

Нейроиммунные взаимоотношения при бронхиальной астме

С.С. Гамбаров, А.В. Акопян, С.С. Арутюнян, Л.А. Кцоян, А.С. Захарян, А.Р. Габриелян

ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра клинической иммунологии и аллергологии

375025 Ереван, ул. Корюна, 2

Нейроэндокринная и иммунная системы находятся в тесном взаимодействии [5, 6, 29]. Взаимодействие нейроэндокринной и иммунной систем может осуществляться различными путями, один из которых заключается в том, что через систему специфических рецепторов медиаторы нейроэндокринной и иммунной систем оказывают взаимное регуляторное влияние [5].

В настоящей работе освещены нейроиммунные взаимоотношения при бронхиальной астме (БА).

В последние годы установлено важное значение нервных механизмов при БА.

В дыхательных путях поддерживается постоянный холинэргический тонус, опосредованный ацетилхолином, выделяемым окончаниями двигательных нервов. Эфферентные холинэргические волокна блуждающего нерва переключаются в ганглиях, расположенных в стенках дыхательных путей. Постганглионарные нервные волокна идут к клеткам гладкой мускулатуры и подслизистых желез. Выделяющийся из нервных окончаний ацетилхолин активирует мускариновые рецепторы на этих клетках, что приводит к бронхоспазму и выделению секрета [4, 25].

Медиаторы воспаления могут оказывать пресинаптическое действие на холинэргические нервы, влияя на мускариновые рецепторы гладких мышц [7].

Антагонисты холинорецепторов вызывают бронходилатацию у человека и животных. В свою очередь, ингибиторы холинэстеразы (эдрофоний, пиридостигмин), предотвращающие разрушение ацетилхолина, вызывают бронхоконстрикцию у здоровых людей. У больных БА наблюдается более выраженная спастическая реакция на ингибиторы холинэстеразы и усиленная бронхоспастическая реакция на холинэргические агонисты, что указывает на гиперреактивность бронхов и нарушение парасимпатического контроля при данной патологии.

В свете вышесказанного большой интерес представляют данные, полученные о дисфункции мускариновых рецепторов при БА. Высвобождение ацетилхолина из парасимпатических нервов ограничивается функционированием нейрональных M_2 -рецепторов на парасимпатических нервах [17]. Эти мускариновые

рецепторы, описанные вначале у морских свинок, впоследствии были описаны у различных видов, включая человека [18]. Стимуляция этих рецепторов агонистами ингибирует вагус-индуцированный бронхоспазм, а блокада M_2 -рецепторов усиливает в несколько раз высвобождение ацетилхолина и вагус-индуцированную бронхоконстрикцию [2, 17].

Потеря функции M_2 -рецепторов приводит к тому же эффекту, что и их блокада антагонистами. У больных БА наблюдается дисфункция M_2 -рецепторов [1, 14, 24]. Как показали эти авторы, в отличие от здоровых волонтеров у больных астмой мускариновые агонисты не ингибируют рефлекторную бронхоконстрикцию. Последующие работы, однако, свидетельствуют, что дисфункция M_2 -рецепторов может быть не постоянной особенностью БА, а ассоциироваться с обострением болезни. При легкой форме БА агонист мускариновых рецепторов – пилокарпин ингибирует рефлекс-индуцированную бронхоконстрикцию. В дальнейшем у больных данного контингента при естественной приобретенной вирусной инфекции развивалась гиперреактивность и нарушение функции M_2 -рецепторов [22].

Дисфункция M_2 -рецепторов показана на различных моделях астмы у животных [7, 13]. Причем интересно, что дисфункция M_2 -мускариновых рецепторов в этих работах описывается у сенсibilизированных морских свинок, обработанных антигеном. В этих же моделях показано, что потеря нейрональной M_2 -мускариновой рецепторной функции происходит одновременно с гиперреактивностью и что эти два эффекта связаны между собой.

У антиген-обработанных морских свинок гиперреактивность и потеря нейрональной M_2 -мускариновой рецепторной функции опосредованы эозинофилами [14]. В этой модели морских свинок эозинофилы рекрутируются к нервам воздухоносных путей, окружают и проникают в нервные узлы, ганглии, располагаются вдоль нервных волокон, идущих к гладкой мускулатуре. На секции умерших от БА людей эозинофилы обнаруживаются вдоль нервов в легких [8].

Предотвращает потерю M_2 -рецепторной функции обработка антителами к ИЛ-5 (который активирует

эозинофилы, вызывает их хемотаксис и эндотелиальную адгезию) [11]. Сходный эффект оказывает блокирование миграции эозинофилов в легкие антителами к VLA-4 [15]. Эти процедуры предотвращают также развитие гиперреактивности, индуцированной антигеном.

Эозинофилы при активации выделяют протеины, включая главный основной белок (ГОВ). Эозинофильный ГОВ является селективным аллостерическим антагонистом M_2 -рецепторов, являясь *in vivo* эндогенным антагонистом M_2 -рецепторов [21].

Блокада ГОВ специфическими антителами оказывает протективное действие на функцию нейрональных M_2 -мускариновых рецепторов у антигенобрабатанных морских свинок [21]. Более того, нейтрализация ГОВ гепарином и поли- α -глутамином приводит к быстрому восстановлению M_2 -мускариновых рецепторов у антиген-сенситизированных морских свинок [16]. В регуляции функции нейрональных M_2 -рецепторов и гиперреактивности важная роль принадлежит нейропептидам, опосредующим многие стороны действия нейрохолинэргических неадренэргических механизмов (см. ниже).

Холинэргическую импульсацию могут модулировать адренэргические нервы. Эндогенные катехоламины, вероятно, играют важную роль при бронхоконстрикции. Данных о прямой симпатической иннервации дыхательных путей нет, однако на находящихся в них клетках, в том числе тучных, присутствуют β -адренорецепторы.

Адреномиметики расслабляют гладкую мускулатуру дыхательных путей, подавляют высвобождение медиаторов из тучных клеток, повышают мукоцилиарный транспорт. Эффекты адреномиметиков опосредованы стимуляцией аденилатциклазы и повышением уровня ЦАМФ.

β_2 -селективные агонисты – это наиболее широко применяемые в настоящее время препараты для лечения БА.

Как предположил А. Szentivanyi (цит. по [3]), при БА имеется дисфункция β_2 -рецепторов. Установлено, что на лимфоцитах больных БА уменьшается число β -рецепторов. Эффективность применения адреномиметиков при БА, однако, указывает на то, что если дефект функции β_2 -рецепторов и имеет место, то его роль при данной патологии не столь важна.

В отличие от здоровых лиц активация α -адренорецепторов у больных БА сопровождается бронхоспазмом. Фентоламин (α -антагонист) вызывает бронходилатацию. Вероятно, воспаление усиливает α -адренэргические реакции, что может вносить свой вклад в бронхоконстрикцию при БА. Дисбаланс между импульсациями, повышающими и снижающими тонус бронхов, может быть причиной их гиперреактивности.

Кроме холинэргических и адренэргических меха-

низмов регуляции функций дыхательных путей, важнейшую роль играют неадренэргические и нехолинэргические (НАНХ) нервы [4, 5]. Многие эффекты НАНХ нервов опосредованы нейропептидами [28]. НАНХ нервы посредством нейропептидов регулируют сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей, сосудов и секрецию слизи. Нейропептиды модулируют эффекты классической вегетативной иннервации, оказывая влияние на высвобождение и эффекты нейротрансмиттеров из автономных нервов, т.е. вероятно, являются котрансмиттерами холинэргической иннервации [23].

Интересно отметить, что воспалительные цитокины способны усиливать экспрессию генов нейропептидов в воспалительных клетках, которые могут стать их основным источником в очаге воспаления. Показано, в частности, что такие нейропептиды как субстанция Р и вазоинтестинальный пептид (VIP) синтезируются в эозинофилах [10].

VIP состоит из 28 аминокислот, впервые был выделен из легких свиньи и широко представлен в ЦНС и периферической нервной системе. У животных и у человека VIP локализуется в парасимпатических и сенсорных нервах, в частности, в нервах, которые находятся в гладких мышцах дыхательных путей, сосудах и железах подслизистой. VIP вызывает сильнейшее расслабление гладкой мускулатуры крупных бронхов, оказывая небольшое действие на периферии дыхательных путей. Соответственно VIP-рецепторы экспрессированы главным образом в гладкой мускулатуре проксимальных, но не дистальных отделов дыхательных путей. Ингибируя высвобождение ацетилхолина из холинэргических нервов, VIP является, вероятно, эндогенным бронходилататором и антагонистом холинэргической бронхоконстрикции, повышая уровень ЦАМФ в гладкой мускулатуре. VIP усиливает мукоцилиарный клиренс, оказывает сильный сосудорасширяющий эффект, который даже более выражен, чем его бронходилатирующее действие.

В дыхательных путях VIP оказывает иммуномодулирующее действие. Действуя в основном на Т-клетки, он угнетает высвобождение из них ИЛ-2 и ИЛ-4 (но не γ -интерферона). VIP угнетает хемотаксис и пролиферацию легочных фибробластов [19]. Этот нейропептид угнетает также высвобождение медиаторов из легочных тучных клеток [23]. В легких больных БА после смерти наблюдается отсутствие VIP-иммунореактивных нервов [26]. Сходным с VIP действием обладают пептиды – гистидин-метионин, гистидин-валин-42, гелодермин, гелоспектин I и II, а также гипоталамические аденилатциклазаактивирующие пептиды (PACAP-38 и PACAP-27).

В патофизиологии и симптоматологии БА важную роль играют функциональные эффекты тахикининов, субстанции Р и нейрокинина.

Субстанция Р (SP) и нейрокинин A (NKA) локали-

зованы в демиелинизированных сенсорных нервных волокнах и относятся к классу тахикининов. Необходимо отметить, что тахикинины и их рецепторы экспрессированы в человеческих моноцитах и макрофагах [20]. Тахикинины оказывают множество различных эффектов в дыхательных путях, которые играют важную роль при БА. Эффекты тахикининов опосредуются через NK₁-рецепторы, активируемые преимущественно SP, а также NK₂-рецепторы, активируемые NKA.

Тахикининовые рецепторы распределены как в мелких, так и крупных дыхательных путях. Сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей человека тахикининами происходит через NK₂-рецепторы, т.е. опосредуется NKA. Сокращение гладкой мускулатуры дыхательных путей, опосредованное NKA, значительно сильнее выражено в мелких бронхах, чем в проксимальном отделе, в отличие от холинэргической констрикции, выраженной в проксимальном отделе. Механическое повреждение эпителия дыхательных путей усиливает бронхоконстрикцию, опосредованную NKA. SP усиливает секрецию слизи из подслизистых желез в человеческих дыхательных путях через NK-рецепторы. SP вызывает дегрануляцию тучных клеток кожи и высвобождение ГОБ из эозинофилов. Более того, SP вызывает также выраженную вазодилатацию сосудов и экссудацию плазмы из сосудов, в том числе легочных. SP стимулирует ангиогенез, что, вероятно, играет роль в формировании новых сосудов дыхательных путей астматиков. В отличие от расслабляющего влияния на гладкую мускулатуру артериол SP стимулирует сокращение мускулатуры венул.

Тахикинины усиливают хемотаксис эозинофилов, а также могут активировать альвеолярные макрофаги и моноциты, индуцируя высвобождение воспалительных цитокинов. SP и NKA стимулируют хемотаксис и пролиферацию фибробластов, что указывает на их возможную роль в возникновении фиброзных изменений при БА [19].

Тахикинины регулируют (опосредованно) холинэргическую импульсацию дыхательных путей. Введение нейрокинин-1-рецептор антагонистов (NK-1 антагонистов) оказывает протективный эффект на M₂-рецепторную функцию и ингибирует гиперреактивность у обработанных антигеном морских свинок [9]. В то же время NK-1-рецептор антагонисты не ингибируют миграцию эозинофилов к нервам после введения SP [9]. В дальнейшем было показано, что тахикинин-рецептор-антагонисты предотвращают активацию эозинофилов и высвобождение ими главного основного белка [12].

Введение SP интактным свободным от патогенов

морским свинкам приводит к острой потере функции M₂-нейрональных рецепторов и гиперреактивности. Оба эти эффекта блокируются истощением эозинофилов или антителами к ГОБ [12].

Таким образом, SP и другие тахикинины необходимы для активации эозинофилов в легких, причем тахикинины увеличивают высвобождение ацетилхолина и вызывают гиперреактивность не прямым путем, а опосредованно через индукцию высвобождения эозинофилами ГОБ, являющегося эндогенным антагонистом M₂-рецепторов, блокирующим M₂-нейрональные рецепторы. Более того, эти данные указывают на то, что действие тахикининов на эозинофилы опосредовано через специфические рецепторы.

Потеря M₂-рецепторной функции и гиперреактивность может не коррелировать с изменением числа эозинофилов. Антагонисты NK-рецепторов, антитела к ГОБ не ингибируют число эозинофилов в лаважной жидкости и в ткани дыхательных путей [9]. SP, вызывающая потерю функции M₂-рецепторов и гиперреактивность при введении интактным свободным от патогена морским свинкам, не вызывает при этом изменения числа эозинофилов в лаважной жидкости и дыхательном тракте [12]. Вышеприведенные данные говорят о том, что SP, индуцирующая (через ГОБ) ингибирование функции M₂-рецепторов и гиперреактивность, может оказывать свое действие через активацию эозинофилов, постоянно присутствующих в дыхательных путях. Интересно отметить, что дисфункция M₂-мускариновых рецепторов и гиперреактивность, индуцированная озоном, также опосредована ГОБ [30].

В респираторном тракте представлен также пептид, связанный с геном кальцитонина (кокальцитогенин) – CGRP, один из трех продуктов гена кальцитонина. Кокальцитогенин состоит из 37 аминокислот и встречается в чувствительных нервах совместно с SP. CGRP – сильный вазодилататор, в том числе сосудов бронхов. Рецепторы CGRP значительно больше представлены в бронхиальных сосудах, чем в эпителии и гладкой мускулатуре дыхательных путей. CGRP, вероятно, играет важную роль в усилении кровотока и гиперемии в дыхательных путях при раздражении сенсорных нервов бронхов, в частности при БА. Действие его на гладкую мускулатуру дыхательных путей опосредованное и может приводить как к расслаблению, так и сокращению [4].

Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно прийти к заключению, что целый ряд функциональных нарушений, имеющих место при БА, является результатом нейроиммунных взаимодействий, которые осуществляются в основном через эозинофилы.

Поступила 15.01.04

Նյարդախմունային հարաբերությունները բրոնխիալ ասթմայի ժամանակ

Ս.Ս. Ղամբարով, Ա.Վ. Հակոբյան, Ս.Ս. Հարությունյան, Լ.Ա. Կոչյան,
Ա.Ս. Ջաքարյան, Ա.Ռ. Գաբրիելյան

Աշխատանքում լուսաբանվում է բրոնխիալ ասթմայի ժամանակ ներդրող M₂-ընկալիչների դերը բրոնխոկոնստրիկցիայի և հիպերռեակտիվականության զարգացման ընթացքում: Ցույց է տրված էոզինոֆիլների մեդիատորների

դերը M₂-ներդրող ընկալիչների ֆունկցիաների կարգավորման հարցում: Բերվում են տվյալներ ներդրող նյարդային հիպերռեակտիվության կարգավորման մեջ:

Neuroimmune interrelations in bronchial asthma

S.S. Ghambarov, A.V. Hakobyan, S.S. Haroutyunian, L.A. Ktsoyan,
A.S. Zakaryan, A.R. Gabrielyan

The aim of the current survey is the study of neuroimmune interrelations in bronchial asthma. The role of M₂ neuronal receptors in the development of hyperreactivity and bronchoconstriction and that of the eosinophil me-

diators in regulation of neuronal M₂-receptors function is shown. The data on the significance of neuropeptides in regulation of bronchial tonus and hyperreactivity are given.

Литература

1. Ayala L.E., Ahmed T. Chest, 1989; 96:1285.
2. Baker D.G., Brown I.K. Am. Rev. Respir. Dis., 1991; 143:A358.
3. Barnes P.J. Asthma: Basic mechanisms and clinical management. Eds. Barnes P. J., Rodger L. W., Thomson N. C. London, Academic Press, 1998.
4. Barnes P.J. All. Clinic. Immunol. International, 2000, 12, 2, p. 54.
5. Besedovsky H.O., Del Rey A. Endocrine Reviews, 1996, 17, 1, p. 64.
6. Blalok J.E. Immunol. Today, 1994, 15, 1, p. 504.
7. Costello R.W., Evans C.E., Yost B.L., Belmonte K.E., Jacoby D.B., Fryer A.D. J. Appl. Physiol., 1999.
8. Costello R.W. Fryer A.D. Cholinergic mechanisms in asthma. In: Barnes P.J., Grunstein M.M. (Eds.) Asthma. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; Ch. 68.
9. Costello R.W. Fryer A.D., Belmonte K.E., Jacoby D.B. Br. J. Pharmacol., 1998; 124:267.
10. Danielle R.P. Barnes P. J., Goetze E. J., Nadel J. O., Dorisios, Kiley J., Jacobs T. Am. Rev. Respir. Dis., 1992, 145, p. 1230.
11. Elbon C.L., Jacoby D.B., Fryer A.D. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol., 1995; 12; 320.
12. Evans C.E. Jacoby D.B. Gleich G. J. Fryer A.D. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1999; 159;A 280.
13. Evans C.M., Jacoby D.B., Gleich G.J., Fryer A. D., Costello R.W. J. Clin. Invest., 1997;100:2254.
14. Fryer A. D., Costello R.W., Jacoby D. B. Clin. Immunol. Inter., 2000, 12, p. 54.
15. Fryer A.D., Costello R.W., Yost B.L., Lobb R.R., Tedder T.F., Steeber A.S., Bochner B.S. J. Clin. Invest., 1997; 99:2036.
16. Fryer A.D., Jacob D.B. J. Clin. Invest., 1992; 90:2292.
17. Fryer A.D., MacLagan J. Br. J. Pharmacol., 1984, 83:973.
18. Fryer A. Muscarinic receptors. In Busse W, Holgate S (Eds) Asthma and Rhinitis, Boston:Blackwell Scientific Publication, 1994.
19. Harrison N.K., Dawes K.E., Kwon O.J., Barnes P.J., Laurent G.J., Chung K.F. Am. J. Physiol., 1995, 12, p. 1273.
20. How W.Z., Lai J.P., Zhu X.H., Uvaydova M., Douglas S. D. J. Leukoc. Biol., 1998; 68, 828.
21. Jacoby D.B., Gleich G.J., Fryer A.D. J. Clin. Invest., 1993; 91;13:1314.
22. Keen H., Hurst V., Jack S., Pearson M. G., Warburton C., Calverley P.M.A., Costello R.W. Eur. Respir. J., 1998;12:149s.
23. Maggi C.A., Giachetti A., Dey R. D., Said S. J. Physiol. Rev., 1995, 75, p. 277.
24. Minette P.S., Lammers J.W.J, Dixon C.M.S., McCusker M.T., Barnes P.J. J. Appl. Physiol., 1989;67:2461.
25. Nadel J.A., Barnes P.J. Ann. Rev. Med., 1984;35:47.
26. Ollerenschow S., Jarvis D., Woolcock A., Salivan C., Schreiber T.N. Engl. J. Med., 1989, 320, p. 1244.
27. Szentivanyi A. J. Allergy, 1968, 42, p. 203.
28. Uddman R., Hakanson R., Luts A., Sundler F. In: Autonomic control of the respiratory system. (Eds.) Barnes P.J., London, 1997, p. 21.
29. Vitkovic L., Bockaert J., Jacque C. J Neurochemistry, 74, 2, 2000, p. 457.
30. Yost B.L., Gleich G.J., Fryer A.D. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1998;157:A820.