

ЗНАЧЕНИЕ АФФЕРЕНТНЫХ С-ВОЛОКОН В СОКРАЩЕНИИ ГЛАДКОЙ МУСКУЛАТУРЫ ТРАХЕИ И БРОНХОВ КРЫСЫ

© В. М. Кирилина,¹ О. Е. Смирнова,² Л. Е. Блажевич,¹
А. Н. Федин,² А. И. Кривченко², Е. Р. Никитина²

¹ Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия
E-mail: lyu15041988@yandex.ru;

² Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия

В данной статье приводятся результаты экспериментов с применением электрической стимуляции постганглионарных нервных волокон (частота — 30 стим/с, длительность — 0.5 мс, амплитуда — 20 В, продолжительность стимуляции — 10 с). Установлено, что для С-волокон в нижних дыхательных путях крысы характерно 2 пути влияния на сокращение гладкой мышцы. Первый путь связан с выделением тахикининов констрикторного эффекта (нейрокинин А), второй путь — это реализация рефлекса через метасимпатический ганглий. Ведущая роль в сокращении связана с ганглием, в меньшей степени — с тахикининами.

Ключевые слова: неадренергическая нехолинергическая система, тахикинины, метасимпатический ганглий.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 1. С. 87—95. 2018

V. M. Kirilina,¹ O. E. Smirnova,¹ L. E. Blazhevich,¹ A. N. Fedin,² A. I. Krivchenko,² E. R. Nikitina.² THE IMPORTANCE OF AFFERENT C-FIBERS IN THE CONTRACTION OF SMOOTH MUSCLES OF THE TRACHEA AND BRONCHI OF THE RAT. ¹ Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia, e-mail: lyu15041988@yandex.ru; ² Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS, St. Petersburg, Russia.

This article presents the results of experiments with the using of electrical stimulation of postganglionic nerve fibers (frequency — 30 stimulates/s, duration — 0.5 ms, amplitude — 20 V, duration of stimulation — 10 s.). It was found that C-fibers in the lower respiratory tract of the rat are characterized by two ways of influence on the contraction of smooth muscles. The first way is associated with the release of tachykinins of the constrictive effect (neurokinin A), the second way is the realization of the reflex through the metasympathetic ganglion. The leading role in the muscle contraction is associated with the ganglion, and to a lesser extent — with tachykinins.

Key words: non-adrenergic, non-cholinergic system, tachykinins, metasympathetic ganglion.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 1. P. 87—95. 2018

На сегодняшний день вопросы, связанные с иннервацией нижних дыхательных путей, довольно хорошо изучены. Тем не менее все больше внимания уделяется чувствительным С-волоконкам, участвующим в механизме гиперреактивности

и патогенезе хронической обструктивной болезни легких. С-волокна представляют неадренергическую нехолинергическую систему (НАНХ-систему) [6] и выполняют двойную функцию: выделение биологически активных веществ и участие в виде афферентного пути в местном рефлексе с задействованием интрамурального метасимпатического ганглия [8]. С-волокна возбуждаются малыми дозами капсаицина и выделяют тахикинины, вызывающие констрикторный (благодаря нейрокинину А, SP) [14] или дилатационный (в результате влияния вазоактивного интестинального пептида; NO) эффекты [11]. Однако не до конца выясненным остается вопрос: какому из механизмов — выделению тахикининов или осуществлению афферентной передачи — принадлежит ведущая роль в реализации местного сократительного рефлекса в респираторном тракте крысы. Не выяснено, рецепторам какой из структур — тучных клеток или гладкой мышцы — принадлежит ведущая роль в гладкомышечном сокращении вследствие появления в системе тахикининов.

В нижних воздухоносных путях располагается множество рецепторов, играющих большую роль в оптимизации дыхательного акта. В трахее и бронхах на сегодняшний день выделено 4 типа рецепторов: медленно адаптирующиеся стретч-рецепторы, быстро адаптирующиеся стретч-рецепторы, рецепторы С-волокон (бронхиальные и пульмональные) и сенсорные нейроэпителиальные клетки (НЭК) [5].

Бронхолегочные С-волокна НАНХ-системы составляют большинство афферентных волокон, иннервирующих респираторный тракт, они реагируют главным образом на химические раздражители, и в них локализованы низкопороговые, медленно адаптирующиеся рецепторы. Почти все С-волокна являются капсаицин-чувствительными, им свойственна двойная сенсорно-эффекторная функция: инициация сенсорных нервных импульсов и выделение медиаторов. В паренхиме легких С-волокна обнаружены около капилляров, иногда в них находятся рецепторы, которые называют юктакапиллярными, или J-рецепторами. С-волокна отходят от нейронов яремного и узлового ганглиев. Кроме того, легкие иннервированы С-волокнами, идущими от ганглиев спинных корешков, они подобны С-волокнам яремного ганглия [14].

Бронхоконстрикция и бронходилатация дыхательных путей опосредуются разными нервными системами. За бронхоконстрикцию ответственны холинергическая и возбуждающая неадренергическая нехолинергическая (вНАНХ) системы, за бронходилатацию — адренергическая и тормозная неадренергическая нехолинергическая (тНАНХ) системы. Одна мышечная клетка может получать импульсы от разных нейронов и в ней могут регистрироваться как возбуждающие, так и тормозные потенциалы.

Холинергические возбуждающие механизмы. Ацетилхолин, выделяемый холинергическими нейронами и нервами, взаимодействует с мускариновыми и никотиновыми рецепторами. Никотиновые рецепторы расположены на нейронах функционального модуля [1].

Возбуждающие неадренергические нехолинергические волокна отходят от нейронов сенсорных ганглиев блуждающего нерва (узлового и яремного) и ганглиев дорсальных корешков [9]. Это капсаицин-чувствительные С-волокна. Они посылают отростки в эпителий и к нейронам интрамуральных ганглиев дыхательных путей. Тахикинины (нейрокинин А), выделяемые из С-волокон, вызывают сужение дыхательных путей вследствие прямого действия на гладкую мышцу через НК2-рецепторы и за счет повышения активности ганглионарных нейронов, на мембране которых имеются также рецепторы к SP (НК1-рецепторы) [12]. Капсаицин-чувствительные С-волокна образуют сплетения прямо под эпителием, вызывают бронхоконстрикцию в ответ на тепловые раздражители, холод, повреждающее механическое воздействие. Они могут также реагировать на вещества, выделяющиеся в результате повреждения ткани или воспаления [14].

Адренергические тормозные механизмы. Бета2-адренорецепторы находятся на гладкой мышце и эффекторных возбуждающих нейронах функционального

модуля, их активация тормозит холинергическую нейротрансмиссию. Плотность сети флуоресцирующих адренергических волокон в гладкой мышце воздухоносных путей морской свинки и крысы прогрессивно уменьшается от гортанного конца трахеи к бронхиолам, где обнаруживаются только единичные волокна.

Тормозные тНАНХ бронходилататорные механизмы. Основными медиаторами торможения нейронов функционального модуля являются оксид азота (NO) и вазоактивный интестинальный пептид (ВИП). Эти медиаторы модулируют холинергическую нейротрансмиссию на уровне гладкой мышцы или через пресинаптическое торможение выделения ацетилхолина. Плотность NO-содержащих волокон в гладкой мышце человека уменьшается от трахеи к периферии и полностью отсутствует в бронхиолах. В ганглиях, наоборот, число NO-содержащих нейронов увеличивается с 57 (в трахее) до 83 % (в малых бронхах). Кроме того, разные медиаторы производят бронходилатацию через NO, синтезируемый клетками эпителия.

ВИП также моделирует холинергическую передачу, уменьшая SP-вызванное освобождение ацетилхолина. При хроническом бронхите уровень ВИП снижен, и он негативно коррелирует с выраженностью бронхиальной обструкции. Этот медиатор оказывает тормозное влияние на гладкую мышцу в низких концентрациях пресинаптически, а в высоких — постсинаптически. Отмечена частая колокализация NO и ВИП в нейронах [15].

Целью настоящего исследования является установление значения афферентных C-волокон в сокращении гладкой мускулатуры трахеи и бронхов крысы в экспериментальных условиях с применением электрической стимуляции постганглионарных нервов.

МЕТОДИКА

Объектом исследования являлись 25 крысы линии Вистар обоего пола массой тела 190—270 г. Эвтаназию животных осуществляли путем помещения животного в камеру с хлороформом, после чего производилась операция с извлечением респираторного тракта животного. Респираторный тракт промывался в физиологическом растворе, затем готовились препараты трахеи и бронхов. Препарат составлял 0,4—0,6 см в длину и 0,5—0,7 см в ширину. Линия разреза трахеи и бронхов проходила по хрящевым полукольцам. Гладкая мышца оставалась нетронутой. Подготовленные препараты трахеи и бронхов помещались в камеры с физиологическим раствором Кребса—Хензелейта, где один край препаратов удерживался иглами-крепезами, а на второй край устанавливались крючки-держатели, связанные с электромеханическим датчиком, регистрирующим величину сократительного ответа (измерения в мН). В ванночках с препаратами поддерживался необходимый уровень кислорода, температурный режим (37 °С) и рН (6,9—7,1) [2]. Регулярно обеспечивался приток свежего физиологического раствора и отток отработанного. Во всех экспериментах применялась стимуляция электрическим полем. Для этого в ванночки с препаратами помещались два серебряных электрода. Электрическое раздражение происходило вследствие работы стимулятора ЭСЛ-2. В экспериментах применялась электрическая стимуляция постганглионарных нервных волокон. Для этого на электростимуляторе устанавливались следующие значения: частота 30 стим/с, длительность — 0,5 мс, амплитуда 20 В, продолжительность стимуляции 10 с. Электрическая стимуляция имитировала естественное проведение электрических импульсов по постганглионарному звену рефлекторной цепи. Изучались сократительные ответы гладкой мускулатуры трахеи и бронхов крысы в случае применения электрической стимуляции и применения фармакологических препаратов. Величина сократительных ответов на применение препарата во многом зависела от исходного тонуса гладкой мышцы, а также контрольных сократительных ответов в случае применения электрической стимуляции на фоне физиологического раствора. Несмотря на то что все животные были одного возраста и выборка явля-

лась однородной, вариативность исходного тонуса и контрольных ответов (измеряемых в мН) таких органов, как трахеи и бронхи, достаточно высока, что и определило учет величины сокращения в процентах (учитывается в процентах от фонового уровня активности, принимаемого за 100 %) [3]. Для построения диаграмм высчитывалось среднее значение признака и среднее квадратическое отклонение в программе Excel.

В ходе экспериментов экзогенно вводились следующие вещества: капсаицин (1 мкг/мл в виде аппликации объемом 0.2 мл) для активации С-волокон, капсаицин (1 мкг/мл в виде перфузии в течение 30 мин) для инактивации С-волокон, супрастин (100 мкг/мл в виде аппликации объемом 0.2 мл) для блокады Н1-рецепторов к гистамину и атропин (5 мкг/мл в виде перфузии) для блокады нервно-мышечной передачи. Для того чтобы устранить влияние эпителия, его физиологические эффекты были ингибированы индометацином (10 мкг/мл) во всех экспериментах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования по выявлению физиологического значения афферентных С-волокон на сократительную активность гладкомышечной системы были получены следующие результаты. Данная серия экспериментов была связана с изучением сократительных ответов гладкой мышцы в условиях активации С-волокон малыми дозами капсаицина (в виде аппликаций) и при их инактивации вследствие длительной перфузии капсаицином, что приводило к их длительному истощению, утрате способности афферентной передачи и выделению тахикининов (рис. 1).

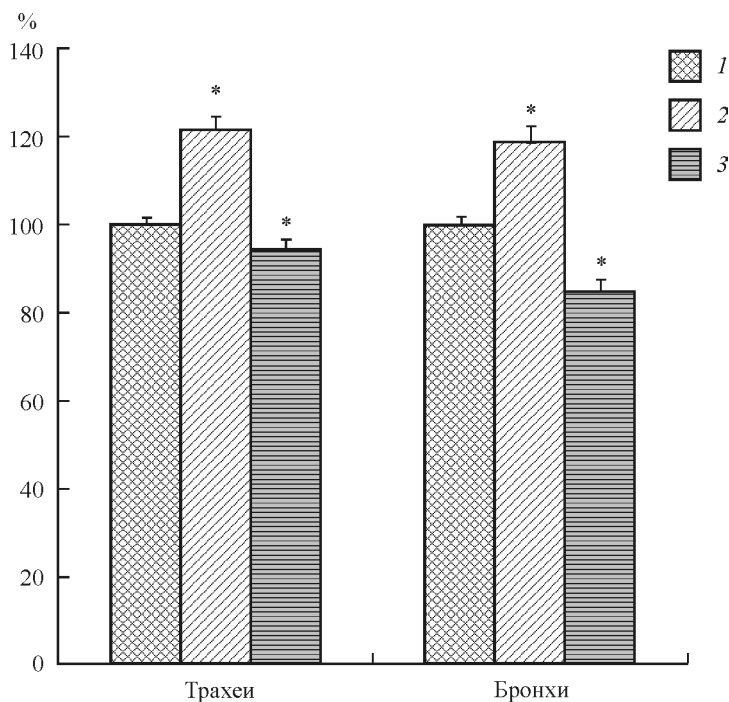


Рис. 1. Сократительные ответы гладкой мышцы трахеи и бронхов на фоне физиологического раствора, активация С-волокон, инактивация С-волокон.

По оси абсцисс — обозначены используемые препараты, по оси ординат — обозначены изменения ответов гладкой мышцы, %. * $p < 0.05$. 1 — физиологический раствор, 2 — физиологический раствор + капсаицин (активация), 3 — физиологический раствор + капсаицин (инактивация).

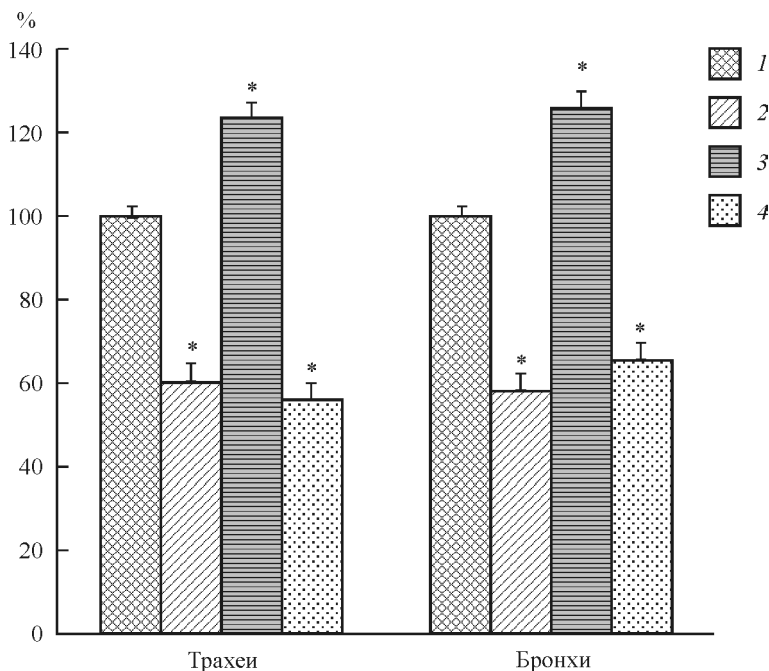


Рис. 2. Сократительные ответы гладкой мышцы трахеи и бронхов при блокаде Н1-рецепторов на фоне физиологического раствора, на фоне активации С-волокон.

1 — физиологический раствор, 2 — физиологический раствор + супрастин, 3 — физиологический раствор + капсаицин (активация), 4 — физиологический раствор + капсаицин (активация) + супрастин. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

При возбуждении С-волокон величина сократительных ответов гладкой мышцы трахеи возрастала до 121.2 ± 3.4 %. Ответы мышцы бронхов также увеличивались и достигали 119.0 ± 3.2 %. Противоположная реакция наблюдалась при инактивации С-волокон. Сократительные реакции уменьшались до 94.3 ± 2.0 % в препаратах трахеи и до 85.2 ± 2.2 % в препаратах бронхов.

Для того чтобы выявить роль гистаминовых Н1-рецепторов в реализации местного сократительного рефлекса, рефлекторный путь которого затрагивает метасимпатический ганглий и афферентные С-волокна, были проведены эксперименты с применением супрастина — блокатора Н1-рецепторов. Этот тип рецепторов играет важную роль в констрикторных реакциях, поэтому важно было выяснить — какую роль играют эти рецепторы в сокращении гладкой мускулатуры, наблюдаемом при возбуждении С-волокон (рис. 2). Блокада Н1-рецепторов супрастином приводила к значительному понижению сократительного ответа гладкой мышцы трахеи до 60.1 ± 4.7 %. Ответы бронхов были практически такими же — 57.4 ± 4.1 %. При активации С-волокон капсаицином величина сократительных ответов трахеи увеличивалась до 123.3 ± 3.8 %, бронхов — до 125.8 %. Далее на фоне активированных С-волокон производилась блокада Н1-рецепторов. Мышечные ответы понижались до 55.8 ± 4.2 % в препаратах трахеи и до 65.2 ± 3.9 % в препаратах бронхов.

По той причине, что С-волокна НАНХ-системы способны к проявлению активности без участия интрамурального метасимпатического ганглия, важным этапом исследования будут являться эксперименты по выявлению роли активированных С-волокон в условиях изоляции ганглия путем прерывания нервно-мышечной передачи атропином. В подобных экспериментальных условиях гладко-

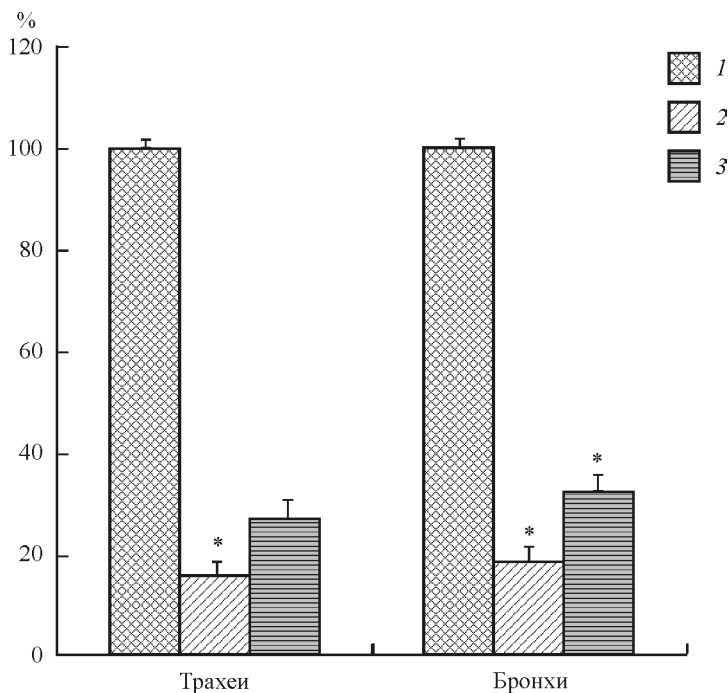


Рис. 3. Сократительные ответы гладкой мышцы трахеи и бронхов на фоне физиологического раствора, атропина, активации С-волокон.

1 — физиологический раствор, 2 — физиологический раствор + атропин, 3 — физиологический раствор + атропин + капсаицин (активация). Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

мышечные ответы будут связаны преимущественно с выделяемыми С-волоконными тахикининами и их местным влиянием на нервно-мышечные структуры. По сравнению с гладкомышечными ответами, регистрируемыми на фоне физиологического раствора, ответы на фоне заблокированных холинергических рецепторов сильно понижались (рис. 3). Величина сократительных ответов мышцы трахеи снижалась до $15.6 \pm 3.0\%$, бронхов — до $18.4 \pm 2.9\%$. Далее в ванночки с препаратами вводился капсаицин в виде аппликаций, что приводило к возбуждению С-волокон с последующим выбросом тахикининов. Происходило увеличение сократительных ответов трахеи до $27.3 \pm 3.2\%$ и бронхов — до $32.3 \pm 3.1\%$.

Как ранее упоминалось, гистаминовые Н1-рецепторы играют важную роль в сократительных реакциях мышцы. Для того чтобы выяснить, какую роль в НАНХ-опосредованном местном рефлексе играют гистаминергические Н1, а также холинергические рецепторы, были проведены опыты с прерыванием нервно-мышечной передачи атропином. Атропин блокировал рецепторы к ацетилхолину, в то время как Н1-гистаминовые рецепторы оставались нетронутыми (рис. 4). Величина сократительных ответов трахеи в этом случае составила $29.2 \pm 2.1\%$. В препаратах бронхов ответы были несколько выше и достигали $35.9 \pm 2.3\%$. После того как в ванночки с препаратами поступал супрастин и происходила блокада Н1-рецепторов, наблюдалось уменьшение сократительных ответов. Величина сократительных ответов гладкой мускулатуры трахеи равнялась $8.3 \pm 1.4\%$. В препаратах бронхов ответы тоже понижались относительно фонового уровня, но тем не менее были выше, чем ответы трахеи, и составили $19.8 \pm 1.9\%$.

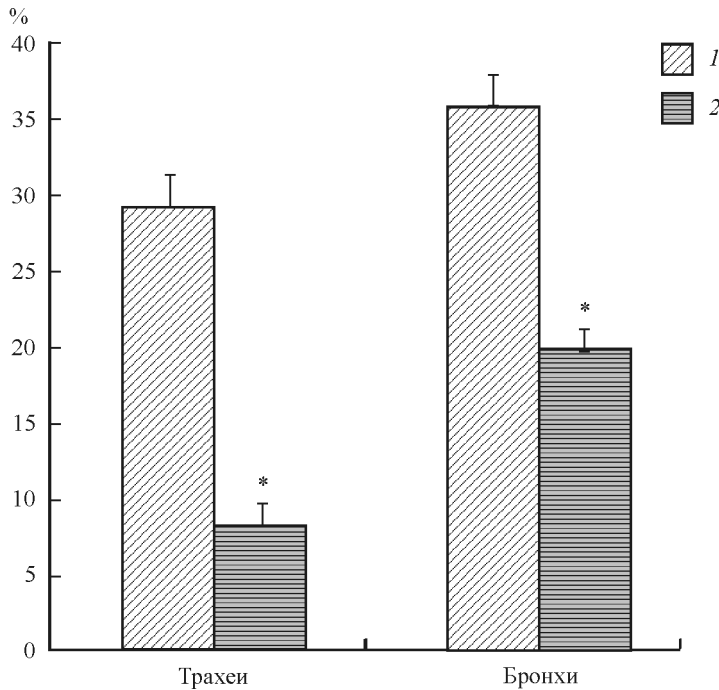


Рис. 4. Сократительные ответы гладкой мышцы трахеи и бронхов при блокаде Н1-рецепторов на фоне физиологического раствора, атропина и активации С-волокон.

1 — физиологический раствор + атропин + капсаицин (активация), 2 — физиологический раствор + атропин + капсаицин (активация) + супрастин. Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проанализировав результаты экспериментов, где получены сократительные ответы гладкой мышцы трахеи и бронхов на фоне физиологического раствора, активации и инактивации С-волокон (рис. 1), становится очевидна констрикторная роль С-волокон НАНХ-системы. При их возбуждении малыми дозами капсаицина сократительные ответы трахеи и бронхов увеличивались. Значимого различия между ответами трахеи и бронхов не было. При инактивации С-волокон вследствие длительной перфузии капсаицином наблюдалось понижение сократительных ответов. В бронхах это понижение было более выражено (85.2 ± 2.2), чем в препаратах трахеи (94.3 ± 2.0 %). Аналогичные результаты были получены S. M. Reynolds и R. Docherty [13]. Для данного исследования было важно определить — какую роль в констрикторном ответе на капсаицин играют Н1-рецепторы, поскольку Н1-рецепторы к гистамину оказывают усиливающее действие на сокращения гладкой мускулатуры нижних дыхательных путей. Для этого эксперимент был организован следующим образом: сначала проследили реакцию на возбуждающие дозы капсаицина, а затем ввели в ванночку с препаратом супрастин (рис. 2). Сократительные ответы выражено снижались до 55.8 ± 4.2 % в препаратах трахеи и до 65.2 ± 4.0 % в препаратах бронхов, что могло бы указать на роль Н1-рецепторов в реализации местного сократительного рефлекса, афферентным звеном которого являются С-волокна. Однако результаты опытов по влиянию только одного супрастина (на фоне физиологического раствора) не показали существенных различий в сократительной активности гладкой мышцы с результатами опытов по влиянию супрастина на фоне капсаициновой активации

C-волокон. Эти данные могут свидетельствовать о том, что Н1-рецепторы не являются ведущим типом рецепторов в рефлекторной цепи с участием C-волокон и нейронов метасимпатического интрамурального ганглия. Вероятнее всего, данный рефлекторный путь связан с высвобождением ацетилхолина в нервных окончаниях и в меньшей степени с таким медиатором, как гистамин [4].

Для выявления роли интрамурального метасимпатического ганглия в опосредованной C-волоконными сократительной активности гладкой мускулатуры трахеи и бронхов были проведены эксперименты с прерыванием нервно-мышечной передачи атропином (рис. 3). После того как в ванночки с препаратами поступал холиноблокатор атропин, сократительные ответы трахеи и бронхов снижались до максимальных величин — до $15.6 \pm 3.0\%$ и $18.4 \pm 2.9\%$ соответственно. При поступлении в ванночки капсаицина и активации C-волокон ответы начинали возрастать до $27.3 \pm 3.2\%$ для трахеи и до $32.3 \pm 3.1\%$ для бронхов. Подобные результаты свидетельствуют о том, что в препаратах гладкой мышцы трахеи и бронхов C-волокна НАНХ-системы вырабатывают возбуждающие тахикинины (нейрокинин А), способные активировать мышечные клетки, минуя метасимпатический интрамуральный ганглий. Сведения о возбуждающем влиянии тахикининов C-волокон, в частности нейрокинина А, на нейрокининовые рецепторы 2-го типа с развитием последующей констрикции подтверждаются в работах [8, 10]. Однако в указанных работах и других подобных исследованиях эксперименты проводились без применения постганглионарной стимуляции, что повышает значимость наших результатов, полученных в условиях, наиболее приближенных к естественным.

В экспериментах с применением блокады Н1-рецепторов на фоне активированных C-волокон и заблокированной нервно-мышечной передачи (рис. 4) супрастин снижал сократительные ответы до $8.3 \pm 1.4\%$ в препаратах трахеи и до $19.8 \pm 1.9\%$ в препаратах бронхов. Подобная реакция может говорить о том, что при возбуждении C-волокон НАНХ-системы в условиях изоляции интрамурального ганглия гистамин и Н1-рецепторы к нему играют констрикторную роль. Важно заметить, что в препаратах бронхов ответы превышали таковые в препаратах трахеи, что может быть связано с тем, что к стенке бронхов подходит большее количество C-волокон, чем к стенке трахеи [7]. По-видимому, выделяемые нервными окончаниями C-волокон тахикинины оказывают влияние на постганглионарные окончания блуждающего нерва и на активацию тучных клеток, что и приводит к появлению в системе гистамина и запуску гистамин-опосредованных реакций. Однако ведущая роль в сократительном ответе, опосредованном C-волоконными, связана с метасимпатическим ганглием, что подтверждается большими величинами ответов в экспериментах без применения атропина. В аналогичных экспериментах, но с присутствием метасимпатического ганглия (рис. 2) гистамину и Н1-рецепторам отводилась меньшая роль, чем в рассматриваемой экспериментальной серии. Вероятно, это связано со сложным влиянием ганглия — специфическим балансом тормозных и возбуждающих влияний.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Золотарев В. А., Ноздрачев А. Д. Капсаицин-чувствительные афференты блуждающего нерва. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 87(2) : 182—204. 2001.
- [2] Крюкова Е. Н., Карпушев А. В., Фролова С. А., Федин А. Н. Влияние гистамина на длительность фаз дыхательного цикла. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 87(3) : 410—417. 2001.
- [3] Федин А. Н., Алиева Е. В., Ноздрачев А. Д. Реакции гладкой мышцы трахеи на гистамин. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 83 (7) : 102—108. 1997.
- [4] Belmonte K. E. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. Proc. Am. Thorac. Soc. 12 (2) : 297—304. 2005.

- [5] *Brouns I., Genechten J., Hayashi H.* Dual sensory innervation of pulmonary neuroepithelial bodies. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 28(7) : 275—285. 2003.
- [6] *Carr M. J., Undem B. J.* Inflammation-induced plasticity of the afferent innervation of the airways. *Environ Health Perspect.* 109(4) : 567—571. 2001.
- [7] *Chuaychoo B., Lee M. G., Kollarik M., Pullmann R. J., Undem B. J.* Evidence for both adenosine A1 and A2A receptors activating single vagal sensory C-fibres in guinea pig lungs. *J. Physiol.* 575(2) : 481—490. 2006.
- [8] *Elekes K., Helyes Z., Németh J., Sándor K., Pozsgai G., Kereskai L., Börzsei R., Pintér E., Szabó A., Szolcsányi J.* Role of capsaicin-sensitive afferents and sensory neuropeptides in endotoxin-induced airway inflammation and consequent bronchial hyperreactivity in the mouse. *Regul. Pept.* 141(3) : 44—54. 2007.
- [9] *Jacoby D. B.* Airway neural plasticity. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 28(8) : 138—141. 2003.
- [10] *Kwong K., Zhong-Xin W., Kashon M. L., Krajnak K. M., Wise P. M., Lee L. Y.* Chronic smoking enhances tachykinin synthesis and airway responsiveness in guinea pigs. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 25(3) : 299—305. 2001.
- [11] *Matsuzaki Y., Hamasaki Y. I.* Vasoactive intestinal peptide: a possible transmitter of nonadrenergic relaxation of guinea pig airways. *Science Wash.* 1980(12) : 1252—1253. 2010.
- [12] *Mutoh T., Bonham A. C., Joad J. P.* Substance P in the nucleus of the solitary tract augments bronchopulmonary C fiber reflex output. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp.* 1279(14) : 1215—1223. 2000.
- [13] *Reynolds S. M., Docherty R., Robbins J., Spina D., Page C. P.* Adenosine induces a cholinergic tracheal reflex contraction in guinea pigs in vivo via an adenosine A₁ receptor-dependent mechanism. *J. Appl. Physiol.* 105(6): 187—196. 2008.
- [14] *Undem B., Kollarik M.* The role of vagal afferent nerves in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2(10) : 355—360. 2005.
- [15] *Zhu W., Dey R. D.* Projections and pathways of VIP- and nNos-containing airway neurons in ferret trachea. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 24(1) : 38—43. 2001.

Поступила 31 VIII 2017