УДК 612.1+611.1+616.839.1+611.839.6+616.131-008.3-07-08

ИННЕРВАЦИЯ СОСУДОВ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ В НОРМЕ И ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

© Леонид Алексеевич Шиленко[1, 2], Захар Ильич Чепурной[2], Малик Велибалаевич Маметов[2], Александр Владимирович Воротилов[1], Алёна Алексеевна Мухина[2], Алексей Алексеевич Шиленко[4], Дарья Дмитриевна Ваулина[1], Сергей Сергеевич Смирнов[1, 2], Андрей Александрович Карпов[1, 3]

[1] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова.
197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова.
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8
[3] Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет.
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А
[4] Национальный исследовательский университет ИТМО. 197101, Санкт-Петербург, Кронверкский пр., д. 49, лит. А

Контактная информация: Андрей Александрович Карпов — к.м.н., врач-кардиолог, заведующий НИЛ патологии малого круга кровообращения. E-mail: karpovmed@gmail.com

Поступила: 22.06.2021 ***Одобрена: 18.10.2021*** ***Принята к печати: 10.12.2021***

РЕЗЮМЕ. Сосудистое русло легких иннервировано тремя типами нервных волокон: симпатическими, парасимпатическими и чувствительными. По сравнению с другими органами плотность иннервации и реактивность к вазоактивным веществам нейронального происхождения является максимальной в крупных сосудах и снижается к периферии. Отмечаются существенные видовые особенности иннервации сосудов малого круга кровообращения. Так, у лабораторных грызунов (крыс и мышей) симпатические и парасимпатические эфферентные периваскулярные аксоны едва достигают ворот легкого, в то время как у человека эта иннервация распространяется на мелкие внутрилегочные сосуды. Наиболее дистальные артериолы, такие как интраацинарные артериолы, лишены иннервации. Значительная роль в реализации эффектов вегетативной нервной системы на тонус сосудов легких отводится сочетанному действию нейротрансмиттеров. Основная физиологическая роль иннервации легочных сосудов вегетативными и чувствительными нервными волокнами заключается в выраженной трофической активности. Изменения вегетативной иннервации сосудов легких играют важную роль в механизмах формирования легочной гипертензии различного происхождения, а именно: легочной гипертензии на фоне гипоксии, первичной артериальной легочной гипертензии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. В последние годы появляются данные об участии вегетативной нервной системы в процессе ремоделирования сосудов малого круга кровообращения при патологии различного генеза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: малый круг кровообращения; симпатическая нервная система; парасимпатическая нервная система; легочная гипертензия; ремоделирование.

INNERVATION OF PULMONARY VESSELS IN HEALTHY STATE AND IN PULMONARY HYPERTENSION

© Leonid A. Shilenko[1, 2], Zakhar I. Chepurnoy[2], Malik V. Mametov[2], Alexander V. Vorotilov[1], Alena A. Mukhina[2], Alexey A. Shilenko[4], Dariya D. Vaulina[1], Sergey S. Smirnov[1, 2], Andrei A. Karpov[1, 3]

[1] V.A. Almazov National Medical Research Center. 197341, Saint-Petersburg, ul. Akkuratova, 2
[2] First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov. 197022, Saint-Petersburg, ul. Leo Tolstoy, 6–8
[3] Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University. 197376, Saint-Petersburg, Professor Popov str., 14, lit. A
[4] ITMO University. 197101, Saint-Petersburg, Kronverksky pr., 49, lit. A

Contact information: Andrei A. Karpov — MD, PhD, Cardiologist, Head of the Research Laboratory of Pathology of the Lesser Circulation. E-mail: karpovmed@gmail.com

Received: 22.06.2021 ***Revised: 18.10.2021*** ***Accepted: 17.11.2021***

SUMMARY. The vascular bed of the lungs is innervated by three types of nerve fibers: sympathetic, parasympathetic and sensitive. Compared to other organs, the density of innervation and reactivity to vasoactive substances of neuronal origin is maximal in large vessels and decreases towards the periphery. Significant specific features of the innervation of the vessels of the pulmonary circulation are noted. Thus, in laboratory rodents (rats and mice), sympathetic and parasympathetic efferent perivascular axons barely reach the hilum of the lung, while in humans this innervation extends to small intrapulmonary vessels. The most distal arterioles, such as intraacinar arterioles, are devoid of innervation. A significant role in the realization of the effects of the autonomic nervous system on pulmonary vascular tone is attributed to the combined action of neurotransmitters. The main physiological role of the innervation of the pulmonary vessels by vegetative and sensory nerve fibers is expressed trophic activity. Changes in the autonomic innervation of the vessels of the lungs play an important role in the mechanisms of the formation of pulmonary hypertension of various origins, namely, pulmonary hypertension against the background of hypoxia, primary arterial pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In recent years, data have appeared on the participation of the autonomic nervous system in the process of remodeling of the vessels of the pulmonary circulation in pathologies of various origins.

KEY WORDS: sympathetic nervous system; parasympathetic nervous system; pulmonary hypertension; remodeling.

ВВЕДЕНИЕ

Вегетативная нервная система играет важную роль в регуляции органного кровообращения. Наиболее общие закономерности вегетативной иннервации сосудов являются общими для различных органов и анатомических областей. Однако существуют и значительные регионарные отличия вегетативного контроля функции сосудов, реализующиеся в том, что каждый орган и даже каждый сосудистый сегмент внутри него получает определенные типы нервных волокон со специфической рефлекторной активностью, коктейлем нейротрансмиттеров, а также составом рецепторов к ним на клетках-мишенях.

Легочные сосуды иннервируются вегетативными (симпатическими и парасимпатическими) и сенсорными нервными волокнами. Эти основные классы нервных волокон могут быть далее подразделены на отдельные субпопуляции, описанные в настоящем обзоре. Отличаются и анатомические характеристики строения стенки легочных сосудов. Так, например, особенностью легочных вен является наличие «муфты» из кардиомиоцитов, гистогенетически относящихся к миокарду левого предсердия. У некоторых животных этот венозный слой миокарда простирается глубоко в легкие [27].

Данная зона нередко является анатомическим субстратом для возникновения эктопического возбуждения, ведущего к фибрилляции предсердий. В связи с этим изучению особенностей богатой иннервации устьев легочных вен в настоящее время уделяется особое внимание в контексте понимания патогенеза сердечных аритмий [59].

В настоящем обзоре рассматриваются вопросы нейрогенной регуляции перфузии легких, в частности, в ответ на альвеолярную или артериальную гипоксию, а также роли вегетативной нервной системы в ремоделировании сосудистого русла при первичной артериальной легочной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

СИМПАТИЧЕСКАЯ ИННЕРВАЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ. АНАТОМИЯ И НЕЙРОХИМИЧЕСКОЕ КОДИРОВАНИЕ

Легочная ткань получает аксоны от основных симпатических нейронов, находящихся в среднем и нижнем шейных и пяти верхних

грудных ганглиях, включая звездчатый ганглий. Главной мишенью для симпатических влияний в легких при этом является сосудистая сеть. Подавляющее большинство постганглионарных симпатических окончаний в легких вырабатывают и выделяют норадреналин. Соответственно, все имеющиеся гистохимические данные о распределении «симпатических» аксонов вдоль легочного сосудистого дерева на самом деле основаны на демонстрации наличия в нервных терминалях либо самого норадреналина, либо синтезирующих его ферментов. Тем не менее ретроградное отслеживание нервных волокон с помощью флуоресцентной метки из легких морской свинки позволило идентифицировать небольшую популяцию симпатических нейронов, не являющихся катехоламинергическими [35].

В настоящее время не решено, иннервируют ли эти некатехоламинергические симпатические нейроны кровеносные сосуды, дыхательные пути или другие мишени в легких. С другой стороны, синтез катехоламинов не ограничивается исключительно симпатическими нейронами: некоторые нейроны внутрилегочных парасимпатических ганглиев также экспрессируют ферменты, необходимые для синтеза катехоламинов [4]. Это объясняет тот факт, что легочные артерии в реимплантированных легких собаки, в которых сохраняют жизнеспособность только внутрилегочные парасимпатические нейроны, тем не менее получают адренергические нервные влияния [6]. Эти аспекты необходимо принимать во внимание при интерпретации данных о распределении «симпатических» аксонов вдоль легочного сосудистого русла. Следовательно, общие выводы, представленные ниже, также согласуются с функциональными исследованиями с использованием электростимуляции симпатических нервов или эквивалентных подходов.

Как для человека, так и для большинства млекопитающих характерна наибольшая плотность симпатической норадренергической иннервации в крупных внелегочных и прикорневых легочных артериях и венах, которая постепенно снижается к периферии [17, 23]. Эта закономерность резко контрастирует со многими другими органами, в которых максимальная плотность вазомоторной симпатической иннервации обнаруживается на уровне мельчайших артериол [55].

Степень проникновения симпатических норадренергических аксонов в легкие является видоспецифической. У морских свинок, кроликов, овец, кошек, собак и людей иннервируются мелкие артерии диаметром до 50 мкм [17, 23], в то время как у крыс, мышей и ежей норадренергическая иннервация прекращается вскоре после входа сосуда в ворота легких [17]. При этом мельчайшие интраацинарные артерии не иннервируются симпатическими волокнами ни у одного из известных видов млекопитающих.

Стимуляция симпатических нервов приводит к увеличению сопротивления легочных сосудов, что опосредуется норадреналином через α-адренорецепторы, в первую очередь подтипа α_1, локализованные на мембране гладкомышечных клеток.

Норадренергические симпатические аксоны представляют собой неоднородную группу. Наличие более чем одного нейротрансмиттера является скорее правилом, чем исключением, и функционально различные субпопуляции нейронов часто различаются по комбинации нейротрансмиттеров, которые в них синтезируются. Так, АТФ депонируется и высвобождается из симпатических окончаний вместе с норадреналином [8]. Кроме того, симпатические нейроны могут синтезировать и выделять определенные нейропептиды, наиболее распространенным из которых является нейропептид Y (NPY) [2]. Такое множество нейротрансмиттеров, высвобождаемых из одного нервного окончания, объясняет, почему фармакологическая блокада «классического» нейротрансмиттера норадреналина сама по себе не отменяет всех эффектов, вызванных стимуляцией нерва. Пуринергические, пептидергические, NO-зависимые и другие эффекты также сохраняются после дополнительного подавления холинергической передачи.

В нервных терминалях нейропептиды депонируются в крупных везикулах (приблизительно 90 нм в диаметре) с плотной сердцевиной, которые отличаются от небольших (45 нм) синаптических везикул, содержащих норадреналин. Это позволяет дифференцированно высвобождать нейротрансмиттеры из одной и той же терминали, поскольку экзоцитоз крупных везикул, содержащих нейропептиды, требует высокочастотной стимуляции, тогда как содержимое мелких везикул высвобождается при гораздо более низких частотах стимуляции [11]. Следовательно, спектр эффектов, вызываемых одной терминалью, может зависеть от частоты ее стимуляции.

Обширная сеть норадренергических и NPY-содержащих волокон была отмечена во-

круг легочных артерий нескольких видов животных, но только в нескольких исследованиях для оценки степени колокализации использовались методы двойной метки. У морских свинок практически все норадренергические волокна, иннервирующие легочные артерии и вены, содержат NPY и, кроме того, динорфин, нейропептид семейства опиоидов [35]. В этом аспекте иннервация легочных сосудов заметно отличается от иннервации артерий кожи у того же вида, где симпатическими аксонами секретируются три различных комбинации норадреналина, NPY и динорфина попарно. Каждая из этих популяций ограничена определенным сегментом артериального дерева кожи [20]. Тем не менее норадренергические и NPY-содержащие волокна в легких также не соответствуют соотношению 1:1, так как существует небольшая популяция аксонов, иннервирующих легочные артерии и вены морской свинки, которые содержат NPY плюс вазоактивный интестинальный пептид (VIP), но не норадреналин [35].

ВЛИЯНИЕ НА ТОНУС СОСУДОВ

Поскольку давление в легочной артерии в норме при том же объемном потоке составляет лишь 20% от давления в аорте, сосудистый бассейн легочной артерии представляет собой систему низкого давления и низкого сопротивления. Симпатическая норадренергическая иннервация участвует в поддержании базального тонуса легочных сосудов, о чем свидетельствует снижение легочного сосудистого сопротивления после хирургической симпатэктомии или блокады α-адренорецепторов. Не только плотность иннервации, но и реактивность сосудов на нейротрансмиттеры изменяется на протяжении сосудистого дерева.

Норадренергические эффекты снижаются одновременно с уменьшением диаметра артерии, и короткая вазоспастическая реакция, опосредованная α_1-адренорецепторами, может наблюдаться только во внелегочных сегментах легочной артерии [31]. В экспериментах на изолированном легком свиньи NPY вызывает сокращение легочных артерий [38], тогда как сокращение изолированных экстра- и внутрилегочных артерий кролика, вызванное электростимуляцией нервных окончаний, не зависит от NPY [31]. Во внутри- и внелегочных артериях кролика электрическая стимуляция вызывает медленное сокращение, которое сохраняется в условиях блокады α_1-адренорецептора и Y_1-рецептора NPY. Более того, это сокращение реализуется и при устранении влияния таких веществ, как АТФ, ацетилхолин, ангиотензин II и эндотелин-1. Это может быть связано с действием еще не идентифицированного нейротрансмиттера из симпатических или других нервных окончаний [31]. Очевидно, эти данные указывают на необходимость дальнейших исследований, направленных на выяснение нейрохимического профиля периваскулярных аксонов легких.

Симпатические норадренергические нервные волокна рефлекторно активируются при растяжении легочного ствола [33] или проксимальных сегментов дыхательных путей (стенки трахеи, гортани, глотки) [5]. Ответ на низкое парциальное давление кислорода в артериях большого круга кровообращения обусловлен активацией хеморецепторов каротидных и аортальных телец и затрагивает как симпатические, так и вагусные эфференты [57]. Выраженное увеличение тонуса сосудов, опосредованное возрастанием симпатических влияний в результате активации хеморефлекса, происходит при таких условиях, как кратковременное воздействие холода, физическая нагрузка и гипоксия [57]. Последствиями такого повышения тонуса сосудистой стенки являются снижение емкости легочной артерии и увеличение постнагрузки на правый желудочек, которые рассматриваются в качестве важных предикторов клинических исходов у пациентов с легочной артериальной гипертензией [28, 37].

Важно отметить, что индуцированную гипоксией симпатическую констрикцию крупных ветвей легочной артерии следует отличать от феномена гипоксической легочной вазоконстрикции, которая возникает в мелких ветвях легочной артерии в ответ на снижение концентрации кислорода в альвеолах. Эта местная сосудистая реакция, часто называемая рефлексом фон Эйлера–Лильестранда, служит для обеспечения постоянства вентиляционно-перфузионного отношения путем перемещения крови из плохо вентилируемых зон легких в хорошо вентилируемые, тем самым улучшая сатурацию артериальной крови кислородом. Механизм этого рефлекса до конца не раскрыт. Вазоспазм при рефлексе фон Эйлера–Лильестранда происходит как на уровне интраацинарных артерий, в которых отсутствует иннервация [47, 58], так и в более проксимальных участках сосудистого дерева, где включаются другие механизмы [15, 64]. Несмотря на разнообразные механизмы сосудистой реакции в разных участках сосудисто-

го русла при этом рефлексе, итоговый ответ представляется универсальным.

Хирургическая и химическая (воздействие 6-гидроксидофамином) симпатэктомии не влияют на повышение легочного сосудистого сопротивления в ответ на альвеолярную гипоксию у собак, демонстрируя независимость местной гипоксической вазоконстрикции от симпатической иннервации [57, 60]. Соответственно, двусторонняя хирургическая симпатэктомия обычно хорошо переносится большинством пациентов, хотя сообщалось о случаях ортодезоксии (или постуральной гипоксемии), которая объяснялась сочетанием коллапса легких и ослабления гипоксической легочной вазоконстрикции [61].

Особую роль симпатическая нервная система играет у пациентов с легочной гипертензией. Так, у пациентов с легочной артериальной гипертензией была выявлена связь с неблагоприятным прогнозом при повышенной активности симпатической нервной системы в сочетании со сниженной активностью парасимпатической нервной системы и сниженной чувствительностью барорефлекса [44, 62].

Противоположные результаты были получены в клиническом исследовании G. Roncato и соавт. [51], в котором исследовалась связь симпатовагального баланса с результатами кардиореспираторного теста и теста 6-минутной ходьбы. В качестве основного критерия для оценки использовался баланс медленного и быстрого звеньев общего спектра вариабельности сердечного ритма (LF/HF соотношение). В исследовании было продемонстрировано, что увеличение симпатических влияний напрямую коррелировало с пиковым потреблением кислорода и дистанцией 6-минутной ходьбы. Учитывая небольшой размер исследуемой группы пациентов и ее значительную неоднородность, полученные данные требуют дальнейшего уточнения.

Кроме того, следует отметить, что не все исследователи считают достаточным использование соотношения LF/HF для достоверного суждения о симпатовагальном балансе [63]. В работе H.J. Bogaard и соавт. применение карведилола (неселективный блокатор α_1-, β_1- и β_2-адренорецепторов) в экспериментальных моделях легочной артериальной гипертензии приводило к улучшению систолической функции правого желудочка и уменьшению выраженности его ремоделирования, как и ремоделирования артерий малого круга кровообращения [7].

Похожие данные получены при использовании других неселективных блокаторов α- и β-адренорецепторов — буциндолола [36], аротинолола [29]. Блокирование звездчатого ганглия у крыс с экспериментальной легочной артериальной гипертензией приводило к подавлению симпатической иннервации малого круга кровообращения, на фоне которого отмечалось уменьшение выраженности легочной гипертензии, ремоделирования правого желудочка и артерий малого круга кровообращения, а также повышение активности эндотелиальной синтазы оксида азота [46].

ТРОФИЧЕСКАЯ ФУНКЦИЯ АВТОНОМНЫХ НЕРВОВ И ИХ РОЛЬ В РЕМОДЕЛИРОВАНИИ СОСУДОВ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ

Реакция легочных сосудов на гипоксию может реализоваться в виде двух основных сценариев. В первом случае, при возникновении локальной альвеолярной гипоксии, например при закупорке приводящего бронха слизью формировании ателектаза, активируется классический, независимый от нервов рефлекс фон Эйлера–Лильестранда, приводящий к перераспределению легочного кровотока в пользу нормально вентилируемых отделов легкого.

Во втором случае, при развитии глобальной гипоксии, например в условиях высокогорья, гипоксическая легочная вазоконстрикция вызывает генерализованное повышение легочного сосудистого сопротивления с повышением давления в легочной артерии, что сопровождается утратой компенсаторного значения данного феномена. Подобные состояния в сочетании с нарушениями регуляции местной гипоксической легочной вазоконстрикции рассматриваются как фактор риска или инициирующий фактор развития легочной гипертензии с ремоделированием сосудов [49, 53].

Действительно, хроническая гипоксия приводит к пролиферации эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток и адвентициальных клеток легочного артериального русла, включая интраацинарные сосуды. Усиление пролиферации клеток сосудов под влиянием гипоксии показано как в условиях *in situ*, так и в культуре клеток [43, 56]. В то же время симпатическая активность, влияющая на более крупные легочные сосуды, повышается из-за активации хеморефлекса.

Помимо очевидного воздействия на тонус сосудов, медиаторы, выделяемые симпати-

ческими нервными терминалями, оказывают выраженное трофическое действие на ткани-мишени. Еще в 1984 году J.C. McKenzie и R.M. Klein [41] отметили, что воздействие гипобарической гипоксии на крыс в течение 3–7 дней приводит к увеличению массы легочного ствола и абсолютного содержания белка в нем, причем оба параметра в значительной степени снижаются у животных, подвергшихся неонатальной химической симпатэктомии гуанетидином. В 1999 году S.S. Salvi выдвинул «альфа-адренергическую гипотезу легочной гипертензии», сосредоточив внимание на антиапоптотических и пролиферативных эффектах, опосредованных альфа-адренорецепторами [54].

Ремоделирование легочных сосудов, вызванное гипоксией, исследовалось у нокаутных мышей, лишенных дофамин-β-гидроксилазы — фермента, необходимого для выработки норадреналина и адреналина, а также подтипов α_1-адренергических рецепторов α_1B и α_1D [16]. Вызванная гипоксией гипертрофия медии дистальных ветвей легочной артерии в значительной мере подавлялась у мышей, неспособных к синтезу катехоламинов, и частично подавлялась у животных, дефицитных как по α_1B-, так и по α_1D-адренорецепторам, что указывает на синеическое действие данных подтипов рецепторов [16].

Хотя эти данные представляют собой однозначные доказательства участия катехоламинов в ремоделировании сосудов, некоторые аспекты еще предстоит уточнить. Один из нерешенных вопросов заключается в том, что до настоящего времени у лабораторных грызунов, на которых проведено подавляющее большинство экспериментальных работ в этой области, в дистальных отделах легочного артериального русла не было верифицировано наличие катехоламинергических волокон.

Альтернативными источниками катехоламинов могут быть мозговое вещество надпочечников и периваскулярные нервные волокна, высвобождающие катехоламины в кровоток, или даже иные типы клеток (например, фагоциты), которые способны усиливать острое воспалительное повреждение легких за счет высвобождения катехоламинов [18]. Предполагается возможность усиления аксонального спрутинга в условиях легочной гипертензии, и, таким образом, легочные артериолы, в норме лишенные иннервации, могут приобретать ее в процессе прогрессирования заболевания.

Хотя количественные исследования еще не проводились, раннее качественное иммуногистохимическое исследование легочной сосудистой сети у младенцев и детей показало, что легочная гипертензия была связана с преждевременной иннервацией легочных артерий малого диаметра в первый год жизни [3]. Общий котрансмиттер норадреналина в легочных периваскулярных аксонах, NPY, также является мощным стимулятором пролиферации гладкой мускулатуры сосудов и эндотелия, а также ангиогенным фактором [1, 45]. Следовательно, NPY также может участвовать в ремоделировании легочных сосудов, но этот вопрос требует дополнительного изучения. Как и для норадреналина, исследования в этом направлении должны учитывать такие клеточные источники NPY, как эндотелиоциты [65] и мононуклеарные лейкоциты [26].

ПАРАСИМПАТИЧЕСКАЯ ИННЕРВАЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ

Классический путь парасимпатической иннервации легочной ткани включает цепочку из двух холинергических нейронов, первый из которых находится в двойном ядре (лат. *nucleus ambiguus*) в стволе мозга, а второй — в небольших ганглиях, расположенных вдоль дыхательных путей, и прикорневых кровеносных сосудах [24].

Распределение холинергических волокон вдоль легочных сосудов в основном аналогично распределению норадренергических волокон, с наибольшей плотностью в крупных внелегочных и прикорневых сосудах со снижением плотности к периферии легкого [10, 14]. Однако их плотность в целом меньше, чем у норадренергических аксонов. Стимуляция блуждающего нерва вызывает опосредованное ацетилхолином расслабление предварительно сокращенных сегментов легочной артерии кошки, которое не зависит от оксида азота [42].

Другие нейротрансмиттеры, которые также продуцируются периваскулярными постганглионарными парасимпатическими нейронами, — это оксид азота и VIP [13, 22]. Оба нейротрансмиттера расслабляют предварительно сокращенные легочные артерии; при этом вазодилатация, вызванная VIP, по крайней мере частично зависит от оксида азота [30, 32, 42]. Степень колокализации ацетилхолина, оксида азота и VIP в периваскулярных легочных нервных волокнах пока неясна. Совместная локализация VIP с ацетилхолином или синтазой оксида азота в легочной сосудистой сети

мало изучена, но VIP/NPY-положительные аксоны были обнаружены в крупных легочных артериях морских свинок [35].

Сообщалось о снижении уровней VIP в сыворотке и легочной ткани у пациентов с первичной артериальной гипертензией [50], а у нокаутных по VIP мышей [$VIP^{-/-}$] наблюдалась умеренная легочная артериальная гипертензия с активацией провоспалительных генов и онкогенов, периваскулярным воспалением, гипертрофией сосудистой стенки и сужением просвета мелких артерий [25, 52]. Хотя VIP-эргические волокна иннервируют мелкие мышечные ветви легочной артерии у человека [3], они еще не были обнаружены в легких мышей. Следовательно, как обсуждалось выше для норадреналина и NPY, неясно, является ли легочный фенотип мышей $VIP^{-/-}$ проявлением отсутствия нейронального VIP или ненейрональных экспрессирующих VIP клеток [21].

Как и для симпатической системы, для парасимпатической нервной системы была установлена связь с течением легочной артериальной гипертензии. В работе da Silva Gonçalves Bós и соавт. фармакологическая активация парасимпатической системы проводилась с помощью применения пиридостигмина на модели легочной артериальной гипертензии у крыс [12]. В результате проведенных опытов отмечалось улучшение систолической функции правого желудочка (ПЖ) и сердечно-сосудистого сопряжения, снижение его жесткости и выраженности гипертрофии. Ремоделирование ПЖ коррелировало с уменьшением толщины средней оболочки сосудистой стенки и выраженности воспалительных изменений в ней.

СЕНСОРНАЯ ИННЕРВАЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ СОСУДОВ

Субпопуляция немиелинизированных, медленно проводящих сенсорных нейронов экспрессирует нейропептиды и транспортирует их в периферические терминали, где они высвобождаются при стимуляции. Таким образом, эти нейроны выполняют двойную функцию: 1) передают информацию в центральную нервную систему; 2) немедленно вызывают периферические эффекты. Такие нейроны, продуцирующие пептиды, производные от гена препротахикинина А, — субстанция Р (SP), нейрокинин А (NKA) и нейрокинин В (NKB), а также пептид, связанный с геном кальцитонина (CGRP), также иннервируют легочные сосуды [3, 9, 35, 38]. В зависимости от вида и условий эксперимента нейроны, экспрессирующие препротахикинин А или CGRP, также наблюдались в дыхательных путях и легочных парасимпатических ганглиях [19, 34]. Таких волокон немного на любом уровне легочного сосудистого дерева, но они проникают глубоко в легкие и, хоть и не часто, также видны в паренхиме без очевидной связи с артериями, венами или дыхательными путями [9, 35]. У человека плотность сенсорных волокон в легочных артериях выше, чем в бронхах.

Эффекты указанных пептидов на дыхательные пути отличаются от таковых на легочную сосудистую сеть. В слизистой оболочке дыхательных путей (но не в легочной ткани) стимуляция таких пептидергических сенсорных аксонов вызывает классическое «нейрогенное воспаление» с увеличением проницаемости капилляров и венул и формированием серозного экссудата [40]. Все эти пептиды вызывают расслабление предварительно сокращенных легочных сосудов [48]. Пептидергические сенсорные нервные волокна не играют очевидной роли в модуляции гипоксической легочной вазоконстрикции [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основная физиологическая роль вегетативной и сенсорной иннервации легочных сосудов заключается в выраженной трофической активности ее нейротрансмиттеров и регуляции легочного кровотока, а также в поддержании оптимального вентиляционно-перфузионного отношения. Роль симпатических влияний на крупные ветви легочной артерии при снижении парциального давления кислорода в артериальной крови заключается в увеличении легочного сосудистого сопротивления и повышении давления в легочной артерии. Напротив, нервные волокна не вовлечены в местное гипоксическое сужение легочных сосудов, вызванное низкой альвеолярной концентрацией кислорода.

Роль вегетативной нервной системы при легочной гипертензии, не связанной с гипоксией (например, первичной легочной артериальной гипертензией), активно изучается. Несмотря на наличие убедительных экспериментальных и клинических данных, подтверждающих участие симпатических и парасимпатических нервных влияний в ремоделировании сосудистого русла при легочной гипертензии, молекулярные механизмы этих эффектов не установлены, что требует дальнейших исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abe K., Tilan J. U., Zukowska Z. NPY and NPY receptors in vascular remodeling. Curr Top Med Chem. 2007; 7(17):1704–9. DOI: 10.2174/156802607782340948.
2. Abe K., Kuo L., Zukowska Z. Neuropeptide Y is a mediator of chronic vascular and metabolic maladaptations to stress and hypernutrition. Exp Biol Med. Maywood. 2010; 235(10): 1179–84. DOI: 10.1258/ebm.2010.009136.
3. Allen K. M., Wharton J., Polak J.M., Haworth S.G. A study of nerves containing peptides in the pulmonary vasculature of healthy infants and children and of those with pulmonary hypertension. Br Heart J. 1989; 62(5): 353–60. DOI: 10.1136/hrt.62.5.353.
4. Baluk P., Gabella G. Tracheal parasympathetic neurons of rat, mouse and guinea pig: partial expression of noradrenergic phenotype and lack of innervation from noradrenergic nerve fibres. Neurosci Lett. 1989; 102(2–3): 191–6. DOI: 10.1016/0304-3940[89]90077-3.
5. Barthelemy P., Sabeur G., Jammes Y. Assessment of an airway-to-pulmonary circulation reflex in cats. Neurosci Lett. 1996; 211(2): 89–92. DOI: 10.1016/0304-3940[96]12732-4.
6. Blumcke S., Dellschau H., Dengler H.J. et al. Innervation of the pulmonary arteries in reimplanted canine lungs. Ultrastructure, noradrenalin content and uptake. Z Zellforsch Mikrosk Anat. 1971; 121(2): 270–82. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4940663
7. Bogaard H.J., Natarajan R., Mizuno S. et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182(5): 652–60. DOI: 10.1164/rccm.201003-0335OC.
8. Burnstock G. Purinergic cotransmission. Exp Physiol. 2009; 94(1): 20–4. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.043620.
9. Cadieux A., Springall D.R., Mulderry P.K. et al. Occurrence, distribution and ontogeny of CGRP immunoreactivity in the rat lower respiratory tract: effect of capsaicin treatment and surgical denervations. Neuroscience. 1986; 19(2): 605–27. DOI: 10.1016/0306-4522[86]90285-x.
10. Cech S. Cholinesterase-containing nerve fibres on blood vessels in lungs of some laboratory mammals. Z Zellforsch Mikrosk Anat. 1973; 140(1): 91–100. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4199853.
11. Cifuentes F., Montoya M., Morales M.A. High-frequency stimuli preferentially release large dense-core vesicles located in the proximity of nonspecialized zones of the presynaptic membrane in sympathetic ganglia. Dev Neurobiol. 2008; 68(4): 446–56. DOI: 10.1002/dneu.20604.
12. da Silva Goncalves Bos D., Van Der Bruggen C.E.E., Kurakula K. et al. Contribution of Impaired Parasympathetic Activity to Right Ventricular Dysfunction and Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. 2018; 137(9): 910–24. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027451.
13. Dey R.D., Shannon W.A., Jr., Said S.I. Localization of VIP-immunoreactive nerves in airways and pulmonary vessels of dogs, cat, and human subjects. Cell Tissue Res. 1981; 220(2): 231–8. DOI: 10.1007/BF00210505.
14. El-Bermani A.W., Bloomquist E.I., Montvilo J.A. Distribution of pulmonary cholinergic nerves in the rabbit. Thorax. 1982; 37(9): 703–10. DOI: 10.1136/thx.37.9.703.
15. Evans A.M., Hardie D.G., Peers C., Mahmoud A. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: mechanisms of oxygen-sensing. Curr Opin Anaesthesiol. 2011; 24(1): 13–20. DOI: 10.1097/ACO.0b013e3283421201.
16. Faber J.E., Szymeczek C.L., Cotecchia S. et al. Alpha1-adrenoceptor-dependent vascular hypertrophy and remodeling in murine hypoxic pulmonary hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007; 292(5): H2316–23. DOI: 10.1152/ajpheart.00792.2006.
17. Fisher A.W. The intrinsic innervation of the pulmonary vessels. Acta Anat. Basel. 1965; 60(4): 481–96. DOI: 10.1159/000142658.
18. Flierl M.A., Rittirsch D., Nadeau B.A. et al. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. Nature. 2007; 449(7163): 721–5. DOI: 10.1038/nature06185.
19. Fontan J.J., Cortright D.N., Krause J.E. et al. Substance P and neurokinin-1 receptor expression by intrinsic airway neurons in the rat. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000; 278(2): L344–55. DOI: 10.1152/ajplung.2000.278.2.L344.
20. Gibbins I.L., Morris J.L. Sympathetic noradrenergic neurons containing dynorphin but not neuropeptide Y innervate small cutaneous blood vessels of guinea-pigs. J Auton Nerv Syst. 1990; 29(2): 137–49. DOI: 10.1016/0165-1838[90]90179-m.
21. Gonzalez-Rey E., Delgado M. Role of vasoactive intestinal peptide in inflammation and autoimmunity. Curr Opin Investig Drugs. 2005; 6(11): 1116–23. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16312132.
22. Guembe L., Villaro A.C. Histochemical demonstration of neuronal nitric oxide synthase during development of mouse respiratory tract. Am J Respir Cell Mol Biol. 1999; 20(2): 342–51. DOI: 10.1165/ajrcmb.20.2.3319.
23. Haberberger R., Schemann M., Sann H., Kummer W. Innervation pattern of guinea pig pulmonary vasculature depends on vascular diameter. J Appl Physiol. 1997; 82(2): 426–34. DOI: 10.1152/jappl.1997.82.2.426.
24. Hadziefendic S., Haxhiu M.A. CNS innervation of vagal preganglionic neurons controlling peripheral airways: a transneuronal labeling study using pseudorabies virus. J Auton Nerv Syst. 1999; 76(2–3): 135–45. DOI: 10.1016/s0165-1838[99]00020-x.

25. Hamidi S.A., Prabhakar S., Said S.I. Enhancement of pulmonary vascular remodelling and inflammatory genes with VIP gene deletion. Eur Respir J. 2008; 31(1): 135–9. DOI: 10.1183/09031936.00105807.
26. Holler J., Zakrzewicz A., Kaufmann A. et al. Neuropeptide Y is expressed by rat mononuclear blood leukocytes and strongly down-regulated during inflammation. J Immunol. 2008; 181(10): 6906–12. DOI: 10.4049/jimmunol.181.10.6906.
27. Hosoyamada Y., Ichimura K., Koizumi K., Sakai T. Structural organization of pulmonary veins in the rat lung, with special emphasis on the musculature consisting of cardiac and smooth muscles. Anat Sci Int. 2010; 85(3): 152–9. DOI: 10.1007/s12565-009-0071-9.
28. Hunter K.S., Lee P.F., Lanning C.J. et al. Pulmonary vascular input impedance is a combined measure of pulmonary vascular resistance and stiffness and predicts clinical outcomes better than pulmonary vascular resistance alone in pediatric patients with pulmonary hypertension. Am Heart J. 2008; 155(1): 166–74. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.08.014.
29. Ishikawa M., Sato N., Asai K. et al. Effects of a pure alpha/beta-adrenergic receptor blocker on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension with right ventricular hypertrophy in rats. Circ J. 2009; 73(12): 2337–41. DOI: 10.1253/circj.cj-09-0213.
30. Iwabuchi S., Ono S., Tanita T. et al. Vasoactive intestinal peptide causes nitric oxide-dependent pulmonary vasodilation in isolated rat lung. Respiration. 1997; 64(1): 54–8. DOI: 10.1159/000196643.
31. Jackson V.M., Trout S.J., Cunnane T.C. Regional variation in electrically-evoked contractions of rabbit isolated pulmonary artery. Br J Pharmacol. 2002; 137(4): 488–96. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704863.
32. Janosi T., Petak F., Fontao F. et al. Differential roles of endothelin-1 ETA and ETB receptors and vasoactive intestinal polypeptide in regulation of the airways and the pulmonary vasculature in isolated rat lung. Exp Physiol. 2008; 93(11): 1210–9. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.042481.
33. Juratsch C.E., Jengo J.A., Castagna J., Laks M.M. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. Chest. 1980; 77(4): 525–30. DOI: 10.1378/chest.77.4.525.
34. Keith I.M., Pelto-Huikko M., Schalling M., Hokfelt T. Calcitonin gene-related peptide and its mRNA in pulmonary neuroendocrine cells and ganglia. Histochemistry. 1991; 96(4): 311–5. DOI: 10.1007/BF00271351.
35. Kummer W., Fischer A., Kurkowski R., Heym C. The sensory and sympathetic innervation of guinea-pig lung and trachea as studied by retrograde neuronal tracing and double-labelling immunohistochemistry. Neuroscience. 1992; 49(3): 715–37. DOI: 10.1016/0306-4522[92]90239-x.
36. Lima-Seolin B.G., Colombo R., Bonetto J.H.P. et al. Bucindolol improves right ventricle function in rats with pulmonary arterial hypertension through the reversal of autonomic imbalance. Eur J Pharmacol. 2017; 798: 57–65. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.12.028.
37. Mahapatra S., Nishimura R. A., Sorajja P. et al. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2006; 47(4): 799–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.054.
38. Martling C.R., Matran R., Alving K. et al. Innervation of lower airways and neuropeptide effects on bronchial and vascular tone in the pig. Cell Tissue Res. 1990; 260(2): 223–33. DOI: 10.1007/BF00318626.
39. McCormack D.G., Rees R.G., Crawley D. et al. Sensory neuropeptides and hypoxic pulmonary vasoconstriction in the rat. Thorax. 1993; 48(5): 554–7. DOI: 10.1136/thx.48.5.554.
40. McDonald D.M., Bowden J.J., Baluk P., Bunnett N.W. Neurogenic inflammation. A model for studying efferent actions of sensory nerves. Adv Exp Med Biol. 1996; 410: 453–62. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9030340.
41. McKenzie J.C., Klein R.M. The effect of neonatal guanethidine administration on hemodynamic and physical alterations in the adult rat pulmonary artery during the development of hypoxia-induced pulmonary hypertension. J Auton Nerv Syst. 1984; 10(2): 199–203. DOI: 10.1016/0165-1838[84]90058-4.
42. McMahon T.J., Hood J.S., Kadowitz P.J. Pulmonary vasodilator response to vagal stimulation is blocked by N omega-nitro-L-arginine methyl ester in the cat. Circ Res. 1992; 70(2): 364–9. DOI: 10.1161/01.res.70.2.364.
43. Meyrick B., Reid L. Hypoxia and incorporation of 3H-thymidine by cells of the rat pulmonary arteries and alveolar wall. Am J Pathol. 1979; 96(1): 51–70. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/464026
44. Minai O.A., Gudavalli R., Mummadi S. et al. Heart rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185(4): 400–8. DOI: 10.1164/rccm.201105-0848OC.
45. Movafagh S., Hobson J.P., Spiegel S. et al. Neuropeptide Y induces migration, proliferation, and tube formation of endothelial cells bimodally via Y1, Y2, and Y5 receptors. FASEB J. 2006; 20(11): 1924–6. DOI: 10.1096/fj.05-4770fje.
46. Na S., Kim O.S., Ryoo S. et al. Cervical ganglion block attenuates the progression of pulmonary hypertension via nitric oxide and arginase pathways. Hypertension. 2014; 63(2): 309–15. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01979.
47. Paddenberg R., Konig P., Faulhammer P. et al. Hypoxic vasoconstriction of partial muscular intra-ac-

inar pulmonary arteries in murine precision cut lung slices. Respir Res. 2006; 7: 93. DOI: 10.1186/1465-9921-7-93.
48. Pedersen K.E., Buckner C.K., Meeker S.N., Undem B.J. Pharmacological examination of the neurokinin-1 receptor mediating relaxation of human intralobar pulmonary artery. J Pharmacol Exp Ther. 2000; 292(1): 319–25. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604965
49. Penaloza D., Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. Circulation. 2007; 115(9): 1132–46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624544.
50. Petkov V., Mosgoeller W., Ziesche R. et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. J Clin Invest. 2003; 111(9): 1339–46. DOI: 10.1172/JCI17500.
51. Roncato G., da Fontoura F.F., Spilimbergo F.B. et al. Parasympathetic modulation withdrawal improves functional capacity in pulmonary arterial hypertension. Respir Physiol Neurobiol. 2021; 287: 103620. DOI: 10.1016/j.resp.2021.103620.
52. Said S.I., Hamidi S.A., Dickman K.G. et al. Moderate pulmonary arterial hypertension in male mice lacking the vasoactive intestinal peptide gene. Circulation. 2007; 115(10): 1260–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681718.
53. Sakao S., Tatsumi K., Voelkel N.F. Reversible or irreversible remodeling in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Cell Mol Biol. 2010; 43(6): 629–34. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0389TR.
54. Salvi S.S. Alpha1-adrenergic hypothesis for pulmonary hypertension. Chest. 1999; 115(6): 1708–19. DOI: 10.1378/chest.115.6.1708.
55. Sequeira I.M., Haberberger R.V., Kummer W. Atrial and ventricular rat coronary arteries are differently supplied by noradrenergic, cholinergic and nitrergic, but not sensory nerve fibres. Ann Anat. 2005; 187(4): 345–55. DOI: 10.1016/j.aanat.2005.05.003.
56. Stenmark K.R., Gerasimovskaya E., Nemenoff R.A., Das M. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in vascular remodeling. Chest. 2002; 122(6 Suppl): 326–34S. DOI: 10.1378/chest.122.6_suppl.326s.
57. Szidon J.P., Flint J.F. Significance of sympathetic innervation of pulmonary vessels in response to acute hypoxia. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1977; 43(1): 65–71. DOI: 10.1152/jappl.1977.43.1.65.
58. Tabuchi A., Mertens M., Kuppe H. et al. Intravital microscopy of the murine pulmonary microcirculation. J Appl Physiol. 2008; 104(2): 338–46. DOI: 10.1152/japplphysiol.00348.2007.
59. Tan A.Y., Chen P.S., Chen L.S., Fishbein M.C. Autonomic nerves in pulmonary veins. Heart Rhythm. 2007; 4(3 Suppl): S57–60. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.12.011.
60. Tucker A. Pulmonary and systemic vascular responses to hypoxia after chemical sympathectomy. Cardiovasc Res. 1979; 13(8): 469–76. DOI: 10.1093/cvr/13.8.469.
61. van Heerden P.V., Cameron P.D., Karanovic A., Goodman M.A. Orthodeoxia an uncommon presentation following bilateral thoracic sympathectomy. Anaesth Intensive Care. 2003; 31(5): 581–3. DOI: 10.1177/0310057X0303100516.
62. Velez-Roa S., Ciarka A., Najem B. et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. Circulation. 2004; 110(10): 1308–12. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140724.90898.D3.
63. von Rosenberg W., Chanwimalueang T., Adjei T. et al. Resolving Ambiguities in the LF/HF Ratio: LF-HF Scatter Plots for the Categorization of Mental and Physical Stress from HRV. Front Physiol. 2017; 8: 360. DOI: 10.3389/fphys.2017.00360.
64. Ward J.P., McMurtry I.F. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction and their roles in pulmonary hypertension: new findings for an old problem. Curr Opin Pharmacol. 2009; 9(3): 287–96. DOI: 10.1016/j.coph.2009.02.006.
65. Zukowska-Grojec Z., Karwatowska-Prokopczuk E., Rose W. et al. Neuropeptide Y: a novel angiogenic factor from the sympathetic nerves and endothelium. Circ Res. 1998; 83(2): 187–95. DOI: 10.1161/01.res.83.2.187.

REFERENCES

1. Abe K., Tilan J. U., Zukowska Z. NPY and NPY receptors in vascular remodeling. Curr Top Med Chem. 2007; 7(17):1704–9. DOI: 10.2174/156802607782340948.
2. Abe K., Kuo L., Zukowska Z. Neuropeptide Y is a mediator of chronic vascular and metabolic maladaptations to stress and hypernutrition. Exp Biol Med. Maywood. 2010; 235(10): 1179–84. DOI: 10.1258/ebm.2010.009136.
3. Allen K. M., Wharton J., Polak J.M., Haworth S.G. A study of nerves containing peptides in the pulmonary vasculature of healthy infants and children and of those with pulmonary hypertension. Br Heart J. 1989; 62(5): 353–60. DOI: 10.1136/hrt.62.5.353.
4. Baluk P., Gabella G. Tracheal parasympathetic neurons of rat, mouse and guinea pig: partial expression of noradrenergic phenotype and lack of innervation from noradrenergic nerve fibres. Neurosci Lett. 1989; 102(2–3): 191–6. DOI: 10.1016/0304-3940[89]90077-3.
5. Barthelemy P., Sabeur G., Jammes Y. Assessment of an airway-to-pulmonary circulation reflex in cats. Neurosci Lett. 1996; 211(2): 89–92. DOI: 10.1016/0304-3940[96]12732-4.
6. Blumcke S., Dellschau H., Dengler H.J. et al. Innervation of the pulmonary arteries in reimplanted canine lungs. Ultrastructure, noradrenalin content and uptake.

Z Zellforsch Mikrosk Anat. 1971; 121(2): 270–82. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4940663.
7. Bogaard H.J., Natarajan R., Mizuno S. et al. Adrenergic receptor blockade reverses right heart remodeling and dysfunction in pulmonary hypertensive rats. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 182(5): 652–60. DOI: 10.1164/rccm.201003-0335OC.
8. Burnstock G. Purinergic cotransmission. Exp Physiol. 2009; 94(1): 20–4. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.043620.
9. Cadieux A., Springall D.R., Mulderry P.K. et al. Occurrence, distribution and ontogeny of CGRP immunoreactivity in the rat lower respiratory tract: effect of capsaicin treatment and surgical denervations. Neuroscience. 1986; 19(2): 605–27. DOI: 10.1016/0306-4522[86]90285-x.
10. Cech S. Cholinesterase-containing nerve fibres on blood vessels in lungs of some laboratory mammals. Z Zellforsch Mikrosk Anat. 1973; 140(1): 91–100. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4199853.
11. Cifuentes F., Montoya M., Morales M.A. High-frequency stimuli preferentially release large dense-core vesicles located in the proximity of nonspecialized zones of the presynaptic membrane in sympathetic ganglia. Dev Neurobiol. 2008; 68(4): 446–56. DOI: 10.1002/dneu.20604.
12. da Silva Goncalves Bos D., Van Der Bruggen C.E.E., Kurakula K. et al. Contribution of Impaired Parasympathetic Activity to Right Ventricular Dysfunction and Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Arterial Hypertension. Circulation. 2018; 137(9): 910–24. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027451.
13. Dey R.D., Shannon W.A., Jr., Said S.I. Localization of VIP-immunoreactive nerves in airways and pulmonary vessels of dogs, cat, and human subjects. Cell Tissue Res. 1981; 220(2): 231–8. DOI: 10.1007/BF00210505.
14. El-Bermani A.W., Bloomquist E.I., Montvilo J.A. Distribution of pulmonary cholinergic nerves in the rabbit. Thorax. 1982; 37(9): 703–10. DOI: 10.1136/thx.37.9.703.
15. Evans A.M., Hardie D.G., Peers C., Mahmoud A. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: mechanisms of oxygen-sensing. Curr Opin Anaesthesiol. 2011; 24(1): 13–20. DOI: 10.1097/ACO.0b013e3283421201.
16. Faber J.E., Szymeczek C.L., Cotecchia S. et al. Alpha1-adrenoceptor-dependent vascular hypertrophy and remodeling in murine hypoxic pulmonary hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2007; 292(5): H2316–23. DOI: 10.1152/ajpheart.00792.2006.
17. Fisher A.W. The intrinsic innervation of the pulmonary vessels. Acta Anat. Basel. 1965; 60(4): 481–96. DOI: 10.1159/000142658.
18. Flierl M.A., Rittirsch D., Nadeau B.A. et al. Phagocyte-derived catecholamines enhance acute inflammatory injury. Nature. 2007; 449(7163): 721–5. DOI: 10.1038/nature06185.
19. Fontan J.J., Cortright D.N., Krause J.E. et al. Substance P and neurokinin-1 receptor expression by intrinsic airway neurons in the rat. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000; 278(2): L344–55. DOI: 10.1152/ajplung.2000.278.2.L344.
20. Gibbins I.L., Morris J.L. Sympathetic noradrenergic neurons containing dynorphin but not neuropeptide Y innervate small cutaneous blood vessels of guinea-pigs. J Auton Nerv Syst. 1990; 29(2): 137–49. DOI: 10.1016/0165-1838[90]90179-m.
21. Gonzalez-Rey E., Delgado M. Role of vasoactive intestinal peptide in inflammation and autoimmunity. Curr Opin Investig Drugs. 2005; 6(11): 1116–23. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16312132.
22. Guembe L., Villaro A.C. Histochemical demonstration of neuronal nitric oxide synthase during development of mouse respiratory tract. Am J Respir Cell Mol Biol. 1999; 20(2): 342–51. DOI: 10.1165/ajrcmb.20.2.3319.
23. Haberberger R., Schemann M., Sann H., Kummer W. Innervation pattern of guinea pig pulmonary vasculature depends on vascular diameter. J Appl Physiol. 1997; 82(2): 426–34. DOI: 10.1152/jappl.1997.82.2.426.
24. Hadziefendic S., Haxhiu M.A. CNS innervation of vagal preganglionic neurons controlling peripheral airways: a transneuronal labeling study using pseudorabies virus. J Auton Nerv Syst. 1999; 76(2–3): 135–45. DOI: 10.1016/s0165-1838[99]00020-x.
25. Hamidi S.A., Prabhakar S., Said S.I. Enhancement of pulmonary vascular remodelling and inflammatory genes with VIP gene deletion. Eur Respir J. 2008; 31(1): 135–9. DOI: 10.1183/09031936.00105807.
26. Holler J., Zakrzewicz A., Kaufmann A. et al. Neuropeptide Y is expressed by rat mononuclear blood leukocytes and strongly down-regulated during inflammation. J Immunol. 2008; 181(10): 6906–12. DOI: 10.4049/jimmunol.181.10.6906.
27. Hosoyamada Y., Ichimura K., Koizumi K., Sakai T. Structural organization of pulmonary veins in the rat lung, with special emphasis on the musculature consisting of cardiac and smooth muscles. Anat Sci Int. 2010; 85(3): 152–9. DOI: 10.1007/s12565-009-0071-9.
28. Hunter K.S., Lee P.F., Lanning C.J. et al. Pulmonary vascular input impedance is a combined measure of pulmonary vascular resistance and stiffness and predicts clinical outcomes better than pulmonary vascular resistance alone in pediatric patients with pulmonary hypertension. Am Heart J. 2008; 155(1): 166–74. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.08.014.
29. Ishikawa M., Sato N., Asai K. et al. Effects of a pure alpha/beta-adrenergic receptor blocker on monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension with right ventricular hypertrophy in rats. Circ J. 2009; 73(12): 2337–41. DOI: 10.1253/circj.cj-09-0213.

30. Iwabuchi S., Ono S., Tanita T. et al. Vasoactive intestinal peptide causes nitric oxide-dependent pulmonary vasodilation in isolated rat lung. Respiration. 1997; 64(1): 54–8. DOI: 10.1159/000196643.
31. Jackson V.M., Trout S.J., Cunnane T.C. Regional variation in electrically-evoked contractions of rabbit isolated pulmonary artery. Br J Pharmacol. 2002; 137(4): 488–96. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704863.
32. Janosi T., Petak F., Fontao F. et al. Differential roles of endothelin-1 ETA and ETB receptors and vasoactive intestinal polypeptide in regulation of the airways and the pulmonary vasculature in isolated rat lung. Exp Physiol. 2008; 93(11): 1210–9. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.042481.
33. Juratsch C.E., Jengo J.A., Castagna J., Laks M.M. Experimental pulmonary hypertension produced by surgical and chemical denervation of the pulmonary vasculature. Chest. 1980; 77(4): 525–30. DOI: 10.1378/chest.77.4.525.
34. Keith I.M., Pelto-Huikko M., Schalling M., Hokfelt T. Calcitonin gene-related peptide and its mRNA in pulmonary neuroendocrine cells and ganglia. Histochemistry. 1991; 96(4): 311–5. DOI: 10.1007/BF00271351.
35. Kummer W., Fischer A., Kurkowski R., Heym C. The sensory and sympathetic innervation of guinea-pig lung and trachea as studied by retrograde neuronal tracing and double-labelling immunohistochemistry. Neuroscience. 1992; 49(3): 715–37. DOI: 10.1016/0306-4522[92]90239-x.
36. Lima-Seolin B.G., Colombo R., Bonetto J.H.P. et al. Bucindolol improves right ventricle function in rats with pulmonary arterial hypertension through the reversal of autonomic imbalance. Eur J Pharmacol. 2017; 798: 57–65. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.12.028.
37. Mahapatra S., Nishimura R. A., Sorajja P. et al. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2006; 47(4): 799–803. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.054.
38. Martling C.R., Matran R., Alving K. et al. Innervation of lower airways and neuropeptide effects on bronchial and vascular tone in the pig. Cell Tissue Res. 1990; 260(2): 223–33. DOI: 10.1007/BF00318626.
39. McCormack D.G., Rees R.G., Crawley D. et al. Sensory neuropeptides and hypoxic pulmonary vasoconstriction in the rat. Thorax. 1993; 48(5): 554–7. DOI: 10.1136/thx.48.5.554.
40. McDonald D.M., Bowden J.J., Baluk P., Bunnett N.W. Neurogenic inflammation. A model for studying efferent actions of sensory nerves. Adv Exp Med Biol. 1996; 410: 453–62. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9030340.
41. McKenzie J.C., Klein R.M. The effect of neonatal guanethidine administration on hemodynamic and physical alterations in the adult rat pulmonary artery during the development of hypoxia-induced pulmonary hypertension. J Auton Nerv Syst. 1984; 10(2): 199–203. DOI: 10.1016/0165-1838[84]90058-4.
42. McMahon T.J., Hood J.S., Kadowitz P.J. Pulmonary vasodilator response to vagal stimulation is blocked by N omega-nitro-L-arginine methyl ester in the cat. Circ Res. 1992; 70(2): 364–9. DOI: 10.1161/01.res.70.2.364.
43. Meyrick B., Reid L. Hypoxia and incorporation of 3H-thymidine by cells of the rat pulmonary arteries and alveolar wall. Am J Pathol. 1979; 96(1): 51–70. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/464026.
44. Minai O.A., Gudavalli R., Mummadi S. et al. Heart rate recovery predicts clinical worsening in patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2012; 185(4): 400–8. DOI: 10.1164/rccm.201105-0848OC.
45. Movafagh S., Hobson J.P., Spiegel S. et al. Neuropeptide Y induces migration, proliferation, and tube formation of endothelial cells bimodally via Y1, Y2, and Y5 receptors. FASEB J. 2006; 20(11): 1924–6. DOI: 10.1096/fj.05-4770fje.
46. Na S., Kim O.S., Ryoo S. et al. Cervical ganglion block attenuates the progression of pulmonary hypertension via nitric oxide and arginase pathways. Hypertension. 2014; 63(2): 309–15. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01979.
47. Paddenberg R., Konig P., Faulhammer P. et al. Hypoxic vasoconstriction of partial muscular intra-acinar pulmonary arteries in murine precision cut lung slices. Respir Res. 2006; 7: 93. DOI: 10.1186/1465-9921-7-93.
48. Pedersen K.E., Buckner C.K., Meeker S.N., Undem B.J. Pharmacological examination of the neurokinin-1 receptor mediating relaxation of human intralobar pulmonary artery. J Pharmacol Exp Ther. 2000; 292(1): 319–25. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604965.
49. Penaloza D., Arias-Stella J. The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. Circulation. 2007; 115(9): 1132–46. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.624544.
50. Petkov V., Mosgoeller W., Ziesche R. et al. Vasoactive intestinal peptide as a new drug for treatment of primary pulmonary hypertension. J Clin Invest. 2003; 111(9): 1339–46. DOI: 10.1172/JCI17500.
51. Roncato G., da Fontoura F.F., Spilimbergo F.B. et al. Parasympathetic modulation withdrawal improves functional capacity in pulmonary arterial hypertension. Respir Physiol Neurobiol. 2021; 287: 103620. DOI: 10.1016/j.resp.2021.103620.
52. Said S.I., Hamidi S.A., Dickman K.G. et al. Moderate pulmonary arterial hypertension in male mice lacking the vasoactive intestinal peptide gene. Circulation. 2007; 115(10): 1260–8. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.681718.

53. Sakao S., Tatsumi K., Voelkel N.F. Reversible or irreversible remodeling in pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Cell Mol Biol. 2010; 43(6): 629–34. DOI: 10.1165/rcmb.2009-0389TR.
54. Salvi S.S. Alpha1-adrenergic hypothesis for pulmonary hypertension. Chest. 1999; 115(6): 1708–19. DOI: 10.1378/chest.115.6.1708.
55. Sequeira I.M., Haberberger R.V., Kummer W. Atrial and ventricular rat coronary arteries are differently supplied by noradrenergic, cholinergic and nitrergic, but not sensory nerve fibres. Ann Anat. 2005; 187(4): 345–55. DOI: 10.1016/j.aanat.2005.05.003.
56. Stenmark K.R., Gerasimovskaya E., Nemenoff R.A., Das M. Hypoxic activation of adventitial fibroblasts: role in vascular remodeling. Chest. 2002; 122(6 Suppl): 326–34S. DOI: 10.1378/chest.122.6_suppl.326s.
57. Szidon J.P., Flint J.F. Significance of sympathetic innervation of pulmonary vessels in response to acute hypoxia. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1977; 43(1): 65–71. DOI: 10.1152/jappl.1977.43.1.65.
58. Tabuchi A., Mertens M., Kuppe H. et al. Intravital microscopy of the murine pulmonary microcirculation. J Appl Physiol. 2008; 104(2): 338–46. DOI: 10.1152/japplphysiol.00348.2007.
59. Tan A.Y., Chen P.S., Chen L.S., Fishbein M.C. Autonomic nerves in pulmonary veins. Heart Rhythm. 2007; 4(3 Suppl): S57–60. DOI: 10.1016/j.hrthm.2006.12.011.
60. Tucker A. Pulmonary and systemic vascular responses to hypoxia after chemical sympathectomy. Cardiovasc Res. 1979; 13(8): 469–76. DOI: 10.1093/cvr/13.8.469.
61. van Heerden P.V., Cameron P.D., Karanovic A., Goodman M.A. Orthodeoxia--an uncommon presentation following bilateral thoracic sympathectomy. Anaesth Intensive Care. 2003; 31(5): 581–3. DOI: 10.1177/0310057X0303100516.
62. Velez-Roa S., Ciarka A., Najem B. et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. Circulation. 2004; 110(10): 1308–12. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140724.90898.D3.
63. von Rosenberg W., Chanwimalueang T., Adjei T. et al. Resolving Ambiguities in the LF/HF Ratio: LF-HF Scatter Plots for the Categorization of Mental and Physical Stress from HRV. Front Physiol. 2017; 8: 360. DOI: 10.3389/fphys.2017.00360.
64. Ward J.P., McMurtry I.F. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction and their roles in pulmonary hypertension: new findings for an old problem. Curr Opin Pharmacol. 2009; 9(3): 287–96. DOI: 10.1016/j.coph.2009.02.006.
65. Zukowska-Grojec Z., Karwatowska-Prokopczuk E., Rose W. et al. Neuropeptide Y: a novel angiogenic factor from the sympathetic nerves and endothelium. Circ Res. 1998; 83(2): 187–95. DOI: 10.1161/01.res.83.2.187.