coph.2017.12.003
33. Gupta M, Bansal V, Chhabra SK. Autonomic Dysfunction In Chronic Obstructive Pulmonary Disease. B41 Copd And Associated Comorbidities. 2011. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2011.183.1_meetingabstracts.a2995
34. Mohammed J, Meeus M, Derom E, et al. Evidence for Autonomic Function and Its Influencing Factors in Subjects With COPD: A Systematic Review. *Respir Care.* 2015;60(12):1841-51. doi: 10.4187/respcare.04174
35. Audrit KJ, Delventhal L, Aydin Ö, Nassenstein C. The nervous system of airways and its remodeling in inflammatory lung diseases. *Cell Tissue Res.* 2017;367(3):571-90. doi: 10.1007/s00441-016-2559-7
36. Voisin T, Bouvier A, Chiu IM. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics. *Intern Immunol.* 2017;29(6):247-61. doi: 10.1093/intimm/dxx040
37. Ricciardolo FL, Folkerts G, Folino A, Mognetti B. Bradykinin in asthma: modulation of airway inflammation and remodelling. *Eur J Pharmacol.* 2018;827:181-8. doi: 10.1016/j.ejphar.2018.03.017
38. Burbach JPH. What Are Neuropeptides? *Methods Molecular Biol Neuropeptides.* 2011:1-36. doi: 10.1007/978-1-61779-310-3_1
39. Burbach JPH. Neuropeptides from concept to online database www.neuropeptides.nl. *Eur J Pharmacol.* 2010;626(1):27-48. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.10.015
40. Merighi A, Salio C, Ferrini F, Lossi L. Neuromodulatory function of neuropeptides in the normal CNS. *J Chem Neuroanat.* 2011;42(4):276-87. doi: 10.1016/j.jchemneu.2011.02.001
41. Coles SJ, Bhaskar KR, Osullivan DD, et al. Airway Mucus: Composition and Regulation of its Secretion by Neuropeptides in vitro. *Ciba Foundation Symposium 109 – Mucus and Mucosa Novartis Foundation Symposia.* 2008:40-60. doi:10.1002/9780470720905.ch4
42. Bradley SJ, Wiegman CH, Iglesias MM, et al. Mapping physiological G protein-coupled receptor signaling pathways reveals a role for receptor phosphorylation in airway contraction. *Proceed Nat Acad Sci.* 2016;113(16):4524-9. doi: 10.1073/pnas.1521706113
43. Swert KOD, Joos GF. Extending the understanding of sensory neuropeptides. *Eur J Pharmacol.* 2006;533(1-3):171-81. doi: 10.1016/j.ejphar.2005.12.066
44. Pedragosa-Badia X, Stichel J, Beck-Sickingler AG. Neuropeptide Y receptors: how to get subtype selectivity. *Frontiers Endocrinol.* 2013;4. doi: 10.3389/fendo.2013.00005
45. Yi M, Li H, Wu Z, et al. A Promising Therapeutic Target for Metabolic Diseases: Neuropeptide Y Receptors in Humans. *Cell Physiol Biochem.* 2017;45(1):88-107. doi: 10.1159/000486225
46. Jensen RT, Battey JF, Spindel ER, Benya RV. International Union of Pharmacology. LXVIII. Mammalian Bombesin Receptors: Nomencla-

- ture, Distribution, Pharmacology, Signaling, and Functions in Normal and Disease States. *Pharmacol Rev.* 2008;60(1):1-42. doi: 10.1124/pr.107.07108
47. Xu R, Li Q, Zhou J, et al. Secretoneurin Induces Airway Mucus Hypersecretion by Enhancing the Binding of EGF to NRP1. *Cell Physiol Biochem.* 2014;33(2):446-56. doi: 10.1159/000358625
 48. Branchfield K, Nantie L, Verheyden JM, et al. Pulmonary neuroendocrine cells function as airway sensors to control lung immune response. *Science.* 2016;351(6274):707-10. doi: 10.1126/science.aad7969
 49. Sui P, Wiesner DL, Xu J, et al. Pulmonary neuroendocrine cells amplify allergic asthma responses. *Science.* 2018;360(6393). doi: 10.1126/science.aan8546
 50. Cutz E, Yeager H, Pan J. Pulmonary Neuroendocrine Cell System in Pediatric Lung Disease – Recent Advances. *Pediatric Developmental Pathology.* 2007;10(6):419-35. doi: 10.2350/07-04-0267.1
 51. Pan J, Copland I, Post M, et al. Mechanical stretch-induced serotonin release from pulmonary neuroendocrine cells: implications for lung development. *Am J Physiology-Lung Cell Molecular Physiol.* 2006;290(1). doi: 10.1152/ajplung.00167.2005
 52. Weichselbaum M, Sparrow MP, Hamilton EJ, et al. A confocal microscopic study of solitary pulmonary neuroendocrine cells in human airway epithelium. *Respir Res.* 2005;6(1). doi: 10.1186/1465-9921-6-115
 53. Steinhoff MS, Mentzer BV, Geppetti P, et al. Tachykinins and Their Receptors: Contributions to Physiological Control and the Mechanisms of Disease. *Physiol Rev.* 2014;94(1):265-301. doi: 10.1152/physrev.00031.2013
 54. Xu J, Xu F, Lin Y. Cigarette Smoke Synergizes Lipopolysaccharide-Induced Interleukin-1 β and Tumor Necrosis Factor- α Secretion from Macrophages via Substance P-Mediated Nuclear Factor- κ B Activation. *Am J Respir Cell Molecular Biol.* 2011;44(3):302-8. doi: 10.1165/rcmb.2009-0288oc
 55. Choi JY, Khansaheb M, Joo NS, et al. Substance P stimulates human airway submucosal gland secretion mainly via a CFTR-dependent process. *J Clin Investigation.* 2009;119(5):1189-200. doi: 10.1172/jci37284
 56. Khansaheb M, Choi JY, Joo NS, et al. Properties of substance P-stimulated mucus secretion from porcine tracheal submucosal glands. *Am J Physiology-Lung Cell Molecular Physiol.* 2011;300(3). doi: 10.1152/ajplung.00372.2010
 57. Garcia-Recio S, Gascón P. Biological and Pharmacological Aspects of the NK₁-Receptor. *BioMed Res Intern.* 2015;2015:1-14. doi: 10.1155/2015/495704
 58. Dinh Q, Klapp B, Fischer A. Die sensible Atemwegsinnervation und die Tachykinine bei Asthma und chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). *Pneumologie.* 2006;60(02):80-5. doi: 10.1055/s-2005-915587
 59. Hens G, Raap U, Vanoirbeek J, et al. Selective Nasal Allergen Provocation Induces Substance P-mediated Bronchial Hyperresponsiveness. *Am J Respir Cell Molecular Biol.* 2011;44(4):517-23. doi: 10.1165/rcmb.2009-0425oc
 60. Swert KOD, Bracke KR, Demoor T, et al. Role of the tachykinin NK1 receptor in a murine model of cigarette smoke-induced pulmonary inflammation. *Respir Res.* 2009;10(1). doi: 10.1186/1465-9921-10-37
 61. Bera MM, Lu B, Martin TR, et al. Th17 Cytokines Are Critical for Respiratory Syncytial Virus-Associated Airway Hyperresponsiveness through Regulation by Complement C3a and Tachykinins. *J Immunol.* 2011;187(8):4245-55. doi: 10.4049/jimmunol.1101789
 62. Goravanahally MP, Hubbs AF, Fedan JS, et al. Diacetyl Increases Sensory Innervation and Substance P Production in Rat Trachea. *Toxicol Pathol.* 2013;42(3):582-90. doi: 10.1177/0192623313493689
 63. Manorak W, Idahosa C, Gupta K, et al. Upregulation of Mas-related G Protein coupled receptor X2 in asthmatic lung mast cells and its activation by the novel neuropeptide hemokinin-1. *Respir Res.* 2018;19(1). doi: 10.1186/s12931-017-0698-3
 64. Kwong K, Wu Z-X, Kashon ML, et al. Chronic Smoking Enhances Tachykinin Synthesis and Airway Responsiveness in Guinea Pigs. *Am J Respir Cell Molecular Biol.* 2001;25(3):299-305. doi: 10.1165/ajrcmb.25.3.4557
 65. Phillips JE, Hey JA, Corboz MR. Tachykinin NK3 and NK1 receptor activation elicits secretion from porcine airway submucosal glands. *Br J Pharmacol.* 2003;138(1):254-60. doi: 10.1038/sj.bjp.0705029
 66. Vergnolle N, Cenac N, Altier C, et al. A role for transient receptor potential vanilloid 4 in tonicity-induced neurogenic inflammation. *Br J Pharmacol.* 2010;159(5):1161-73. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00590.x
 67. Patacchini R, Lecci A, Holzer P, Maggi CA. Newly discovered tachykinins raise new questions about their peripheral roles and the tachykinin nomenclature. *Trends Pharmacol Sci.* 2004;25(1):1-3. doi: 10.1016/j.tips.2003.11.005
 68. Kim J-S, Okamoto K, Arima S, Rubin BK. Vasoactive intestinal peptide stimulates mucus secretion, but nitric oxide has no effect on mucus secretion in the ferret trachea. *J Applied Physiol.* 2006;101(2):486-91. doi: 10.1152/jappphysiol.01264.2005
 69. Paulis L, Rajkovicova R, Simko F. New Developments in the Pharmacological Treatment of Hypertension: Dead-End or a Glimmer at the Horizon? *Cur Hypertension Rep.* 2015;17(6). doi: 10.1007/s11906-015-0557-x
 70. Burian B, Angela S, Nadler B, et al. Inhaled Vasoactive Intestinal Peptide (Vip) Improves The 6-Minute Walk Test And Quality Of Life In Patients With Copd: The Vip/copd-Trial. *Chest.* 2006;130(4). doi: 10.1378/chest.130.4_meetingabstracts.121s-c
 71. Kim V, Criner GJ. Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(3):228-37. doi: 10.1164/rccm.201210-1843ci
 72. Miotto D. Vasoactive intestinal peptide receptors in the airways of smokers with chronic bronchitis. *Eur Respir J.* 2004;24(6):958-63. doi: 10.1183/09031936.04.10031504
 73. Springer J, Geppetti P, Fischer A, Groneberg DA. Calcitonin gene-related peptide as inflammatory mediator. *Pulm Pharmacol Ther.* 2003;16(3):121-30. doi: 10.1016/s1094-5539(03)00049-x
 74. Gu X, Karp PH, Brody SL, et al. Chemosensory Functions for Pulmonary Neuroendocrine Cells. *Am J Respir Cell Molecular Biol.* 2014;50(3):637-46. doi: 10.1165/rcmb.2013-0199oc
 75. Groneberg DA, Folkerts G, Peiser C, et al. Neuropeptide Y (NPY). *Pulm Pharmacol Ther.* 2004;17(4):173-80. doi: 10.1016/j.pupt.2004.04.003
 76. Wheway J, Herzog H, Mackay F. NPY and Receptors in Immune and Inflammatory Diseases. *Cur Topics Med Chem.* 2007;7(17):1743-52. doi: 10.2174/156802607782341046
 77. Makinde TO, Steininger R, Agrawal DK. Expression Of NPY And NPY Receptors In Airway Structural And Inflammatory Cells In Allergic Asthma. C37 Mediators Of Asthma And Allergic Lung Disease. 2012. doi: 10.1164/ajrcm-conference.2012.185.1_meetingabstracts.a4284
 78. Li S, Koziol-White C, Jude J, et al. Epithelium-generated neuropeptide Y induces smooth muscle contraction to promote airway hyperresponsiveness. *J Clin Investigation.* 2016;126(5):1978-82. doi: 10.1172/jci81389
 79. Joos G, Oconnor B. Indirect airway challenges. *Eur Respir J.* 2003;21(6):1050-68. doi: 10.1183/09031936.03.00008403
 80. Mapp CE, Miotto D, Braccioni F, et al. The Distribution of Neurokinin-1 and Neurokinin-2 Receptors in Human Central Airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):207-15. doi: 10.1164/ajrcm.161.1.9903137
 81. Wu Z-X, Benders KB, Hunter DD, Dey RD. Early postnatal exposure of mice to side-steam tobacco smoke increases neuropeptide Y in lung. *Am J Physiology-Lung Cell Molecular Physiol.* 2012;302(1). doi: 10.1152/ajplung.00071.2011
 82. Thangaratnarajah C, Dinger K, Vohlen C, et al. Novel role of NPY in neuroimmune interaction and lung growth after intrauterine growth restriction. *Am J Physiology-Lung Cell Molecular Physiol.* 2017;313(3). doi: 10.1152/ajplung.00432.2016
 83. Fleming MS, Ramos D, Han SB, et al. The Majority of Dorsal Spinal Cord Gastrin Releasing Peptide is Synthesized Locally Whereas Neuremedin B is Highly Expressed in Pain- and Itch-Sensing Somatosensory Neurons. *Molecular Pain.* 2012;8. doi: 10.1186/1744-8069-8-52
 84. Liu H, Peng L, Liu C, et al. Activation of Bombesin Receptor Subtype-3 Promotes Antigen-Presenting Action in Human Bronchial Epithelial Cells. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018;175(1-2):53-60. doi: 10.1159/000485895

85. Helle KB, Metz-Boutigue M-H, Cerra MC, Angelone T. Chromogranins: from discovery to current times. *Pflügers Archiv – Eur J Physiol*. 2017;470(1):143-54. doi: 10.1007/s00424-017-2027-6
86. Sorhaug S, Langhammer A, Waldum HL, et al. Increased serum levels of chromogranin A in male smokers with airway obstruction. *Eur Respir J*. 2006;28(3):542-8. doi: 10.1183/09031936.06.00092205
87. Ottesen AH, Carlson CR, Edwards AG, et al. Secretoneurin, a Novel Endogenous CaMKII Inhibitor, Augments Cardiomyocyte Calcium Handling and Inhibits Arrhythmogenic Calcium Release. *Biophysical J*. 2015;108(2). doi: 10.1016/j.bpj.2014.11.1863
88. Маслоков П.М., Емануйлов А.И., Ноздрачев А.Д. Возрастные изменения нейротрансмиттерного состава нейронов симпатических узлов. *Успехи геронтологии*. 2016;29(3):442–53 [Maslyukov PM, Emanuilov AI, Nozdrachev AD. Developmental changes of neurotransmitter properties in sympathetic neurons. *Uspekhi gerontologii*. 2016;29(3):442–53 (In Russ.)]. PMID: 28849877
89. Невзорова В.А., Тилик Т.В., Гилицанов Е.А. Роль матриксных металлопротеиназ в формировании морфофункционального дисбаланса воздухоносных путей при хронической обструктивной болезни легких. *Тихоокеанский мед. журн*. 2011;2:9-13 [Nevzorova VA, Tiliik TV, Gilifanov EA. Role of matrix metalloproteinases in forming morphofunctional imbalance of airways in case of chronic obstructive lung disease. *Tikhookeanskii med. zhurn*. 2011;2:9-13 (In Russ.)].
90. Chelluboina B, Nalamolu KR, Klopfenstein JD, et al. MMP-12, a Promising Therapeutic Target for Neurological Diseases. *Molecular Neurobiol*. 2017;55(2):1405-9. doi: 10.1007/s12035-017-0418-5
91. Xu J, Xu F, Barrett E. Metalloelastase in lungs and alveolar macrophages is modulated by extracellular substance P in mice. *Am J Physiology-Lung Cell Molecular Physiol*. 2008;295(1). doi: 10.1152/ajplung.00282.2007
92. Chaouat A. Pulmonary hypertension in COPD. *Respiratory Medicine: COPD Update*. 2007;3(1):18-9. doi: 10.1016/s1745-0454(07)70048-5
93. Springer J, Amadesi S, Trevisani M, et al. Effects of alpha calcitonin gene-related peptide in human bronchial smooth muscle and pulmonary artery. *Regulatory Peptides*. 2004;118(3):127-34. doi: 10.1016/j.regpep.2003.11.006
94. Roos AB, Berg T, Nord M. A Relationship between Epithelial Maturation, Bronchopulmonary Dysplasia, and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulmonary Med*. 2012;2012:1-10. doi: 10.1155/2012/196194

Поступила 10.04.2019