

Сенсорные структуры легких и воздухоносных путей

Филиппова Л.В.¹, Ноздрачев А.Д.^{1,2}

Sensory structures of lungs and airways

Filippova L.V., Nozdrachev A.D.

¹ Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

² Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

© Филиппова Л.В., Ноздрачев А.Д.

Оптимальная реализация дыхательной функции зависит от разнообразных сенсорных обратных связей из множества источников организма. Информация, поступающая из воздухоносных путей и легких, является одной из самых важных обратных связей, обеспечивающих настраивание дыхательного центра на произведение оптимальных движений дыхания. В статье представлены существующие в настоящее время сведения по морфологии и функциональным характеристикам сенсорных структур воздухоносных путей и легких. Рассматриваются медленно адаптирующиеся рецепторы растяжения легких, быстро адаптирующиеся рецепторы, рецепторы С-волокон и нейроэпителиальные тельца.

Ключевые слова: легкие, воздухоносные пути, сенсорные структуры.

The optimum realization to respiratory function depends on varied sensory feedbacks from ensemble of the sources of the body. Pulmonary sensory receptors are the initiating sites for lung reflexes. The information arriving from lungs and airways information is one of the most important feedbacks that provide the adaptation of the respiratory centre for producing of the pattern optimal in terms of work and force of breathing. In article the review of currently existing data about morphology and functional characteristics of sensitive pulmonary structures is presented: slowly adapting stretch receptors, rapidly adapting receptors, C-fiber receptors and neuroepithelial bodies.

Key words: lungs, airways, sensory structures.

УДК 612.2

Согласно электрофизиологическим характеристикам рецепторы дыхательных путей и легких разделяют на три типа: медленно адаптирующиеся рецепторы растяжения, быстро адаптирующиеся рецепторы и легочные рецепторы С-волокон, или J-рецепторы. В 2001 г. в список физиологически охарактеризованных рецепторов дыхательных путей были добавлены нейроэпителиальные тела [24]. Работа посвящена описанию особенностей функционирования и морфологии каждого из этих типов.

Медленно адаптирующиеся рецепторы растяжения. Обнаруженные с помощью световой и электронной микроскопии ветвящиеся, связанные с гладкими мышцами рецептороподобные нервные терминалы на основании их локализации и преимущественной связи с электрофизиологически определенными сенсорными рецепторами в разные годы называли гладкомышечными нервными веретенами [17], легочными рецепторами растяжения [23] или медленно адаптирующимися

рецепторами растяжения (slowly adapting receptors (SAR)) [26]. Разряд этих волокон зависит от степени растяжения легких, медленно адаптируется в ответ на продолжающийся вдох и тормозится при спадении легких. Следовательно, они являются афферентным путем инфляционного рефлекса Геринга—Брейера. Медленно адаптирующиеся рецепторы оказывают рефлекторные влияния на моторные пути, отличающиеся от тех, что идут от респираторных мышц [6], т.е. они расслабляют гладкие мышцы дыхательных путей. Эти рецепторы влияют на респираторные ощущения, на время задержки дыхания и на сердечный ритм, что важно в процессе мышечной работы.

В настоящее время описано несколько разных подтипов медленно адаптирующихся легочных рецепторов растяжения [9]. Использование подхода, объединяющего электрофизиологические и морфологические методы, позволило определить, что эти рецепторы локализуются не только в крупных ветвях

дыхательных путей, но и в их периферических участках [27]. На периферии эти структуры более просты и их плотность чрезвычайно низка. Вызывают ли эти отдельные подтипы рецепторов различную рефлекторную активность, пока не известно.

Посредством иммуноцитохимического окрашивания установлено, что ветвящиеся окончания вагусного происхождения проникают преимущественно в гладкомышечный слой легких или в концевую пластинку [8, 27]. Из-за близкой связи с гладкими мышцами эти терминалы называют рецепторами воздухоносных путей, связанными с гладкими мышцами (smooth muscle-associated airway receptors (SMAR)). Рецепторы иммунореактивны к Na^+/K^+ -АТФазе $\alpha 3$, VGLUT1 и VGLUT2. Они экспрессируют рецепторы P2X₃, и в них присутствуют кальцийсвязанные белки. Нервные волокна, заканчивающиеся этими терминалами, миелинизованы. Терминалы рецепторов самой периферической части легкого не имеют очевидной связи с гладкими мышцами, хотя по электрофизиологическим характеристикам и относятся к группе медленно адаптирующихся рецепторов. Последнее свидетельствует о том, что мышечное сокращение, по-видимому, не является необходимым прямым фактором для активации этих рецепторов.

Связанные и несвязанные с гладкими мышцами рецепторы имеют схожие электрофизиологические свойства. Часть рецепторов демонстрируют тоническую активность в течение всего дыхательного цикла и являются низкопороговыми. У других рецепторов взрыв активности регистрируется лишь в ответ на раздувание легкого — это фазные высокопороговые рецепторы [27]. Частота их импульсной активности прогрессивно повышается с увеличением объема легкого [6, 27].

Предполагается, что для каждого паттерна дыхания существует оптимальный калибр воздухоносного пути и медленно адаптирующиеся рецепторы помогают определять этот калибр [18]. Однако существование такого механизма и его значение пока точно не установлено. У людей в отличие от животных роль медленно адаптирующихся легочных рецепторов в контроле паттерна дыхания весьма незначительна.

В легких обнаружен еще один подтип медленно адаптирующихся рецепторов, которые разряжаются синхронно с сердечным ритмом во время экспираторной фазы. Эти структуры локализуются в основном вблизи кровеносных сосудов [27].

Идентифицированные в гортани «рецепторы давления» по своим характеристикам подобны медленно адаптирующимся рецепторам нижних отделов легких. Они имеют миелинизированные волокна и медленно адаптируются, отвечают на раздувание гортани, а некоторые из них также и на коллапс. Подобно медленно адаптирующимся рецепторам легких, они тормозятся CO_2 . Однако не установлено рефлекторное влияние «рецепторов давления» на дыхание, и они все еще не идентифицированы гистологически.

Известно, что медленно адаптирующиеся рецепторы в основном нечувствительны к химическим агентам, однако уменьшение CO_2 в легких во время раздувания может их сенсибилизировать и, таким образом, ускорить окончание вдоха. Работает ли подобный механизм в естественных условиях, до сих пор не известно.

Быстро адаптирующиеся рецепторы представляют достаточно пеструю коллекцию сенсорных структур, проявляющих разные свойства. Большинство рецепторов стимулируются раздуванием и спадением легких, имеют нерегулярную частоту разряда и различные индексы адаптации. Паттерн разряда и хемочувствительность к ирритантам быстро адаптирующихся рецепторов, вероятно, зависят от их локализации. Наиболее чувствительные находятся в легких, причем концентрируются главным образом в точках бифуркации. Считается, что импульсы именно этих сенсорных структур вызывают кашель и усиливают дыхание. Помимо кашля и усиления дыхания стимуляция быстро адаптирующихся рецепторов продуцирует рефлекторную секрецию слизи в нижних отделах дыхательных путей. Удивительно, но их сердечно-сосудистые рефлекторные эффекты до сих пор не описаны.

Паттерн распределения рецепторов внутри стенки воздухоносных путей идентифицирован лишь недавно. Эти рецепторы расположены на всем протяжении трахеобронхиального дерева и морфологически представляют собой $\text{A}\delta$ -миелинизированные афферентные волокна блуждающего нерва, идущие от немиелинизированных терминалей, лежащих внутри и под эпителием дыхательных путей [25, 28]. Часто терминалы быстро адаптирующихся рецепторов встречаются вблизи посткапиллярных венул. В естественных условиях эти рецепторы чувствительны к большому числу химических ирритантов и медиаторов, однако они возбуждаются ими не прямо, а вторично — в ответ на

механические изменения слизистой оболочки и гладких мышц. Известно, что быстро адаптирующиеся рецепторы стимулируются или сенситизируются отеком воздухоносных путей. Имеются основания считать, что все показатели уравнения Старлинга повышают их активность [16].

Гортанный эквивалент легочных быстро адаптирующихся рецепторов — «ирритантные», или «кашлевые», рецепторы. Они обычно неактивны, но возбуждаются при прикосновении, воздействии воды, дыма, пыли и токсинов окружающей среды. Рецепторы имеют миелинизированные волокна и быстро адаптируются на механические стимулы. Их клеточные тела расположены преимущественно в узловатом ганглии. Результатом раздражения рецепторов является частое поверхностное дыхание, кашлевой рефлекс, или рефлекс бронхоконстрикции. Эти рецепторы запускают экспираторный рефлекс из гортани.

В эпителии трахеи морской свинки описаны рецепторы, клеточные тела которых находятся в яремном ганглии [10]. Они также передают сенсорную информацию по Аδ-волокам блуждающего нерва и быстро адаптируются к постоянному механическому стимулу. Однако их чувствительность к ряду химических веществ отличается от той, что свойственна для классических быстро адаптирующихся рецепторов.

Легочные рецепторы С-волокон (J-рецепторы). Характерной особенностью легочных афферентных С-волокон блуждающего нерва является то, что их рецепторы стимулируются внутривенным введением химических веществ (фенилдигуанид, капсаицин, лобелин), ирритантами и воспалительными медиаторами. Кроме этого они могут быть активированы патологическими состояниями типа анафилаксии, пневмонии и микроэмболии.

Первоначально считалось, что терминалы афферентных С-волокон блуждающего нерва расположены между альвеолярным эпителием и капиллярами легких, в связи с этим их назвали юктакапиллярными легочными рецепторами [20]. Теперь для их обозначения используют термин «легочные рецепторы С-волокон». Эти рецепторы можно считать частью широко распространенной популяции полимодальных ноцицепторов, обнаруженных в большинстве висцеральных тканей.

Легочные рецепторы рефлекторно вызывают апноэ, за которым следует быстрое поверхностное ды-

хание, брадикардия и гипертензия [21]. Последующие работы добавили в список рефлекторных ответов этих рецепторов бронхоконстрикцию, ларингоспазм, слизистую секрецию воздухоносных путей, вазодилатацию бронхов и носовой области. Спорным остается вопрос о способности легочных С-волокон тормозить спинальные рефлексы к скелетным мышцам.

Интероцептивные С-волокна эпителиальной поверхности легких и С-волокна, локализованные глубоко внутри ткани, могут представлять различные типы нервов. Капсаицин, например, в экспериментах *in vivo* стимулирует оба типа рецепторов, а воспалительные медиаторы типа брадикинина, простагландинов и аденозина избирательно стимулируют только определенный тип [11, 14]. Однако *in vivo* полученные данные о различиях чувствительности С-волокон нельзя прямо переносить на нервные волокна *per se*, поскольку они могут отражать разницу в доставке стимула к рецептору или косвенные эффекты веществ на С-волокна в различных участках внутри органа.

Большинство расположенных глубоко в легком С-волокон, вероятно являются синонимами юктакапиллярных рецепторов Пэйнтала (J-рецепторы). Бронхиальные С-волокна сосредоточены в слизистой оболочке крупных воздухоносных путей. Показано, что оба класса С-волокон отличаются по химическому профилю активации, нейропептидному содержанию и локализации в пределах легкого [22]. Клеточные тела С-волокон блуждающего нерва, иннервирующих легочную систему, расположены в двух различных ганглиях: экстралегочные воздухоносные пути (гортань, трахея и бронхи) и легочная паренхимная ткань иннервируются нейронами яремного ганглия, структуры внутри легких — нейронами узловатых ганглиев. Нейроны узловатого ганглия, направляющие отростки в легкие, отличаются от нейронов яремных ганглиев также и фармакологически. Различия в фенотипах С-волокон очевидны даже на уровне экспрессии мембранных рецепторов и содержания нейропептидов. Рецепторы С-волокон легких и бронхов отличаются и по реакции на изменения давления в левом предсердии. Рецепторы легких не отвечают на ранних фазах дисфункции левых желудочков сердца, а бронхиальные рецепторы стимулируются при повышении давления в левом предсердии на 10 мм рт. ст. [15]. Кроме того, как и быстро адаптирующиеся рецепторы, они стимулируются комбинацией сил Стар-

линга. Во время сильного отека наряду с быстро адаптирующимися рецепторами активируются и С-волокна дыхательных путей и периферических отделов легких.

Таким образом, в активации сенсорных структур существует иерархия: быстро адаптирующиеся рецепторы реагируют на самые ранние изменения тока жидкости, при достижении необходимого условия рекрутируются другие типы рецепторов. С повышением давления в малом круге кровообращения, увеличением объема интерстициальной жидкости в легких (отек), при эмболии мелких легочных сосудов, а также при действии биологически активных веществ в дыхательный центр поступают импульсы по медленным волокнам блуждающего нерва. В результате дыхание становится частым и поверхностным.

Еще одна важная функция рецепторов дыхательных путей и легких — участие в нейроиммунных взаимодействиях. Ранее подобные взаимодействия были продемонстрированы в желудочно-кишечном тракте [1—4]. В слизистой оболочке дыхательных путей также имеются тесные функциональные и морфологические связи между капсаицин-чувствительными афферентными волокнами и иммунными клетками. Нейропептиды, выбрасываемые окончаниями С-волокон, влияют на иммунные клетки, а множество освобожденных лейкоцитами медиаторов, в свою очередь, стимулируют рецепцию. Показано, что капсаицин-чувствительные афферентные волокна могут играть важную протективную роль в воспалении воздухоносных путей и таким способом вносить свой вклад в увеличенную бронхоконстрикцию [13].

Нейроэпителиальные тела (НЭТ) выполняют хемочувствительную функцию, а также регулируют рост и развитие воздухоносных путей [5, 7, 12, 19, 29]. Они состоят из 4—25 клеток, которым присущи черты строения эндокринных клеток открытого типа. Клетки тесно контактируют с нервными окончаниями и капиллярами фенестрированного типа. Можно полагать, что сенсорные окончания волокон блуждающего нерва внутри НЭТ информируют нервные сети ствола мозга о содержании кислорода во вдыхаемом воздухе, т.е. НЭТ дополняют функции артериальных хемосенсоров. Однако точного и подлинного понимания механизмов реакции НЭТ на гипоксию пока не существует.

Недавно выяснена сложная организация иннервации НЭТ [7, 8, 19]. Двойную сенсорную иннервацию этих образований обеспечивают афферентные волокна вагусного и спинального происхождения. Характерно, что волокна блуждающего нерва концентрируются в основном в НЭТ, другие же области легкого ими практически не иннервируются [5]. Миелинизированные волокна блуждающего нерва, берущие начало в узловатом ганглии и теряющие миелиновые оболочки между нейроэпителиальными клетками, нечувствительны к капсаицину. Они иммунореактивны к калбиндину и рецепторам P2X₃, но негативны по отношению к рецептору TRPV1. Популяция сенсорных волокон спинального происхождения, конвергирующая на тех же самых НЭТ, состоит из немиелинизированных капсаицин-чувствительных волокон, иммунореактивных к CGRP, субстанции P и TRPV1. Эти афференты формируют сплетение под НЭТ, не проникая между эпителиальными клетками [7]. Существует еще одна популяция нейронов — нитроергические внутрилегочные ганглионарные нейроны. Эти холинергические внутренние нейроны направляют свои окончания к НЭТ, а их клеточные тела контактируют с коллатеральными спинальных нейронов. Таким образом, комплексные и сложные взаимодействия в НЭТ обеспечивает тройная иннервация.

Демонстрация P2X₃-рецепторной иммунореактивности в афферентных окончаниях волокон блуждающего нерва может указывать на роль аденозинтрифосфата (АТФ), освобождаемого клетками НЭТ. Роль афферентных волокон спинального происхождения менее очевидна. Эти афференты отвечают на ирритантные раздражители (типа аммиака, дыма) и могут передавать ноцицептивные сигналы. В процессы передачи ноцицептивной информации, вероятно, вовлечены выделяемые из НЭТ медиаторы, стимулирующие рецепторы спинальных афферентных волокон, которые, в свою очередь, могут освобождать пептидные медиаторы и запускать таким путем местные аксон-рефлексы.

Существует мнение, что НЭТ с их сложной афферентной иннервацией могут функционировать как «корпускулярный» механосенсор [5, 7]. Механическая стимуляция может приводить к выходу АТФ из НЭТ и тем самым стимулировать афферентные волокна. Исследования механосенсорной роли этих структур показали, что НЭТ и медленно адаптирующиеся рецепторы — две разные сущности [28]. Действительно,

НЭТ редко сосуществуют с медленно адаптирующимися рецепторами. Если же они обнаруживаются вместе, то только малая часть этих образований находится в тесном контакте. Все эти факты позволили заключить, что генерация активности медленно адаптирующимися рецепторами не связана с информацией, исходящей из НЭТ. Вместе с тем недавно с помощью конфокальной микроскопии и иммунохимических маркеров удалось получить препарат гладкомышечного рецептора легких, находящегося вблизи НЭТ [5]. На препарате хорошо видны Na^+/K^+ -АТФаза-иммунореактивные структуры внутри НЭТ. Последнее позволяет заключить, что часть структур НЭТ все же является медленно адаптирующимися рецепторами. Другие исследователи, не обнаружившие Na^+/K^+ -АТФаза-иммунореактивных структур в НЭТ [27—29], утверждают, что если НЭТ и участвуют в механотрансдукции медленно адаптирующихся рецепторов, то играют лишь модулирующую роль. Очевидно, что гипотеза требует дополнительных доказательств.

Таким образом, можно считать установленным тот факт, что НЭТ образуют внутрилегочную рецепторную систему, регистрирующую изменения состава вдыхаемого воздуха, и вырабатывают в ответ на это биогенные амины, пептидные гормоны, которые регулируют тонус стенок бронхов и кровеносных сосудов.

В заключение необходимо отметить, что применение в последние годы новых методов исследований облегчило проведение наблюдений за рецепторными структурами и существенно расширило представления о роли интероцепторов в регуляции деятельности дыхательной системы, что позволило сформулировать своеобразные гипотезы об организации легочных рецепторов. Вместе с тем многие представления еще нуждаются в экспериментальных поисках, в том числе и в направлении выяснения молекулярных механизмов активации различных типов рецепторов.

Литература

1. Ноздрачев А.Д., Акоев Г.Н., Филиппова Л.В., Шерман Н.О. // ДАН. 1998. Т. 361, № 6. С. 846—848.

Сведения об авторах

Л.В. Филиппова — д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории физиологии рецепции Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (г. Санкт-Петербург).

2. Ноздрачев А.Д., Филиппова Л.В., Шерман Н.О., Понасюк Н.В. // ДАН. 2001. Т. 376, № 1. С. 124—126.
3. Ноздрачев А.Д., Филиппова Л.В. // ДАН. 2003. Т. 389. № 4. С. 105—108.
4. Филиппова Л.В., Ноздрачев А.Д. Интероцепция и нейромимунные взаимодействия. СПб: Наука, 2007. 295 с.
5. Adriaensen D., Brouns I., Pintelon I. // J. Appl. Physiol. 2006. V. 101. P. 960—970.
6. Bailey E.F., Fregosi R.F. // J. Appl. Physiol. 2006. V. 101, № 2. P. 609—617.
7. Brouns I., Van Genechten J., Scheuermann D.W. et al. // J. Comp. Neurol. 2002. V. 449. P. 343—354.
8. Brouns I., Pintelon I., De Proost I. et al. // Histochemistry and Cell Biology. 2006. V. 125, № 4. P. 351—367.
9. Canning B.J., Iazzone S.B., Meeker S.N. et al. // J. Physiol. 2004. V. 557. P. 543—558.
10. Carr M.J., Udem B.J. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2003. V. 16, № 1. P. 45—52.
11. Coleridge H.M., Coleridge J.C.G. // Ann. Rev. Physiol. 1994. V. 56. P. 69—91.
12. Cutz E., Jackson A. // Respir. Physiol. 1999. V. 115. P. 201—214.
13. Elekes K., Helyes Z., Németh J. et al. // Regul. Peptides. 2007. V. 141, № 1—3. P. 44—54.
14. Hong J.L., Ho C. Y., Kwong K., Lee L.Y. // J. Physiol. 1998. V. 508. P. 109—118.
15. Kappagoda C.T., Skepper J.N., McNaughton L. et al. // J. Anat. 1990. V. 168. P. 265—276.
16. Kappagoda C.T., Ravi K. // Exp. Physiol. 2006. V. 91, № 4. P. 647—654.
17. Larsell O. // J. Comp. Neurol. 1921. V. 33. P. 105—131.
18. Mitzner W. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2004. V. 169. P. 789—790.
19. Neuhuber W.L. // Amer. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2003. V. 28, № 3. P. 265—266.
20. Paintal A.S. // QJ Exp. Physiol. 1955. Vol. 40. P. 89—111.
21. Paintal A.S. // Physiol. Rev. 1973. V. 53, № 1. P. 159—227.
22. Udem B.J., Chuaychoo B., Lee M. G. et al. // J. Physiol. 2004. V. 556, Pt. 3. P. 905—917.
23. von Düring M., Andres K.H., Iravani J.Z. // Anat. Entwickl. Gesch. 1974. V. 143. P. 215—222.
24. Widdicombe J.G. // Respir. Physiol. 2001. V. 125. P. 3—15.
25. Widdicombe J.G. // J. Appl. Physiol. 2006. V. 101. P. 628—634.
26. Yamamoto Y., Atoji Y., Suzuki Y. // J. Vet. Med. Sci. 1999. V. 61. P. 267—269.
27. Yu J., Wang Y.F., Zhang J.W. // J. Appl. Physiol. 2003. V. 95. P. 385—393.
28. Yu J. // Respir. Physiol. Neurobiol. 2005. V. 148. P. 217—243.
29. Yu J. // J. Appl. Physiol. 2007. V. 102, № 4. P. 1727.

Поступила в редакцию 16.11.2010 г.

Утверждена к печати 14.12.2010 г.

Обзор литературы

А.Д. Ноздрачев — д-р биол. наук, академик РАН, профессор кафедры общей физиологии СПбГУ, зав. лабораторией физиологии рецепции Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (г. Санкт-Петербург).

Для корреспонденции

Филиппова Лидия Вячеславовна, тел.: (812) 328-07-01, доб.123, (812) 271-28-06, факс (812) 328-05-01; e-mail: fili@infran.ru