

УДК 616.248:612.225(616-001.19+612.014.462.1)-002

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У БОЛЬНЫХ С ИЗОЛИРОВАННОЙ И СОЧЕТАННОЙ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТЬЮ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ХОЛОДОВОЙ И ГИПООСМОТИЧЕСКИЙ СТИМУЛЫ**

А.Г.Приходько, Ю.М.Перельман, В.П.Колосов, Н.В.Ульянычев, С.В.Нарышкина, Е.Ю.Афанасьева

*Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22***РЕЗЮМЕ**

С целью определения взаимосвязи между гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и гипоосмотический стимулы и нарушением вентиляционной функции легких при бронхиальной астме (БА) проведено комплексное обследование 304 больных (185 женщин и 119 мужчин). Протокол исследования включал детальный опрос, объективный осмотр с целью уточнения тяжести заболевания и особенностей его течения, анкетирование для оценки клинических признаков холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП), исследование вентиляционной функции легких методом спирометрии форсированного выдоха, проведение бронходилатационной пробы с салбутамолом и бронхопровокационных проб с изокапнической гипервентиляцией холодным воздухом (ИГХВ) и ингаляцией дистиллированной воды. По результатам бронхопровокационных проб больные были объединены в группы: 1 группа – с гиперреактивностью дыхательных путей на оба стимула (холодовой и осмотической), 2 группа – с гиперреактивностью только на ингаляцию дистиллированной воды, 3 группа – только на ИГХВ, 4 группа – с отсутствием реакции на оба триггера. Частота встречаемости ХГДП в популяции больных БА оказалась выше, чем осмотической гиперреактивности. Пациенты с гиперреактивностью на гипоосмотический стимул в равной степени отмечали ухудшение состояния при контакте как с холодным, так и влажным воздухом. У пациентов с изолированной ХГДП симптоматика на холод превалировала, превышая частоту ее появления в ответ на избыточную влажность воздуха в 2,5 раза ( $\chi^2=11,6$ ;  $p<0,001$ ). Значительная часть больных 1 группы имела более развернутую клиническую картину, неконтролируемое (57%) и частично контролируемое (30%) течение болезни. Исходная проходимость бронхов ( $FEV_1$ , %) существенно влияла на выраженность реакции ( $\Delta FEV_1$ , %) получаемой при бронхопровокации и носила линейный характер ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ) в пробе с дистиллированной водой. При пробе ИГХВ данная зависимость была обратной ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ). Таким образом, в общей популяции больных БА более чем в 30% случаев имеется чрезмерно высокая чувствительность бронхов к сочетанному действию природно-климатических факторов в виде физических характеристик воздуха (низкой температуры и повышенной влажности), что ухудшает у них уровень контроля над заболеванием. Можно предположить схожий ме-

ханизм формирования холодиндуцированной и осмондуцированной реакции бронхов, опосредованной рецепторами семейства TRP.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, холодный воздух, осмотический стимул, воспаление, оксидативный стресс.

**SUMMARY****FEATURES OF BRONCHIAL ASTHMA CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH ISOLATED AND COMBINED AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS TO COLD AND HYPOSMOTIC STIMULI**

A.G.Prikhodko, J.M.Perelman, V.P.Kolosov, N.V.Ul'yanychev, S.V.Naryshkina, E.Yu.Afanas'eva

*Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation*

The complex examination of 304 patients (185 women and 119 men) was done to find the correlation between the airway hyperresponsiveness to cold and hyposmotic stimuli and the pulmonary ventilation function impairment at bronchial asthma (BA). The protocol of the study included the detailed interview, objective examination to identify the severity of the disease and the features of its course, the questioning to estimate the clinical signs of cold airway hyperresponsiveness (CAHR), the study of the ventilation function of lungs by forced expiration spirometry method, the bronchodilation test with salbutamol and bronchial challenge test with isocapnic cold air hyperventilation (CAHV) and distilled water inhalation. By the results of bronchial challenge tests the patients were divided into groups: 1<sup>st</sup> group included the patients with airway hyperresponsiveness to both stimuli (cold and osmotic), the 2<sup>nd</sup> group was with hyperresponsiveness only to the inhalation with distilled water, the 3<sup>d</sup> group only to CAHV, the 4<sup>th</sup> group without any response to both triggers. The frequency of CAHR in the population of BA patients was higher than osmotic hyperresponsiveness. The patients with hyperresponsiveness to hyposmotic stimuli complained about the worsening of the state at the contact with both cold and humid air. In patients with isolated CAHR the symptoms to cold prevailed and exceeded the frequency of its occurrence in response to the excessive air humidity in 2.5 times ( $\chi^2=11.6$ ;  $p<0.001$ ). The significant part of the patients of the 1<sup>st</sup> group had a more full-scale clinical picture, uncontrolled (57%) and partly controlled (30%) course of the disease. The original bronchi patency ( $FEV_1$ , %)

significantly influenced the intensity of the response ( $\Delta FEV_1$ , %) obtained under bronchial challenge test and had a linear character ( $r=0.39$ ;  $p<0.05$ ) in the test with the distilled water. Under CAHV this dependence was reverse ( $r=-0.44$ ;  $p<0.05$ ). Thus, in the total population of BA patients in more than 30% of cases there is extremely high sensitivity of bronchi to the combined effect of natural-climatic factors in the form of physical characteristic of the air (low temperature and high humidity), which worsens their control over the disease. It can be suggested that there is a similar mechanism of formation of cold induced and osmoinduced response of bronchi mediated by the receptors of TRP family.

*Key words: asthma, airway hyperresponsiveness, cold air, osmotic stimulus, inflammation, oxidative stress.*

Высокая относительная влажность окружающего воздуха в регионах со сложными климатическими условиями, в том числе связанными с частыми неблагоприятными погодными явлениями (туман, муссонные дожди, наводнения, резкие суточные колебания температуры и т.д.), а также сочетание высокой влажности и низких температур оказывают существенное влияние на организм человека. В некоторых клинических работах, посвящённых оценке состояния больных бронхиальной астмой (БА), отмечается устойчивая тенденция к ухудшению качества жизни и увеличению частоты госпитализаций этих пациентов при наступлении холодной либо влажной погоды [5]. Проведённые нами ранее в этом направлении исследования показали высокую распространённость чрезмерной реакции дыхательных путей на холодовой и гипоосмотический стимулы у больных с заболеваниями органов дыхания [3]. Наличие холодовой гиперреактивности дыхательных путей (ХГДП) существенно ухудшает течение БА в холодный сезон года. Менее известно об особенностях течения болезни у больных с изолированной и сочетанной с холодовой бронхоконстрикцией осмотической гиперреактивностью бронхов.

Цель исследования заключалась в определении взаимосвязи между гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и гипоосмотический стимулы и нарушением вентиляционной функции лёгких у больных БА.

#### Материалы и методы исследования

Нами проведено первичное комплексное обследование 304 больных (185 женщин, 119 мужчин) с диагнозом БА, выставленным в соответствие с Федеральными стандартами и Международными согласительными документами [7]. Средний возраст пациентов составил  $35,1 \pm 1,2$  лет, рост –  $168,0 \pm 1,1$  см, вес –  $75,5 \pm 2,2$  кг. 26 больных курили (средний стаж курения  $12,5 \pm 3,2$  лет), 41 пациент курил в прошлом. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН. Больные знакомы с протоколом информированного согласия и подписывали его.

Исходно все пациенты были подвергнуты детальному опросу и объективному осмотру с целью уточнения тяжести заболевания и особенностей его течения.

Помимо выявления типичных респираторных симптомов, при сборе анамнеза особое внимание уделялось факторам, провоцирующим ухудшение состояния (резкие запахи, химические поллютанты, климатические условия и т.д.). Попутно проводился анкетный опрос по оценке клинических признаков ХГДП. Сбор данных о получаемой фармакотерапии показал, что из общего числа больных БА, включённых в исследование, 44% не получали регулярной базисной медикаментозной терапии и 56% принимали низкие и средние суточные дозы ингаляционных кортикостероидов в виде монотерапии или в сочетании с длительно действующими  $\beta_2$ -агонистами. Тип, длительность приёма и суточные дозы препаратов базисной терапии зависели от степени тяжести и контроля над заболеванием.

Условия проведения функциональных исследований были соблюдены в соответствии с требованиями совместного пересмотра Американского торакального общества и Европейского респираторного общества [10, 11]. Критерием отбора пациентов служили отсутствие общих противопоказаний для проведения всех функциональных и лабораторных исследований, тяжёлой сопутствующей патологии других органов и систем, а также полное согласие больного и осознание цели обследования. Испытуемые были хорошо информированы о вынужденном дискомфорте, сопровождающем ингаляционные провокационные тесты. Во избежание влияний циркадных ритмов на результаты исследования пациенты обследовались в первую половину дня.

Спирометрия выполнялась на аппарате Flowscreen (Erich Jaeger, Германия) с последующей проверкой на обратимость обструкции дыхательных путей спустя 15 минут после ингаляции 200 мкг салбутамола.

Для верификации ХГДП выполнялась проба изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ). Пробу проводили путём гипервентиляции в течение 3 минут охлаждённой до  $-20^\circ\text{C}$  воздушной смесью, содержащей 5%  $\text{CO}_2$  во избежание развития гипокпапии. Уровень вентиляции соответствовал 60% должной максимальной вентиляции лёгких (ДМВЛ), рассчитанной по формуле:  $\text{ДМВЛ} = \text{должная ОФВ}_1 \times 35$ . Контрольные исследования вентиляционной функции лёгких выполнялись перед началом холодовой провокации и после неё на 1 и 5 минутах восстановительного периода [2].

С целью определения реакции дыхательных путей к гипоосмолярному стимулу пациентам выполнялась проба с ингаляцией дистиллированной воды. Для генерации аэрозоля использовали ультразвуковой ингалятор Thomex L-2 (Польша), в режиме: средний диаметр частиц распыляемого аэрозоля – 3 мкм (диапазон диаметров частиц  $0,5 \div 10$  мкм), производительностью  $4,5 \text{ см}^3/\text{мин}$ , производительностью надува  $20 \text{ дм}^3/\text{мин}$ , при стабилизированной температуре  $37,3^\circ\text{C}$  ( $310 \pm 4\text{K}$ ), с рабочей ёмкостью сосуда для раствора  $30 \text{ см}^3$ .

Исследование включало две последовательные ингаляции длительностью 3 минуты каждая. Ингаляции проводились при произвольном спокойном дыхании

пациента в положении сидя. Пациента просили одеть на нос зажим и дышать через загубник, присоединённый при помощи 2-ходового клапана к сосуду с ингалируемой жидкостью. Для первой ингаляции использовали 30 мл стерильного изотонического раствора (0,9%) натрия хлорида, при второй – такое же количество дистиллированной воды. Объем и температура ингалируемых растворов были одинаковыми у всех больных. Уровень pH растворов регистрировался у каждого пациента. Значения pH составили для дистиллированной воды – 5,8, для изотонического раствора – 6,8. Общая доза аэрозоля, доставляемая пациенту, измерялась путём взвешивания чаши и трубки, исключая клапан, до и после провокации. Контрольные исследования вентиляционной функции лёгких выполнялись перед началом бронхопровокации и после неё на 1 и 5 минутах восстановительного периода [4].

Дизайн предполагал в первый день обследования проведение бронхопровокационной пробы с холодным воздухом, на следующий день – проведение бронхопровокационной пробы с дистиллированной водой. Перед всеми исследованиями отменялась медикаментозная терапия, запрещался в течение 1,5 часов приём пищи и горячих напитков, курение, выполнение любой физической нагрузки, изменение местонахождения.

Статистический анализ полученного материала проводился на основе стандартных методов вариационной статистики. Для определения достоверности различий использовали непарный критерий t (Стьюдента), в случаях негауссовых распределений – непараметрические критерии Колмогорова-Смирнова и Манна-Уитни. С целью определения степени связи

между двумя случайными величинами проводили корреляционный анализ, рассчитывали коэффициент корреляции (r). Для всех величин принимались во внимание уровни значимости (p) 0,05; 0,01; 0,001.

**Результаты исследования и их обсуждение**

По результатам бронхопровокационных проб больные были объединены в группы (рис. 1): 1 группа – с гиперреактивностью дыхательных путей на оба стимула (холодовой и осмотический), 2 группа – с гиперреактивностью только на ингаляцию дистиллированной воды, 3 группа – только на изокапническую гипервентиляцию холодным воздухом, 4 группа – с отсутствием реакции на оба триггера.

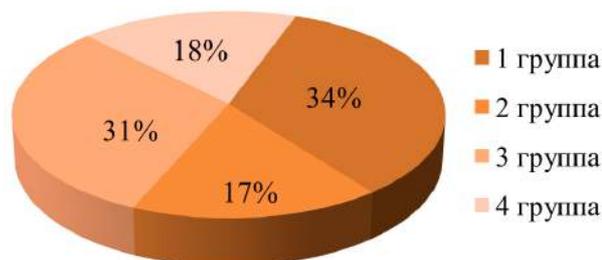


Рис. 1. Распределение больных по группам (в % от общего числа больных).

Следует отметить, что больные, изолированно реагирующие на ингаляцию дистиллированной воды либо холодный воздух, показали такой же высокий процент падения всех скоростных показателей форсированного выдоха после пробы, как и пациенты, имевшие сочетанную реакцию на оба триггера (табл. 1).

Таблица 1

**Изменение параметров кривой поток-объем форсированного выдоха после бронхопровокации холодным воздухом и дистиллированной водой (в % от исходных значений)**

Показатели, %	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
Проба изокапнической гипервентиляции холодным воздухом				
$\Delta ОФВ_1$	-20,9±1,69	-2,0±1,24***	-16,8±1,18* $p_1 < 0,001$	-3,1±0,36*** $p < 0,001$
$\Delta МОС_{50}$	-24,7±4,19	-3,7±2,01***	-27,3±1,94 $p_1 < 0,001$	-3,0±1,14*** $p < 0,001$
$\Delta МОС_{25-75}$	-23,0±4,73	-2,9±2,24***	-26,8±1,97 $p_1 < 0,001$	-3,0±1,13*** $p < 0,001$
Бронхопровокационная проба с дистиллированной водой				
$\Delta ОФВ_1$	-20,0±2,37	-20,2±1,97	-2,7±0,77*** $p_1 < 0,001$	-1,5±0,50*** $p_1 < 0,001$
$\Delta МОС_{50}$	-26,5±3,39	-25,9±2,58	-2,0±1,78*** $p_1 < 0,001$	0,73±1,26*** $p_1 < 0,001$
$\Delta МОС_{25-75}$	-27,1±3,22	-25,8±3,21	-0,58±2,27*** $p_1 < 0,001$	0,93±1,53*** $p_1 < 0,001$

Примечание: здесь и далее звёздочкой отмечена достоверность различий показателей с 1 группой (\* – p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001); p – достоверность различий показателя между 3 и 4 группами; p<sub>1</sub> – достоверность различий с в сравнении со 2 группой.

Мы обобщили информацию, полученную путём анкетного опроса в группах, и оценили субъективные ощущения больных при пребывании на холоде и при высокой влажности окружающего воздуха (рис. 2).

Прежде всего, обращает на себя внимание более высокий процент людей, испытывавших те или иные клинические симптомы при воздействии холода, в меньшем числе случаев астматики реагировали на вы-

сокую влажность. Представляется интересным тот факт, что пациенты с гиперреактивностью на гипосмотический стимул в равной степени отмечали ухудшение состояния при контакте как с холодным, так и влажным воздухом ( $\chi^2=0,32$ ;  $p>0,05$ ). У больных с изолированной ХГДП симптоматика на холод превалировала, превышая частоту ее появления в ответ на избыточную влажность воздуха практически в 2,5 раза ( $\chi^2=11,6$ ;  $p<0,001$ ). Для большинства из этих больных клинически значимыми жалобами на воздействие триггеров были скованность в грудной клетке, сопровождавшаяся затруднением дыхания, в некоторых случаях удушьем, менее специфичным признаком являлось появление различного по интенсивности кашля при контакте с холодным воздухом. В повседневной жизни симптомы, указанные пациентами, существенно не отличались от подробно описанных нами ранее [3].

Пациенты, реагирующие на оба стимула, имели наиболее развернутую картину заболевания, с более длительным анамнезом (в среднем 5 лет) и выраженностью основных респираторных симптомов: ежедневными эпизодами затруднённого дыхания, более частыми ночными приступами, ощущением хрипов при дыхании, интенсивным кашлем, появлением одышки 1-2 ст. по шкале mMRC и низкой переноси-

мостью физической нагрузки (рис. 3). На момент обследования значительная часть больных этой группы имела неконтролируемое (57%) и частично контролируемое течение (30%) болезни. Практически такая же картина наблюдалась и во 2 группе (46 и 36%, соответственно), тогда как в 3 и 4 группах преобладали пациенты с контролируемым (31 и 36%, соответственно) и частично контролируемым (40 и 38%, соответственно) течением.

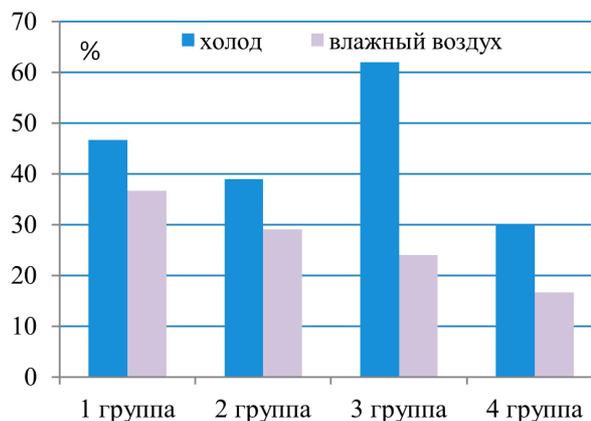


Рис. 2. Субъективные ощущения больных на холод и высокую влажность окружающего воздуха (в % от числа больных в группе).

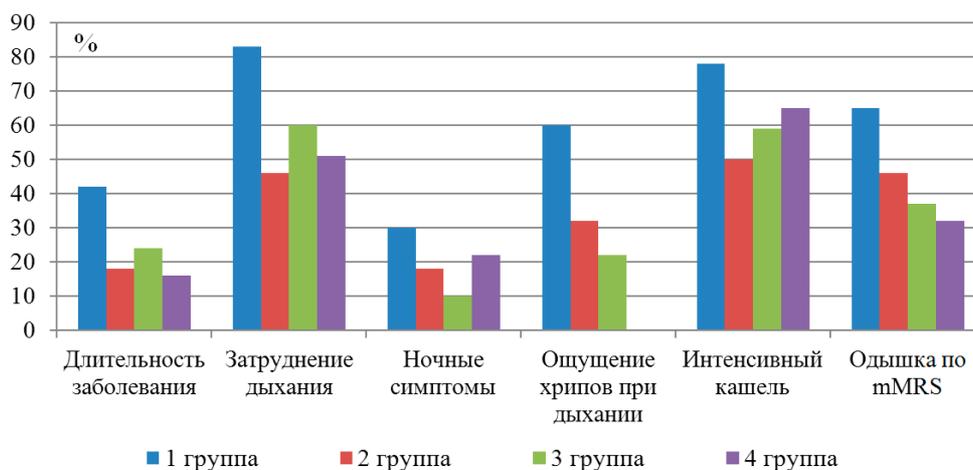


Рис. 3. Клиническая характеристика обследованных больных (в % от числа больных в группе).

Аналогичная тенденция складывалась и при оценке исходных параметров вентиляционной функции лёгких (табл. 2). В отличие от остальных обследованных лиц, у пациентов 1 группы присутствовали генерализованные нарушения бронхиальной проходимости, характеризовавшиеся достоверным снижением всех скоростных показателей ( $ОФВ_1$ ,  $ОФВ_1/ЖЕЛ$ ,  $МОС_{50}$ ,  $МОС_{25-75}$ ) и, как следствие, их высоким приростом в реакции на  $\beta_2$ -агонист. Наряду с высокой лабильностью бронхов, в данной группе прослеживались начальные признаки появления необратимого компонента обструкции (постбронходилатационная величина  $ОФВ_1/ЖЕЛ$  для лиц 1 группы в среднем составила  $73,5 \pm 1,78\%$ , 2 группы –  $78,1 \pm 1,33\%$ , 3 группы –  $77,8 \pm 1,21\%$ , 4 группы –  $80,4 \pm 0,71\%$ ;  $p<0,01$ ), связанного со структурной перестройкой респираторного тракта вследствие хронического воспаления.

По данным корреляционного анализа были обнаружены тесные взаимоотношения между реактивностью дыхательных путей и проходимость бронхов: исходная проходимость бронхов ( $ОФВ_1$ , %) существенно влияла на выраженность реакции ( $\Delta ОФВ_1$ , %), получаемой при бронхопровокации, и носила линейный характер ( $r=0,39$ ;  $p<0,05$ ) в пробе с дистиллированной водой. При пробе ИГХВ данная зависимость была обратной ( $r=-0,44$ ;  $p<0,05$ ). На общей совокупности больных прослеживалась четкая связь между реакцией пациентов на стимулы и уровнем эозинофилов крови ( $r=-0,16$ ;  $p<0,05$ ;  $p<0,001$ ).

Как известно, прогноз течения БА во многом определяется генотипическими и фенотипическими особенностями развития болезни. В то же время остаётся много неразрешённых вопросов, прежде всего связанных со слабым контролем над заболеванием. По це-

лomu ряду причин длительное поддержание оптимального контроля удаётся достигнуть лишь у незначительной части пациентов, несмотря на соблюдение всех международных рекомендаций и Федеральных стан-

дартов лечения астмы. Неконтролируемое течение болезни обусловлено не только слабой приверженностью к лечению некоторых больных, но и, прежде всего, этиопатогенетическими различиями её формирования.

Таблица 2

Параметры кривой поток-объем форсированного выдоха (M±m)

Показатели	1 группа	2 группа	3 группа	4 группа
ФЖЕЛ, % долж.	106,6±3,08	105,4±3,17	109,3±2,17	108,4±1,26
ОФВ <sub>1</sub> , % долж.	84,2±2,96	92,2±2,48*	94,0±2,09*	98,6±1,30*** p<0,05
ОФВ <sub>1</sub> /ЖЕЛ, % долж.	79,5±2,14	89,0±1,61***	86,4±1,43**	92,5±0,82*** p<0,001
ПОС, % долж.	89,7±3,66	94,6±2,97	98,1±2,37*	105,9±2,01*** p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05
МОС <sub>50</sub> , % долж.	51,3±3,41	67,4±3,35**	63,0±2,65**	75,2±2,19*** p<0,01
МОС <sub>25-75</sub> , % долж.	50,0±4,91	67,7±3,34**	62,7±3,01*	71,0±2,71***
ΔОФВ <sub>1</sub> , % Б	17,3±4,42	12,2±2,50	12,4±1,67	7,3±0,74 p<0,01
ΔМОС <sub>50</sub> , % Б	33,4±9,87	45,4±15,78	29,7±3,81	21,7±1,80*** p<0,05; p <sub>1</sub> <0,05

Примечание: Б – прирост показателя на введение β<sub>2</sub>-агониста.

Важнейшим итогом данной работы явилось подтверждение того, что существуют сложноподчинённые взаимодополняющие причины прогрессирующего течения болезни, обусловленные влиянием факторов окружающей среды, генетической предрасположенностью и эндогенным ответом на одиночное либо множественное воздействие нескольких физических триггеров одновременно. Как показали наши исследования, в общей популяции больных БА более чем в 30% случаев имеется чрезмерно высокая чувствительность бронхов к сочетанному действию природно-климатических факторов в виде физических характеристик воздуха (низкой температуры и повышенной влажности), что ухудшает у них уровень контроля над заболеванием. Скорее всего, у этих больных существует схожий механизм формирования холодиндуцированной и осмоиндуцированной реакции бронхов. Прежде всего, он связан с изменением в регуляции чувствительных афферентных нервов дыхательных путей и воспалением, которое в состоянии нарушить экспрессию различных генов, вовлечённых в продукцию нейропептидов, нейромедиаторов, а также различных ионных каналов, несущих двойную ответственность за изменение температурной и осмотической реакции респираторного тракта. Так, было показано, что существуют молекулярные компоненты опосредующие термо- и осморцепцию, к которым, как недавно было установлено, относится подсемейство катионных каналов с транзиторным рецепторным потенциалом TRP: TRPM8, TRPV1, TRPV4 и, предположительно, TRPV2 [9, 13]. Эти рецепторные белки

широко экспрессированы в респираторном тракте: на клетках бронхиального эпителия, клетках воспаления (тучных клетках, макрофагах), гладкомышечных клетках и чувствительных нервных окончаниях. Доказано, что являясь неселективными проводниками ионов кальция, TRP-рецепторы при активации способны опосредовать множество биологических эффектов, в том числе синтез и секрецию воспалительных медиаторов, гиперсекрецию муцинов, сокращение гладкой мускулатуры бронхов и т.д. [1, 6, 8, 12]. Пока данные о роли этих каналов в большинстве своём отрывочные, требуются дальнейшие исследования в отношении их участия в формировании бронхообструктивной реакции у больных БА.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №14-25-00019).*

ЛИТЕРАТУРА

1. Генетический полиморфизм термочувствительных катионных каналов TRPM8 как фактор предрасположенности к холодовой гиперреактивности дыхательных путей у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких / Д.Е.Наумов [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып. 45. С.8–14.
2. Перельман Ю.М., Приходько А.Г. Диагностика холодовой гиперреактивности дыхательных путей: методические рекомендации. Благовещенск, 1998. 8 с.
3. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
4. Приходько А.Г. Реакция дыхательных путей на

гипоосмолярный стимул // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2005. Вып.21. С.47–52.

5. Хижняк Ю.Ю., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Сезонная динамика проходимости и реактивности дыхательных путей у больных бронхиальной астмой в условиях муссонного климата // Тихоокеанский мед. журн. 2009. №1. С. 82–84.

6. TRPV1 and TRPA1 stimulation induces MUC5B secretion in the human nasal airway in vivo / L.Alenmyr [et al.] // Clin. Physiol. Funct. Imaging. 2011. Vol.31, №6. P.435–444.

7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2014). URL: <http://www.ginasthma.com>.

8. Cold temperature induces hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism / M.C.Li [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. 2011. Vol.128, №3. P.626–634.

9. Lin R.-L., Don Hayes Jr., Lee L.-Y. Bronchoconstriction induced by hyperventilation with humidified hot air: role of TRPV1-expressing airway afferents // J. Appl. Physiol. 2009. Vol.106, №6. P.1917–1924.

10. General considerations for lung function testing / M.R.Miller [et al.] // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, №1. P.153–161.

11. Miller G.E., Chen E. Life stress and diminished expression of genes encoding glucocorticoid receptor and beta2-adrenergic receptor in children with asthma // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006. Vol.103, №14. P.5496–5501.

12. Human lung epithelial cells express a functional cold-sensing TRPM8 variant / A.S.Sabnis [et al.] // Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2008. Vol. 39, №4. P. 466–474.

13. Taylor-Clark T.E., Undem B.J. Transduction mechanisms in airway sensory nerves // J. Appl. Physiol. 2006. Vol.101, №3. P.950–959.

#### REFERENCES

1. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Maksimov V.N., Voevoda M.I., Kolosov A.V., Zhou X.D., Li Q. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2012; 45:8–14.

2. Perelman J.M., Prikhodko A.G. *Diagnostika kholodovoy giperreaktivnosti dykhatel'nykh putey: metodicheskie rekomendatsii* [The diagnosis of cold airway

hyperresponsiveness: methodic guidelines]. Blagoveshchensk; 1998.

3. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. *Giperreaktivnost' dykhatel'nykh putey* [Airway hyperresponsiveness]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011.

4. Prikhodko A.G. *Bülleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2005; 21:47–52.

5. Khizhniak J.J., Perelman J.M., Kolosov V.P. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal* 2009; 1: 82–84.

6. Alenmyr L., Herrmann A, Högestätt ED, Greiff L, Zygumt PM. TRPV1 and TRPA1 stimulation induces MUC5B secretion in the human nasal airway in vivo. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 2011; 31(6):435–444.

7. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2014). Available at: [www.ginasthma.com](http://www.ginasthma.com).

8. Li M.C., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011; 128(3):626–634.

9. Lin R.-L., Don Hayes Jr., Lee L.-Y. Bronchoconstriction induced by hyperventilation with humidified hot air: role of TRPV1-expressing airway afferents. *J. Appl. Physiol.* 2009; 106(6):1917–1924.

10. Miller M.R., Crapo R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., van der Grinten C.P., Gustafsson P., Jensen R., Johnson D.C., MacIntyre N., McKay R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Viegi G., Wanger J. General considerations for lung function testing. *Eur. Respir. J.* 2005; 26(1):153–161.

11. Miller G. E., Chen E. Life stress and diminished expression of genes encoding glucocorticoid receptor and beta2-adrenergic receptor in children with asthma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103(14): 5496–5501.

12. Sabnis A.S., Shadid M., Yost G.S., Reilly C.A. Human lung epithelial cells express a functional cold-sensing TRPM8 variant. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2008; 39(4):466–474.

13. Taylor-Clark T.E., Undem B.J. Transduction mechanisms in airway sensory nerve. *J. Appl. Physiol.* 2006; 101(3): 950–959.

Поступила 09.07.2014

Контактная информация  
Анна Григорьевна Приходько,

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: [prih-anya@ya.ru](mailto:prih-anya@ya.ru)

Correspondence should be addressed to

Anna G. Prikhodko,

MD, PhD, Leading staff scientist of Laboratory of Functional Research of Respiratory System, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS,

22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: [prih-anya@ya.ru](mailto:prih-anya@ya.ru)