

УДК 616.831-02:613.84:611.018

## СУБСТАНЦИЯ P В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТАБАКОКУРЕНИИ

*Н.В. Захарчук, В.А. Невзорова, В.Б. Шуматов, Н.В. Шестакова, Е.Ю. Гончар*

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Ключевые слова:** никотин, головной мозг, нейрокининовые рецепторы, сосуды.

### SUBSTANCE P IN THE MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF CEREBRAL DYSFUNCTION IN CHRONIC TOBACCO SMOKING

N.V. Zakharchuk, V.A. Nevzorova, V.B. Shumatob, N.V. Shestakova, E.Yu. Gonchar  
*Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)*

**Summary.** The review summarizes the literature data and the results of our studies of the role of substance P in the development of cerebral dysfunction associated with smoking. We described the pathophysiological aspects of exposure to tobacco smoke in the structure of the brain mediated by substance P and neurokinin receptors. It substantiates the position of the link between enhanced release of substance P, neurokinin receptor activation, pro-inflammatory cytokines, and the development of neurogenic inflammation, resulting in damage to the blood-brain barrier, neuronal and glial cells of the brain. Cytokines, stimulating afferent nerve fibers, on the feedback principle cause the release of new portions of substance P, forming and maintaining the vicious circle of inflammation, thereby exacerbating the increasing cerebral dysfunction.

**Keywords:** *nicotine, brain, neurokinin receptors, vessels.*

Pacific Medical Journal, 2016, No. 2, p. 62–66.

Курение – один из факторов, провоцирующих каскад необратимых морфофункциональных изменений многих органов вследствие развития системных воспалительных реакций [2, 16, 18]. Компоненты табачного дыма обладают как прямым токсическим действием, так и способностью активировать провоспалительный потенциал лейкоцитов, запускать оксидативный и цитокиновый стрессы, инициировать развитие эндотелиальной дисфункции [6, 23, 49, 50]. Первые органы, контактирующие с табачным дымом – верхние дыхательные пути. Воздействуя на их слизистую оболочку, компоненты дыма вызывают раздражение находящихся здесь афферентных С-волокон блуждающего нерва, что сопровождается мощным выбросом из нервных окончаний пептидов и нейромедиаторов, выходом их в периферические ткани, где в зоне влияния данных веществ оказываются кровеносные сосуды, тучные и иммунокомпетентные клетки [6, 16, 38].

Важнейшим регуляторным пептидом, участвующим в реализации многоуровневого нейрогенного воспаления, провоцируемого курением, является субстанция P (SP), которая высвобождается из окончаний сенсорных нейронов. В дыхательных путях SP-содержащие нервные волокна расположены субэпителиально, а также вокруг желез подслизистой, сосудов и в гладких мышцах бронхов [1, 19]. Под воздействием

компонентов табачного дыма SP генерирует импульсный ноцицептивный поток и одновременно с этим запускает ряд патофизиологических реакций различной модальности вследствие активации тканевых и плазменных медиаторов воспаления (серотонина, гистамина, ацетилхолина, брадикинина и др.), под влиянием которых меняются тонус и проницаемость сосудов, тканевой состав клеток крови и иммунной системы. Но особенно важная роль в механизмах неблагоприятного воздействия табакокурения отводится нейрокининовым рецепторам, стимуляция которых SP сопровождается избыточным высвобождением нейрокининов и развитием «нейрогенного» воспаления [1, 16, 18].

SP вовлечена в реализацию двух механизмов воспаления. Во-первых, она способна непосредственно модулировать функцию иммунной системы, воздействуя на иммунокомпетентные клетки; во-вторых, обладая вазодилататорными свойствами, участвовать в обеспечении локальных воспалительных реакций, увеличивая сосудистую проницаемость, способствуя адгезии и миграции лейкоцитов в окружающие ткани. Участие SP в иммунных механизмах связано, прежде всего, с тем, что она оказывает влияние на разные клетки воспалительной реакции: макрофаги, ацидофильные гранулоциты, лимфоциты и микроглию [45]. Неисключено, что ее эффекты во многом обеспечены селективным воздействием на соответствующие нейрокининовые рецепторы (НК-рецепторы) 1-го типа, а дегранулирующее действие на тучные клетки опосредуется активацией плазмалеммальных нейрокининовых рецепторов [1, 56].

Важные участники цитокинового каскада при воспалении – интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  – также способствуют высвобождению SP из сенсорных нервных окончаний, вызывают дегрануляцию тучных клеток, сопровождающуюся выбросом гистамина [56]. Избыточный синтез SP индуцирует продукцию кислородных радикалов, производных арахидоновой кислоты, усиливая повреждение тканей и воспалительный ответ [37]. Опубликованы данные, что НК<sub>1</sub>-рецепторы способны повышать активность цитокина хемокина CCL2, который известен как мощный фактор хемотаксиса моноцитов к очагу воспаления и их дифференцировки в макрофаги [21]. Кроме того, активация НК<sub>1</sub>-рецепторов стимулирует производство провоспалительных цитокинов – интерлейкинов 1, 6, 8, 12 и фактора некроза опухоли- $\alpha$  моноцитами и макрофагами [40, 42]. В то же время интерлейкины 1 и 6 могут

воздействовать на окончания афферентных нервных волокон, вызывая выброс из них нейрокининов, запуская порочный круг, и поддерживая, таким образом, на протяжении длительного времени воспалительный процесс [53].

Компоненты табачного дыма, диффундируя через аэрогематический барьер в альвеолах легких, способны вызвать системные эффекты, обусловленные участием  $NK_1$ -рецепторов, которые имеются на бокаловидных клетках слизистой оболочки бронхов, эндотелии вен и артерий легкого [28, 47]. Доказано наличие SP и нейрокининовых рецепторов в автономной нервной системе желудочно-кишечного тракта, мочевой и половой системах [44].

SP широко представлена в центральной нервной системе: в головном мозге она обнаружена в обонятельном тракте, основных ганглиях, гиппокампе, миндалине, гипоталамусе, где локализуется в нейронах, клетках глии и кровеносных сосудах [52]. В нейронах SP синтезируется в рибосомах и затем транспортируется по аксонам, входящим в состав периадвентициальных нервных сплетений пиальных и внутри мозговых сосудов, в «крупные плотные пузырьки» нервных окончаний [3, 34, 52]. Эффекты SP в мозге опосредуются через тахикининовые рецепторы, при этом наибольшее сродство отмечено, как и в других органах, к  $NK_1$ -рецепторам, которые в настоящее время выявлены в хвостатом ядре, обонятельной луковице, гипоталамусе, коре головного мозга, стриатуме [26, 45, 55]. Трансдукция сигнала субстанции происходит посредством G-белков, связанных с внутриклеточным доменом  $NK_1$ -рецепторов, что способствует их активации [36, 55]. Указанные рецепторы в свою очередь активируют фосфолипазу C, которая катализирует гидролиз фосфотидилинозитол-4,5-дифосфата с образованием инозитол-1,4,5-трифосфата и 1,2-диацилглицерина. Оба эти соединения являются вторичными мессенджерами: инозитол-1,4,5-трифосфат вызывает высвобождение ионов кальция из внутриклеточных структур, 1,2-диацилглицерин активирует протеинкиназу C [54].

В физиологических условиях избыток SP в нейронах инактивируется различными протеолитическими ферментами, включая эндопептидазу [46]. Угнетение активности ферментов, метаболизирующих SP, является одной из причин нейрокининового дисбаланса. Так, в исследованиях на морских свинках было показано, что даже низкие концентрации табачного дыма значительно снижают активность нейтральной эндопептидазы, приводя к увеличению локальной концентрации SP [41]. Цитокиновый дисбаланс и длительное повышение уровня SP в мозге при некоторых условиях побуждают астроциты и микроглиальные клетки к выработке провоспалительных интерлейкинов 12 и 23 [25].

Компоненты табачного дыма – угарный газ, нитрозамины, фенолы, ароматические смолы, альдегиды – будучи цитостатическими веществами, способны

повреждать нейроны и глиальные клетки [50]. Наиболее изученным компонентом табачного дыма является никотин. Реализация его эффектов происходит через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, многочисленные подтипы которых представлены в различных отделах нервной системы и выполняют различные функции. Например,  $\alpha 7$ -подтип этих рецепторов участвует в обеспечении скорости синаптической передачи, реализации когнитивных функций и наряду с  $\alpha 4\beta 2$ -подтипом обеспечивает процессы вазорегуляции. По некоторым данным, активация подтипа  $\alpha 7$  никотиновых ацетилхолиновых рецепторов повышает число капилляров в зоне экспериментального инфаркта миокарда [43]. Активация  $\alpha 5$ -подтипа вызывает выброс SP из нервных окончаний за счет активации  $NK_1$ - и  $NK_3$ -рецепторов [27]. Другие продукты сгорания табака (нитрозамины, фенолы, альдегиды, кетоны) могут быть причиной прямого повреждения клеточных мембран нейронов за счет усиления в них процессов перекисного окисления липидов, поломки нитей ДНК и РНК, нарушения дыхательной митохондриальной цепи [24, 35].

Высокие концентрации свободных радикалов, образующиеся при курении, вызывают окислительный стресс, способствуют повреждению клеточных структур и макромолекул, включая мембранные липиды, белки, углеводы и ДНК, интенсифицируют апоптоз нейронов [48, 59]. Нарушается ионный гомеостаз нейронов и глиальных клеток: наблюдается значительное увеличение концентрации  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$  в цитозоле и митохондриях, но снижается содержание аденозинтрифосфатазы [15, 60]. Немаловажным фактором, способствующим повышению концентрации SP в мозге, по-видимому, является гипоксия курильщиков, возникновение которой связано с накоплением окиси углерода в организме. Имеются данные, что увеличение высвобождения SP из нейронов при гипоксии сопряжено с усилением активности  $Ca^{2+}$ -каналов N и L типов в плазмолемме этих клеток [39].

Указанные выше процессы стимулируют повышенное выделение SP из секреторных гранул нервных терминалей. Так, 8-недельное воздействие никотина у крыс вызывает кратное увеличение содержания SP в нейронах головного мозга [31]. Проведенное нами иммуногистохимическое исследование [7, 14] позволило выявить пиксельным методом у «крыс-курильщиков» достоверный прирост в нейронах коры головного мозга содержания SP и  $NK_1$ -рецепторов (рис. 1).

Хроническое табакокурение оказывает неблагоприятное действие на церебральный метаболизм, что подтверждается данными магнитно-резонансной томографии [29] и функциональными пробами, свидетельствующими об изменениях в когнитивной сфере [17, 22]. Особенно опасные последствия наблюдаются в центральной нервной системе подростков и беременных женщин. В экспериментах на крысах было показано, что воздействие компонентов табачного дыма в период беременности нарушает процессы накопления

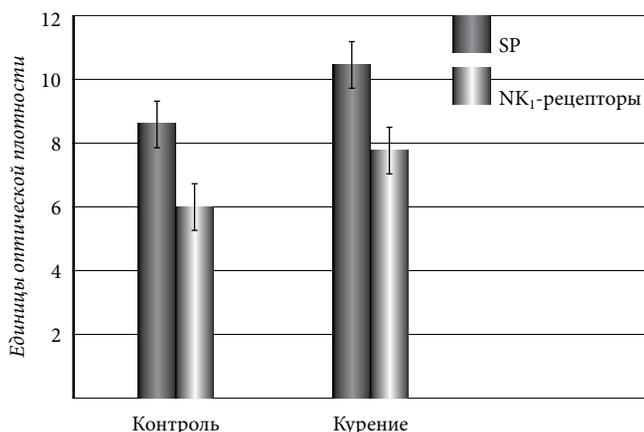


Рис. 1. Содержание SP и NK<sub>1</sub>-рецепторов в нейронах коры головного мозга при моделировании табакокурения у крысы.

миелина в аксонах эмбрионов, что приводит впоследствии к демиелинизации нервных отростков у молодых и взрослых животных, провоцируя разнообразные проявления дисфункции мозга [33, 50].

Курение ввиду инициируемой им эндотелиальной дисфункции – один из факторов риска цереброваскулярных заболеваний. Неоднократно отмечалась тесная связь между продолжительностью и интенсивностью табакокурения и частотой ишемических инсультов [2, 57]. Доказано нарушение вазомоторной активности эндотелия церебральных артерий у курильщиков с длительным стажем курения [6]. Немаловажная роль в патогенезе цереброваскулярной дисфункции, возникающей под влиянием компонентов табачного дыма, отводится усилению образования SP в стенке мозговых артерий, что провоцирует увеличение ее проницаемости [30]. Именно увеличение в нервах концентрации SP, обладающей вазодилататорными свойствами, объясняет ее участие в локальных воспалительных реакциях при курении.

SP опосредует вазодилататорный эффект через NK<sub>1</sub>-рецепторы, активацию которых усиливает оксид азота [20], играющий ключевую роль в регуляции мозговой гемодинамики [9, 12, 13]. Тот факт, что эндотелиальная дисфункция артерий у начинающих курильщиков восстанавливается при назначении L-аргинина, являющегося субстратом синтеза оксида азота, лишней раз подтверждает участие этой сигнальной молекулы в механизмах нарушения вазомоторики [23, 49]. При длительном воздействии продуктов горения табачного дыма избыток SP приобретает постоянный характер, что стимулирует экспрессию индуцибельной нитроксидсинтазы и способствует увеличению количества оксида азота в сосудистой стенке в сотни раз [20]. Одновременно происходит накопление гидрпероксида и высокореактивных форм кислорода. Образуется пероксинитрит ONOO<sup>-</sup>, накопление которого вызывает вазоконстрикцию [58].

Весьма перспективным направлением представляется изучение влияния табачного дыма на продукцию эндогенного монооксида углерода и сероводорода, экспрессия которых, наряду с эндотелиальной

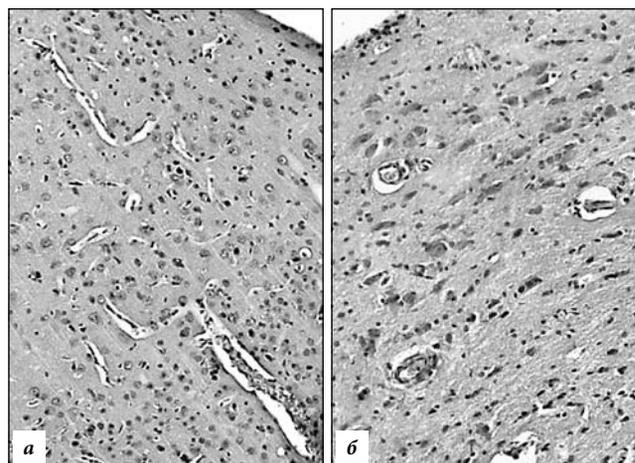


Рис. 2. Выраженный периваскулярный отек и стаз эритроцитов в коре головного мозга при моделировании табакокурения у крысы.

Окр. гематоксилином и эозином; а –  $\times 100$ ; б –  $\times 200$ .

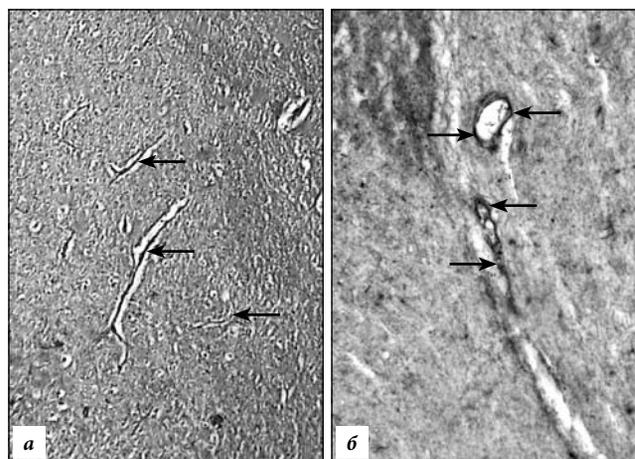


Рис. 3. Усиление экспрессии SP (стрелки) во внутримозговых сосудах при моделировании табакокурения у крысы.

Иммуногистохимия; а –  $\times 100$ ; б –  $\times 200$ .

и индуцибельной NO-синтазами, установлена в стенке внутримозговых и пиальных артерий в норме и при некоторых видах сосудистой патологии [9–13, 22].

Исследования последних лет показали важную роль компонентов табачного дыма в повреждении гематоэнцефалического барьера [2, 30]. По нашим данным, повышение его проницаемости у «крыс-крильчиков» сопровождается периваскулярным отеком, стазом и выходом форменных элементов крови за пределы сосудистого русла (рис. 2).

При иммуногистохимических исследованиях экспрессия маркеров SP наблюдается в пиальных и внутримозговых сосудах разного диаметра, но особенно интенсивная реакция определяется в прекапиллярных ветвях радиальных артерий и капиллярах белого вещества мозга (рис. 3). При экспериментальном моделировании хронического табакокурения у крыс нами установлено более чем двукратное увеличение содержания SP в церебральных сосудах по сравнению с интактными животными: в среднем до 3,18 при норме 1,37 ЕОП [6, 49].

В физиологических условиях на эндотелиоцитах капилляров мозга формируются специализированные структуры типа *zonula occludens*. Их отличительной особенностью служит слияние наружных слоев цитомембран смежных клеток, которое распространяется на всю область контакта [4, 5, 8]. Такие контакты обеспечивают высокую прочность соединения клеток в составе пласта и избирательную проницаемость эндотелия для большинства молекул, циркулирующих в крови. Увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера при усилении выработки SP может быть связано с нарушением процессов внутриклеточной регуляции содержания ионов  $Ca^{2+}$  [51]. Известно, что в норме базальный уровень свободного  $Ca^{2+}$  в эндотелиальных клетках мозговых сосудов не превышает 100 мкМ. Нарастание концентрации SP в этих клетках на порядок увеличивает в них содержание  $Ca^{2+}$ , что приводит к уменьшению размеров эндотелиоцитов в составе пласта, изменению структуры плотных контактов и усилению проницаемости гематоэнцефалического барьера. При введении SP структура плотных контактов нарушается и в более крупных сосудах оболочек мозга [3, 32].

Таким образом, компоненты табачного дыма оказывают неблагоприятное воздействие на различные органы и системы, в том числе, на клеточные и сосудистые образования головного мозга, что приводит к развитию церебральной дисфункции. В патофизиологических эффектах хронического табакокурения участвуют многоуровневые механизмы, реализация которых в немалой степени связана с избыточным содержанием SP в тканях и с активацией нейрокининовых рецепторов. Токсические вещества табачного дыма вызывают усиленное высвобождение SP из нервных окончаний с последующей активацией этих рецепторов и провоспалительных цитокинов, что провоцирует нейрогенное воспаление, приводящее, в конечном счете, к повреждению гематоэнцефалического барьера, нейронов и глиальных клеток головного мозга. Цитокины, в свою очередь, стимулируют афферентные нервные волокна, по принципу обратной связи вызывают высвобождение все новых порций SP, формируя порочный круг и поддерживая дальнейшее развитие воспалительного процесса, усугубляя тем самым нарастающую церебральную дисфункцию.

#### Литература

1. Лепейко Ю.Б., Дюйзен И.В., Невзорова В.А., Гиляфанов Е.А. Динамика активности нейрокининовых рецепторов и ферментов межклеточного матрикса (ММР9 и TIMP-2) в слизистой оболочке носа при хроническом курении табака // Вестник оториноларингологии. 2014. № 3. С. 12–16.
2. Мотавкин П.А., Черток В.М. Борьба с нарушениями мозгового кровообращения. М.: Знание, 1986. 64 с.
3. Мотавкин П.А., Черток В.М. Иннервация мозга // Тихоокеанский мед. журнал. 2008. № 3. С. 11–23.
4. Мотавкин П.А., Ломакин А.В., Черток В.М. Капилляры головного мозга. Владивосток: ДВНЦ АН СССР, 1983. 140 с.
5. Ломакин А.В., Черток В.М. Развитие капилляров мозга человека // Журн. неврол. и психиатр. 1983. Т. 82. № 7. С. 1004–1007.
6. Невзорова В.А., Захарчук Н.В., Агафонова И.Г., Сарафанова Н.С. Особенности развития дисфункции сосудов головного мозга при артериальной гипертензии и табакокурении // Тихоокеанский мед. журнал. 2013. № 4. С. 9–16.
7. Старцева М.С., Черток В.М. Количественная оценка интенсивности гистохимических и иммуногистохимических реакций с применением стандартных компьютерных программ // Тихоокеанский мед. журнал. 2012. № 1. С. 121–123.
8. Черток В.М. Локальные особенности ультраструктуры внутримозговых артерий плодов человека // Журнал неврологии и психиатрии. 1988. Т. 88. № 10. С. 55–58.
9. Черток В.М., Коцюба А.Е. Изменения индуцибельной NO-синтазы в пилальных артериях разного диаметра у гипертензивных крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2011. Т. 152. № 8. С. 220–224.
10. Черток В.М., Коцюба А.Е. Иммунолокализация цистатионин  $\beta$ -синтазы и цистатионин  $\gamma$ -лиазы в стенке артерий головного мозга у нормо- и гипертензивных крыс // Докл. Акад. наук. 2012. Т. 445, № 5. С. 595–599.
11. Черток В.М., Коцюба А.Е. Особенности распределения ферментов синтеза  $H_2S$  в стенке церебральных артерий у крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2012. Т. 154, № 7. С. 116–120.
12. Черток В.М., Коцюба А.Е. Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов // Тихоокеанский мед. журнал. 2012. № 2. С. 17–26.
13. Черток В.М., Коцюба А.Е., Старцева М.С. Газообразные посредники в регуляции функций сосудов микроциркуляторного русла // Ангиология и сосудистая хирургия. 2012. Т. 18. С. 58–59.
14. Черток В.М., Коцюба А.Е., Старцева М.С. Применение пиксельного метода в количественной гистохимии ферментов // Морфология. 2012. Т. 142, № 5. С. 71–75.
15. Anbarasi K., Vani G., Balakrishna K. [et al.]. Effect of bacoside A on membrane-bound ATPases in the brain of rats exposed to cigarette smoke // J. Biochem. Mol. Toxicol. 2005. Vol. 19. P. 59–65.
16. Andre E., Campi B., Materazzi S. [et al.]. Cigarette smoke-induced neurogenic inflammation is mediated by  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated aldehydes and the TRPA1 receptor in rodents // J. Clin. Invest. 2008. Vol. 118. P. 2574–2582.
17. Antonelli I.R., Marra C., Giordano A. [et al.]. Cognitive impairment in chronic obstructive pulmonary disease – a neuropsychological and SPECT study // J. Neurol. 2003. Vol. 250 (3). P. 325–332.
18. Barnes P.J. Neurogenic inflammation in the airways // Respir. Physiol. 2001. Vol. 125. P. 145–154.
19. Barnes P.J., Baraniuk J.N., Belvisi M.G. Neuropeptides in the respiratory tract. Part I. // Am. Rev. Respir. Dis. 1991. Vol. 144 (5). P. 1187–1198.
20. Bossaller C., Reither K., Hehlert-Friedrich C. [et al.]. In vivo measurement of endothelium-dependent vasodilation with substance P in man // Herz. 1992. Vol. 17. P. 284–290.
21. Castellani M.L., Vecchiet J., Salini V. et al. Stimulation of CCL2 (MCP-1) and CCL2 mRNA by substance P in LAD2 human mast cells // Transl. Res. 2009. Vol. 154. P. 27–33.
22. Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Age-associated characteristics of vasomotor regulation of the pia mater arteries in rats // Bull. Experim. Biology and Medicine. 2010. Т. 149. No. 3. С. 364–368.
23. Christos M.P., Konstantinos A.A., Kimon S.S. [et al.]. Endothelial dysfunction and type of cigarette smoked: the impact of 'light' versus regular cigarette smoking // Vascular Medicine. 2004. Vol. 9. P. 103–105.
24. Circu M.L., Aw T.Y. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis // Free Radic. Biol. Med. 2010. Vol. 48. P. 749–762.
25. Constantinescu C.S., Tani M., Ransohoff R.M. [et al.]. Astrocytes as antigen-presenting cells: expression of IL-12/IL-23 // J. Neurochem. 2005. Vol. 95. P. 331–340.
26. Dam T.V., Quirion R. Pharmacological characterization and autoradiographic localization of substance P receptors in guinea pig brain // Peptides. 1986. Vol. 7 (5). P. 855–864.
27. Dang Q. Dao, Perez E.E., Yanfen Teng. Nicotine enhances excitability of medial habenular neurons via facilitation of neurokinin signaling // J. Neurosci. 2014. Vol. 34 (12). P. 4273–4284.

28. De Swert K.O., Joos G.F. Extending the understanding of sensory neuropeptides // *Eur. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 8 (533). P. 171–181.
29. Dodd J.W., Chung A.W., van den Broek M.D. [et al.]. Brain structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a multimodal cranial magnetic resonance imaging study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012. Vol. 186 (3). P. 240–245.
30. Donkin J.J., Nimmo A.J., Cernak I. [et al.]. Substance P is associated with the development of brain edema and functional deficits after traumatic brain injury // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2009. Vol. 29. P. 1388–1398.
31. Ferrari M.F., Coelho E.F., Farizatto K.L. [et al.]. Modulation of tyrosine hydroxylase, neuropeptide Y, glutamate, and substance P in ganglia and brain areas involved in cardiovascular control after chronic exposure to nicotine // *Int. J. Hypertens.* 2011. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3147125> (дата обращения: 14.12.2015).
32. Ghabriel M.N., Lu M. X., Leigh C. [et al.]. Substance P-induced enhanced permeability of dura mater microvessels is accompanied by pronounced ultrastructural changes, but is not dependent on the density of endothelial cell anionic sites // *Acta Neuropath.* 1999. Vol. 97 (3). P. 297–305.
33. Guo X., Oldham M.J., Kleinman M.T. [et al.]. Effect of cigarette smoking on nitric oxide, structural, and mechanical properties of mouse arteries // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 291 (5). P. 2354–2361.
34. Harrison S., Geppetti P. Substance P // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2001. Vol. 33, No. 6. P. 555–576.
35. Hawkins B.T., Abbruscato T.J., Egleton [et al.]. Nicotine increases in vivo blood-brain barrier permeability and alters cerebral microvascular tight junction protein distribution // *Brain Res.* 2004. Vol. 1027. P. 48–58.
36. He-Bin Tang, Yu-Sang Li, Koji Arihiro [et al.]. Activation of the neurokinin-1 receptor by substance P triggers the release of substance P from cultured adult rat dorsal root ganglion neurons // *Molecular Pain.* 2007. Vol. 3 (42). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2235838> (дата обращения: 25.12.2015).
37. Holzer P., Holzer-Petsche U. Tachykinins in the gut. Part II. Roles in neural excitation, secretion, and inflammation // *Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 73 (3). P. 219–263.
38. Joos G.F., De Swert K.O., Schelfhout V. [et al.]. The role of neural inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003. Vol. 992. P. 218–230.
39. Kim D.K., Oh E.K., Summers B.A. [et al.]. Release of substance P by low oxygen in the rabbit carotid body: evidence for the involvement of calcium channels // *Brain Research.* 2001. Vol. 892 (2). P. 359–369.
40. Kincy-Cain T., Bost K.L. Substance P-induced IL-12 production by murine macrophages // *J. Immunol.* 1997. Vol. 158. P. 2334–2339.
41. Kwong K., Wu Z., Kashon M.L. [et al.]. Chronic smoking enhances tachykinin synthesis and airway responsiveness in Guinea pigs // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001. Vol. 25. P. 299–305.
42. Laurenzi M.A., Persson M.A., Dalsgaard C.J. [et al.]. The neuropeptide substance P stimulates production of interleukin 1 in human blood monocytes: activated cells are preferentially influenced by the neuropeptide // *Scand. J. Immunol.* 1990. Vol. 31. P. 529–533.
43. Li X.W., Wang H. Non-neuronal nicotinic alpha 7 receptor, a new endothelial target for revascularization // *Life Sci.* 2006. Vol. 78. P. 1863–1870.
44. Maggi C.A. Principles of tachykininergic co-transmission in the peripheral and enteric nervous system // *Regul. Pept.* 2000. Vol. 93 (1–3). P. 53–64.
45. Marriott I. The role of tachykinins in central nervous system inflammatory responses // *Front. Biosci.* 2004. Vol. 9. P. 2153–2165.
46. Matsas R., Kenny A.J., Turner A.J. The metabolism of neuropeptides. The hydrolysis of peptides, including enkephalins, tachykinins and their analogues, by endopeptidase-24 // *Biochemical Journal.* 1984. Vol. 223 (2). P. 433–440.
47. Mechiche H., Koroglu A., Candenas L. [et al.]. Neurokinins induce relaxation of human pulmonary vessels through stimulation of endothelial NK1 receptors // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003. Vol. 41, No. 3. P. 343–455.
48. Moriarty S.E., Shah J.H., Lynn M. [et al.]. Oxidation of glutathione and cysteine in human plasma associated with smoking // *Free Radic. Biol. Med.* 2003. Vol. 35. P. 1582–1588.
49. Nevzorova V.A., Zakharchuk N.V., Agafonova I.G. [et al.]. Endothelium-dependent and endothelium-independent cerebral vessels reactions in a chronic smoking model // *Intern. J. Biomedicine.* 2011. Vol. 2. P. 103–107.
50. Park E.M., Park Y.M., Gwak Y.S. Oxidative damage in tissues of rats exposed to cigarette smoke // *Free Radic. Biol. Med.* 1998. Vol. 25. P. 79–86.
51. Revest P.A., Abbott N.J., Gillespie J.I. Receptor-mediated changes in intracellular  $[Ca^{2+}]$  in cultured rat brain capillary endothelial cells // *Brain Research.* 1991. Vol. 549 (1). P. 159–161.
52. Ribeiro-da-Silva A., Hökfelt T. Neuroanatomical localisation of substance P in the CNS and sensory neurons // *Neuropeptides.* 2000. Vol. 34 (5). P. 256–271.
53. Richardson J.D., Vasko M.R. Cellular mechanisms of neurogenic inflammation // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2002. Vol. 302 (3). P. 839–845.
54. Rollandy I., Dreux C., Imhoff V. [et al.]. Importance of the presence of the N-terminal tripeptide of substance P for the stimulation of phosphatidylinositol metabolism in rat parotid gland: a possible activation of phospholipases C and D // *Neuropeptides.* 1989. Vol. 13 (3). P. 175–185.
55. Saria A. The tachykinin NK1 receptor in the brain: pharmacology and putative functions // *Eur. J. Pharmacol.* 1999. Vol. 375. P. 51–60.
56. Severini C., Improta G., Falconieri-Erspamer G. [et al.]. The tachykinin peptide family // *Pharmacological Reviews.* 2002. Vol. 54 (2). P. 285–322.
57. Shinton R., Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke // *BMJ.* 1989. Vol. 298. P. 789–794.
58. Somers M.J., Harrison D.G. Reactive oxygen species and control of vasomotor tone // *Curr. Hypertens Rep.* 1999. Vol. 1. P. 102–108.
59. Xiao A.Y., Wei L., Xia S. [et al.]. Ionic mechanism of ouabain-induced concurrent apoptosis and necrosis in individual cultured cortical neurons // *J. Neurosci.* 2002. Vol. 22. P. 1350–1362.
60. Yang Y.M., Liu G.T. Injury of mouse brain mitochondria induced by cigarette smoke extract and effect of vitamin C on it in vitro // *Biomed. Environ. Sci.* 2003. Vol. 16. P. 256–266.

Поступила в редакцию 25.02.2016.

**Субстанция P в механизмах развития церебральной дисфункции при хроническом табакокурении**

Н.В. Захарчук, В.А. Невзорова, В.Б. Шуматов, Н.В. Шестакова, Е.Ю. Гончар

*Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)*

**Резюме.** В обзоре суммированы данные литературы и результаты собственных исследований авторов о роли субстанции P в развитии церебральной дисфункции, ассоциированной с табакокурением. Описаны патофизиологические аспекты воздействия табачного дыма на структуры головного мозга, опосредованные субстанцией P и нейрокининовыми рецепторами. Обосновывается положение о связи между усиленным высвобождением субстанции P, активацией нейрокининовых рецепторов, провоспалительных цитокинов и развитием нейрогенного воспаления, приводящим к повреждению гематоэнцефалического барьера, нейронов и глиальных клеток головного мозга. Цитокины, в свою очередь, стимулируя афферентные нервные волокна, по принципу обратной связи вызывают высвобождение новых порций субстанции P, формируя порочный круг и поддерживая воспалительный процесс, усугубляя тем самым нарастающую церебральную дисфункцию.

**Ключевые слова:** никотин, головной мозг, нейрокининовые рецепторы, сосуды.