

РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В РЕАКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ НА ГИПООСМОЛЯРНЫЙ СТИМУЛ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Ю.М.Перельман¹, А.Г.Приходько¹, Е.А.Бородин^{1,2}, Е.В.Ушакова¹

¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

²Амурская государственная медицинская академия, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

РЕЗЮМЕ

С целью изучения взаимосвязи между уровнем оксидативного стресса и реакцией дыхательных путей на гипоосмолярный стимул были обследованы 61 больной бронхиальной астмой (БА) и 15 здоровых лиц. Исследовалась базовая вентиляционная функция легких, реакция дыхательных путей на осмотический стимул (ультразвуковая ингаляция дистиллированной воды – УИДВ), показатели оксидативного стресса (H_2O_2 и метаболиты перекисного окисления липидов) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) и сыворотке крови. По результатам реакции на УИДВ больные были объединены в группы: с гиперреактивностью дыхательных путей на осмотический стимул – 1 группа (n=16) и с отсутствием реакции на бронхопровокацию – 2 группа (n=45). В общей группе больных БА получена тесная взаимосвязь между исходной проходимость дыхательных путей (ОФВ₁, %) и последующей реакцией (Δ ОФВ₁, %) бронхов на УИДВ (r=0,39; p<0,05). Базовый уровень H_2O_2 , диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряжённых триенов у больных БА превышал полученный в группе контроля. У больных 1 группы найдены достоверно более высокие значения содержания диеновых конъюгатов в КВВ и гидроперекисей липидов в сыворотке крови по сравнению со 2 группой. У больных 1 группы имелась тесная связь между соотношением первичных продуктов перекисного окисления липидов к общему содержанию липидов в КВВ и реакцией бронхов, оцениваемой по степени падения МОС₅₀ (r=0,60; p<0,05) на УИДВ, а также повышенным образованием гидроперекисей липидов в сыворотке крови и последующей реакцией бронхов на гипоосмолярный раствор (r=-0,65; p<0,05).

Представленные данные позволяют прийти к заключению, что интенсификация свободно-радикального окисления является одним из важных механизмов утяжеления бронхоконстрикторной реакции дыхательных путей на осмотический стимул, что приводит к потере контроля над заболеванием.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гиперреактивность дыхательных путей, воспаление, оксидативный стресс.

SUMMARY

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN AIRWAY RESPONSE TO HYPOSMOLAR STIMULUS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

J.M.Perelman¹, A.G.Prihodko¹, E.A.Borodin^{1,2},

E.V.Ushakova¹

¹Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration of Siberian Branch RAMS, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

To study the correlation between the level of oxidative stress and airway response to hyposmolar stimulus, 61 patients with bronchial asthma (BA) and 15 healthy people were examined. The base ventilation lung function, the airway response to osmotic stimulus (ultrasound nebulized distilled water – UNDW), the indicators of oxidative stress (H_2O_2 and metabolites of lipid peroxidation) in the exhaled breath condensate (EBC) and blood serum were studied. By the results of the response to UNDW the patients were divided into groups: those who had airway hyperresponsiveness to osmotic stimulus (the 1st group, n=16) and those who did not have any response to bronchial challenge (the 2nd group, n=45). In the general group of BA patients there was a close correlation between the initial FEV₁ (%) and further bronchial reaction (Δ FEV₁, %) to UNDW (r=0.39; p<0.05). The base level of H_2O_2 , diene conjugates, ketodienes and concomitant trienes in BA patients was higher than the one obtained in the control group. The patients of the 1st group had higher values of diene conjugates in EBC and lipid hydroperoxides in the blood serum in comparison with the 2nd group. The patients of the 1st group had a close correlation between the ratio of primary products of lipid peroxidation to the general contents of lipid in EBC and bronchial reaction which was estimated by the degree of МОС₅₀ drop (r=0.60; p<0.05) to UNDW, as well as by high formation of lipid hydroperoxides in blood serum and further bronchi reaction to hyposmolar solution (r=-0.65; p<0.05).

The data presented suggest that intensification of free-radical oxygenation is one of the most important mechanisms of worsening of airway bronchoconstrictor response to osmotic stimulus, which results in the loss of asthma control.

Key words: asthma, airway hyperresponsiveness, inflammation, oxidative stress.

В некоторых клинических работах, посвящённых оценке контроля состояния больных бронхиальной астмой (БА), отмечается устойчивая тенденция к ухудшению здоровья и увеличению частоты госпитализаций этих пациентов под воздействием избыточной влажности атмосферного воздуха [6], связанная с неблагопри-

ятными погодными явлениями (затяжные дожди, туман, наводнение и т.д.). Осмотический стресс, возникающий в респираторном тракте под действием гипоосмолярности (вдыхание водяных паров) может оказать существенное влияние на течение воспалительного процесса и реактивность дыхательных путей у больных БА. Проведённые в этом направлении исследования свидетельствуют о достаточно высокой распространенности гиперреактивности дыхательных путей к осмотическому стимулу у больных хроническими обструктивными болезнями органов дыхания [2, 3].

В настоящее время не существует единого мнения относительно механизмов возникновения бронхоспазма, вызванного осмотическим стимулом. Происходящие в осмолярной рецепции изменения связывают как с чрезмерной активностью осмочувствительных нейронов, так и с механическим набуханием ткани, сопровождающимся нарушением в электрохимическом градиенте [11]. Наименее исследованы взаимоотношения между осмотической реактивностью дыхательных путей и оксидативным стрессом. Поскольку уровень пероксида водорода – один из основных маркеров активности процесса при БА, следует более подробно изучить его влияние на формирование бронхоспастической реакции к осмотическому стимулу.

Цель настоящего исследования заключалась в определении взаимосвязи между уровнем оксидативного стресса и реакцией дыхательных путей на гипоосмолярный стимул у больных БА.

Материалы и методы исследования

В комплексном клинико-физиологическом исследовании принял участие 61 больной с диагнозом БА легкого персистирующего и среднетяжелого течения, выставленным в соответствии с Федеральными стандартами и Международными согласительными документами (GINA, 2014). Средний возраст обследуемых составил $35,1 \pm 1,4$ года, рост – $166,3 \pm 1,2$ см, вес – $73,4 \pm 2,1$ кг, 6 пациентов курили (ИКЧ ≤ 5 пачка-лет). Длительность заболевания до 1 года была у 19 больных, главным образом при легком течении заболевания, от 1 года до 5 лет – у 29, свыше 5 лет – у 13 пациентов. Контрольная группа включала 15 здоровых лиц, средний возраст которых составил $32,4 \pm 2,9$ года, рост – $168 \pm 1,5$ см, вес – $69,6 \pm 2,7$ кг. На момент обследования 3 человека курили, эпизодически в течение года до 10 сигарет в день.

Пациенты знакомились и подписывали протокол информированного согласия. Сбор данных о получаемой фармакотерапии показал, что из общего числа больных, включённых в исследование, 56% не получали регулярной базисной медикаментозной терапии и 44% принимали низкие и средние суточные дозы ингаляционных кортикостероидов в виде монотерапии или в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами. Тип, длительность приёма и суточные дозы препаратов базисной терапии зависели от степени тяжести и контроля над заболеванием (GINA, 2014).

Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН. Условия проведения функциональных исследований были соблюдены в соответствии с требованиями совместного пересмотра ATS/ERS [12]. 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. Во избежание влияния циркадных ритмов на результаты исследования все пациенты проходили обследование в первую половину дня.

С целью определения реакции дыхательных путей на гипоосмолярный стимул пациентам выполнялся бронхопровокационный тест с ультразвуковой ингаляцией дистиллированной воды (УИДВ). Для генерации аэрозоля использовали ультразвуковой ингалятор Thomex L-2 (Польша), средний диаметр частиц распыляемого аэрозоля – 3 мкм (диапазон диаметров частиц $0,5 \div 10$ мкм), производительность $0 \div 4,5$ см³/мин, производительность наддува 20 дм³/мин при стабилизированной температуре $37,3^\circ\text{C}$ ($310 \pm 4\text{K}$), рабочая ёмкость сосуда для раствора – 30 см³.

Исследование включало две последовательные ингаляции длительностью 3 минуты каждая, 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 (0,9%) раствора натрия хлорида, при второй – такое же количество дистиллированной воды. Объем и температура ингалируемых растворов были одинаковыми у всех пациентов. Уровень pH растворов регистрировался у каждого пациента. Значения pH составили для дистиллированной воды 5,8, для изотонического раствора – 6,8. Контрольные спирометрические исследования выполнялись на аппарате Flowscreen (Erich Jaeger, Германия) перед началом бронхопровокации и после неё на 1 и 5 минутах восстановительного периода [2]. Гиперреактивность дыхательных путей на гипоосмолярный стимул диагностировали при падении ОФВ_1 после УИДВ более, чем на 10% от исходного.

Сбор конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) выполнялся при помощи аппарата ECoScreen II (Erich Jaeger, Германия), снабжённого клапанной системой, которая позволяла осуществлять вдох из атмосферного воздуха, выдох – в устройство, конденсирующее пары выдыхаемого воздуха. Исследование проводилось в утренние часы после двукратного ополаскивания ротовой полости дистиллированной водой, в течение 20 минут при спокойном дыхании обследуемого. Пробирки с материалом немедленно помещали в морозильную камеру при температуре -70°C , где они хранились до проведения биохимических исследований. Объем получаемой биологической жидкости в КВВ варьировал от 0,5 до 3 мл. Забор крови у пациентов осуществлялся из локтевой вены в утренние часы, натощак. Образцы

замораживали и хранили при -20°C не более 2 недель.

В КВВ исследовали содержание пероксида водорода (H₂O₂), первичные и вторичные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ): диеновые конъюгаты, кетодиены и сопряженные триены. В сыворотке крови определяли первичные метаболиты – гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты, и вторичные метаболиты – малоновый диальдегид.

Уровень H₂O₂ определяли электрохимическим методом с помощью биоанализатора БИО 3 (Практик НЦ, Россия), снабжённого биосенсорами на основе берлинской лазури. Продукты ПОЛ оценивали спектрофотометрически в ультрафиолетовой области в хлороформной фазе липидного экстракта при помощи спектрофотометра ПЭ–5400 УФ (Россия).

Диеновые конъюгаты измеряли в 0,1 мл липидного экстракта, который вносили в кювету спектрофотометра, где находилось 2,9 мл абсолютного спирта. Оптическую плотность измеряли при длине волны 233 нм с ходом луча 10 мм. Для пересчета использовали коэффициент мольной экстинкции 2,2×10⁻⁵ М⁻⁵см⁻⁵. Величину выражали в нмоль/мл сыворотки крови.

Количество гидроперекисей липидов определяли по их способности окислять ионы Fe²⁺ с последующей реакцией на Fe³⁺ с тиоцианатом аммония. К 1 мл раствора липидов в этаноле последовательно добавляли 1,7 мл этанола, 0,2 мл 3% HCl на этаноле, 0,1 мл 0,17% раствора Fe₄(NH₂SO₄)×6H₂O на 3% HCl в этаноле, перемешивали и через 30 секунд добавляли 0,1 мл 20% раствора NH₄CNS. Оптическую плотность проб измеряли через 15 минут при длине волны 490 нм путем соотношения его к раствору сравнения, который вместо экстракта содержал 1 мл абсолютного этилового спирта. С целью пересчета содержания гидроперекисей липидов в мольные концентрации строили калибровочную кривую для определения ионов Fe³⁺ по реакции с NH₄CNS и считали, что ионы Fe²⁺ вступают в реакцию с гидроперекисями в эквимольных количествах: ROOH + Fe²⁺ -----> RO* + Fe³⁺ + OH⁻. Коэффициент мольной экстинкции образующегося цветного комплекса Fe[Fe(CNS)]₆ при 490 нм составляет 1,1×10⁵ М⁻¹см⁻¹, а в расчете на ион Fe³⁺ 0,55×10⁻⁵ М⁻¹см⁻¹. Величину гидроперекисей выражали в нмоль/мл сыворотки крови.

Малоновый диальдегид определяли в сыворотке крови по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой. К 1 мл образца добавляли 1 мл 30% трихлоруксусной кислоты и центрифугировали при 3000 об/мин в

течение 10 минут. Затем, в полученный надосадок вливали 1 мл 0,8% тиобарбитуровой кислоты и ставили на кипящую водяную баню на 15 минут. По окончании инкубации пробирки охлаждали, приливали 1 мл хлороформа и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 5 минут для удаления мутности. Верхнюю окрашенную фазу осторожно переносили в кювету и измеряли светопоглощение при 532 нм. При расчете содержания малонового диальдегида в пробе использовали коэффициент мольной экстинкции 1,56×10⁻⁵ М⁻¹см⁻¹. Содержание малонового диальдегида выражали в нмоль/мл сыворотки крови.

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

По результатам реакции на УИДВ больные были объединены в группы: с гиперреактивностью дыхательных путей на осмотический стимул (1 группа, 16 человек) и с отсутствием реакции на бронхопровокацию (2 группа, 45 больных). Клинически значимыми жалобами на воздействие триггера для большинства больных 1 группы были скованность в грудной клетке, сопровождавшаяся затруднением дыхания, в некоторых случаях удушьем, менее специфичным признаком служил различный по характеру кашель, присутствовавший в равной мере у пациентов обеих групп.

При оценке вентиляционной функции легких в обеих группах больных, по отношению к здоровым, отмечалось неуклонное снижение параметров бронхиальной проходимости (табл.), тестируемое по динамике ОФВ₁ и максимальным скоростям форсированного выдоха при различных предэкспираторных объемах, с наиболее выраженными изменениями у лиц 1 группы. В общей группе больных БА нами найдена тесная взаимосвязь между исходной проходимостью дыхательных путей (ОФВ₁, %) и последующей реакцией (ΔОФВ₁, %) бронхов на УИДВ, носившая линейный характер (r=0,39; p<0,05).

Таблица

Основные показатели функции внешнего дыхания (M±m)

Показатели	1 группа	2 группа	Контроль	p
ОФВ ₁ , %	87,8±2,19*	97,4±1,00	103,7±4,33	<0,05
МОС ₅₀ , %	58,4±4,43**	71,9±2,57*	101,5±9,12	<0,05
ΔОФВ ₁ , %	-19,9±1,44**	-1,65±0,38	-0,81±1,24	<0,001

Примечание: p – уровень значимости различий между группами больных; звездочкой отмечена достоверность различий в сравнении с группой здоровых лиц (* – p<0,01, ** – p<0,001); ΔОФВ₁ – реакция на пробу УИДВ.

При оценке степени оксидативного стресса в дыхательных путях по эндогенной продукции H_2O_2 и продуктам перекисного окисления липидов в КВВ было найдено существенное превышение базового уровня H_2O_2 , диеновых конъюгатов, кетодиенов и сопряженных триенов у больных БА по отношению к здоровым лицам (рис. 1). У пациентов, реагирующих на осмотический стимул, наблюдались достоверно более высокие значения продуктов диеновых конъюгатов в КВВ по сравнению с больными 2 группы. Баланс соотношения первичных продуктов ПОЛ (кетодиенов) к общему содержанию липидов в КВВ существенно влиял на выраженность реакции периферических бронхов на УИДВ, оцениваемой по степени падения MOC_{50} ($r=0,60$; $p<0,05$) и зависел от количества циркулирующих эритроцитов в плазме крови ($r=-0,69$; $p<0,05$).

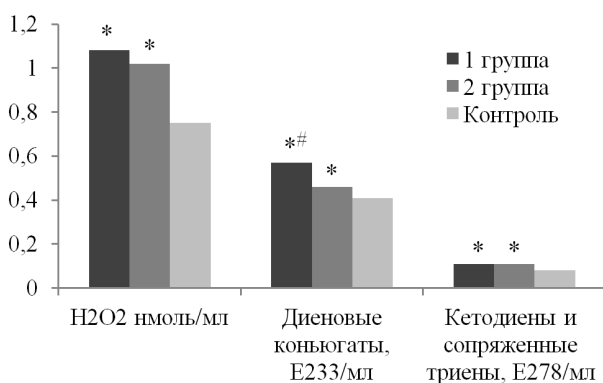


Рис. 1. Сравнительная характеристика показателей оксидативного стресса в КВВ.

Примечание: здесь и на следующем рисунке * – достоверность различий в сравнении с группой здоровых (* – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$); # – достоверность различий между 1 и 2 группами ($p<0,05$).

Помимо КВВ, продукты перекисных реакций были исследованы в сыворотке крови (рис. 2). У пациентов 1 группы было обнаружено двукратное увеличение концентрации гидроперекисей липидов при одновременно низком содержании у них ДК и одного из конечных продуктов ПОЛ – малонового диальдегида по сравнению со 2 группой, что свидетельствовало о происходящих изменениях в процессе перекисидации. Кроме того, у этих больных была найдена тесная связь повышенного образования гидроперекисей липидов и малонового диальдегида в крови с реакцией бронхов ΔOFV_1 на гипоосмолярный стимул ($r=-0,65$, $p<0,05$ и $r=-0,70$, $p<0,05$, соответственно).

Обсуждение результатов исследования

Доказано, что экологически неблагоприятные факторы окружающей среды влекут за собой повышенное образование свободных радикалов в организме. Обладая очень высокой реакционной способностью, они оказывают повреждающее действие на клеточные структуры, прежде всего органов дыхания. Нет сомнений в том, что оксидативный стресс – раннее ключевое событие при обструктивных заболеваниях легких. Нами было найдено существенное увеличение продукции H_2O_2 у астматиков. Под действием экзогенных и

при непосредственном участии эндогенных факторов происходит усиленная генерация активных форм кислорода фагоцитирующими клетками, которые посредством супероксиддисмутазы или при спонтанной дисмутации преобразуются в H_2O_2 . Последний, в совокупности с другими сильными окислителями, приводит к повреждению белковых, липидных структур клеток, нуклеиновых кислот, появлению у них антигенных свойств, хемоаттрактантов, с привлечением фагоцитирующих клеток в очаг воспаления, формируя «порочный круг» [4]. При чрезмерном накоплении активных форм кислорода, пероксидов и их метаболитов возникает оксидативный стресс, инициирующий бронхоспастический синдром. Так, в некоторых работах [1, 5, 13] было показано, что интенсификация свободно-радикального окисления является одним из важных механизмов возникновения избыточной бронхоконстрикторной реакции на холод. Избыточная активация процессов цепного свободно-радикального окисления липидов может привести к накоплению в тканях таких недоокисленных продуктов, как липоперекиси, радикалы жирных кислот, кетоны, альдегиды, кетокислоты, что, в свою очередь, влечет за собой повреждение и увеличение проницаемости клеточных мембран, окислительной модификации структурных белков, ферментов, биологически активных веществ. Нами был найден более высокий уровень первичных метаболитов в КВВ и сыворотке крови у больных с выраженной бронхоконстрикторной реакцией на УИДВ.

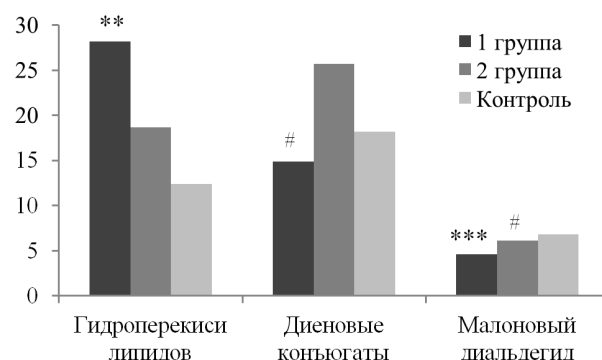


Рис. 2. Сравнительная характеристика показателей оксидативного стресса в сыворотке крови (н/моль/мл).

Одним из наиболее значимых изменений в мембранных структурах при ПОЛ является окисление тиоловых групп мембранных белков, которое способствует появлению дефектов в липидном слое мембран клеток и митохондрий. Это приводит к увеличению проницаемости биомембран и становится причиной неконтролируемого проникновения внутрь клетки либо выход из нее в межклеточное пространство различных ионов, необходимых для поддержания жизнедеятельности клетки, таких как натрий и калий, изменяя осмотическое давление. Изменения в осмолярности межклеточного пространства, вследствие оксидативного стресса и нарушения ПОЛ, являются серьезной угрозой гомеостазу не только отдельной клетки, но и организма в целом, сопровождаясь комплексом ответных реакций, именуемых осмотическим стрессом. Гипоосмолярное состояние в дыхательных

путях приводит к увеличению секреции ионов калия в межклеточной среде, стимулирует выделение нервными окончаниями блуждающего нерва ацетилхолина, тем самым повышая реактивность бронхов [7].

Мы не нашли тесной связи между повышенным содержанием H_2O_2 в КВВ и выраженностью реакции бронхов на УИДВ у осмочувствительных лиц, однако уровень образующихся в процессе ПОЛ первичных метаболитов в выдыхаемом воздухе существенно влиял на транзиторное сужение мелких дыхательных путей. Скорее, это указывало на серьезность реакции и ее местоположение в пределах респираторного тракта, а также клиническую тяжесть формирующегося бронхоспазма, участниками которого могут являться и другие биохимические маркеры воспаления. Вполне допустимо, что у высокочувствительных к гипотоническому раствору больных БА происходит дополнительное нарушение осмолярности, которое способно изменить каскад молекулярных реакций, усиливая активность клеточного воспаления либо ускоряя происходящие процессы. Как известно, реактивные формы кислорода самостоятельно или через продукты ПОЛ посредством активации киназ могут увеличивать секрецию мощного хемоаттрактанта нейтрофилов IL-8 и TNF α [15]. Для TNF α образование активных форм кислорода является одним из ключевых моментов в проявлении цитотоксического действия, что, в свою очередь, имеет существенное значение в развитии апоптоза клеток.

В настоящее время идентифицированы ионные каналы TRPV4 и варианты TRPV1 как возможные компоненты осмочувствительности. Эти TRP-каналы неселективно регулируют выделение катионов и также способны к иницированию рецепторного потенциала. Эндогенными стимуляторами для TRPV1 служат интенсивное тепло, ацидоз, определенные эндоканнабиноиды (например, анандамид), метаболиты арахидоновой кислоты [8, 9, 18], усиливая его свойства. В легких TRPV1 на вагусных приводящих С-волоках может также быть активизирован разновидностями реактивного кислорода, но является ли это прямым эффектом или вторичным процессом в результате выброса других стимуляторов TRPV1, пока неизвестно. Ответственны ли TRP-каналы в осмотических бронхоконстрикторных реакциях еще предстоит исследовать, поскольку предварительно введенные атропин и антагонисты нейрокиновых рецепторов 1, 2 типов уменьшают, а β_2 -агонисты полностью купируют реакцию дыхательных путей, вызванную гипервентиляцией горячим влажным воздухом [10, 14, 17]. Известно, что гомеостаз жидкости в организме реализуется выбросом аргинин-вазопрессина (AVP, антидиуретического гормона) из нейрогипофиза, которым в свою очередь управляют определенные и очень чувствительные «осморепторы» в гипоталамусе. Исследователи предполагают, что ген TRPV1 может быть кодирован центральным компонентом, отвечающим за осморепрецию [16].

Представленные данные позволяют прийти к заключению о важной роли участников оксидативного

стресса, в частности недоокисленных продуктов ПОЛ, в утяжелении реакции дыхательных путей на осмотический стимул, что способствуя потере контроля над заболеванием.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячкина Н.М., Чжоу С.Д., Ли Ц. Значение показателей оксидативного стресса у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.38. С.12–15.
2. Приходько А.Г. Реакция дыхательных путей на гипоосмолярный стимул // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2005. Вып.21. С.47–52.
3. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 204 с.
4. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2012. №1. С.5–10.
5. Федосеева Н.М., Перельман Ю.М. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе бронхиальной астмы и гиперреактивности дыхательных путей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2008. Вып.29. С.38–44.
6. 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.
7. Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates / R.M.Effros [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. Vol.165, №5. P.663–669.
8. Direct activation of capsaicin receptors by products of lipoxygenases: endogenous capsaicin-like substances / S.W.Hwang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000. Vol.97, №11. P.6155–6160.
9. Kollarik M., Udem B.J. Activation of bronchopulmonary vagal afferent nerves with bradykinin, acid and vanilloid receptor agonists in wild-type and TRPV1^{-/-} mice // J. Physiol. 2004. Vol.555, Pt.1. P.115–123.
10. 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.
11. Effect of inhaled indomethacin on distilled water-induced airway epithelial cell swelling / H.Mochizuki [et al.] // J. Appl. Physiol. 2002. Vol.92, №1. P.155–161.
12. General considerations for lung function testing / M.R.Miller [et al.] // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26, №1. P.153–161.
13. Dynamics of oxidative stress parameters in exhaled breath condensate at controller treatment of bronchial asthma in patients with cold airway hyperresponsiveness / J.M.Perelman [et al.] // Eur. Respir. J. 2011. Vol.38, Suppl.55. P.3264.
14. Sensory transduction of pulmonary reactive oxygen species by capsaicin-sensitive vagal lung afferent fibers in rats / T.Ruan [et al.] // J. Physiol. 2005. Vol.565, Pt.2.

P.563–578.

15. Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD // *Eur. Respir. J.* 2006. Vol.28, №1. P.219–242.

16. An N-terminal variant of Trpv1 channel is required for osmosensory transduction / Sharif Naeini R. [et al.] // *Nat. Neurosci.* 2006. Vol.9, №1. P.93–98.

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

18. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide / P.M.Zygmunt et al. // *Nature.* 1999. Vol.400, №6743. P.452–457.

REFERENCES

1. Goriachkina N.M., Zhou X.D., Li Q. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2010; 38:12–15.

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

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

4. Soodaeva S.K. *Pul'monologiya* 2012; 1:5–10.

5. Fedoseeva N.M., Perelman J.M. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2008; 29:38–44.

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

7. Effros R.M., Hoagland K.W., Bosbous M., Castillo D., Foss B., Dunning M., Gare M., Lin W., Sun F. Dilution of respiratory solutes in exhaled condensates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165(5):663–669.

8. Hwang S.W., Cho H., Kwak J., Lee S.Y., Kang C.J., Jung J., Cho S., Min K.H., Suh Y.G., Kim D., Oh U. Direct activation of capsaicin receptors by products of lipoxygenases: endogenous capsaicin-like substances. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97(11):6155–6160.

9. Kollarik M., Undem B.J. Activation of bronchopulmonary vagal afferent nerves with bradykinin, acid and vanilloid receptor agonists in wild-type and TRPV1^{-/-} mice. *J. Physiol.* 2004; 555(Pt.1):115-123.

10. 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.

11. Mochizuki H., Ohki Y., Arakawa H., Kato M., Tokuyama K., Morikawa A. Effect of inhaled indomethacin on distilled water-induced airway epithelial cell swelling. *J. Appl. Physiol.* 2002; 92(1):155-161.

12. 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.

13. Perelman J.M., Goryachkina N.M., Prikhodko A.G., Borodin E.A. Dynamics of oxidative stress parameters in exhaled breath condensate at controller treatment of bronchial asthma in patients with cold airway hyperresponsiveness. *Eur. Respir. J.* 2011; 38(Suppl.55):3264.

14. Ruan T., Lin Y.S., Lin K.S., Kou Y.R. Sensory transduction of pulmonary reactive oxygen species by capsaicin-sensitive vagal lung afferent fibers in rats. *J. Physiol.* 2005; 565(Pt.2):563–578.

15. Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 28(1):219–242.

16. Sharif Naeini R., Witty M.F., Séguéla P., Bourque C.W. An N-terminal variant of Trpv1 channel is required for osmosensory transduction. *Nat. Neurosci.* 2006; 9(1):93–98.

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

18. Zygmunt P.M., Petersson J., Andersson D.A., Chuang H., Sörgård M., Di Marzo V., Julius D., Högestätt E.D. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 1999; 400(6743):452–457.

Поступила 28.10.2014

Контактная информация

Юлий Михайлович Перельман,

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель лаборатории функциональных методов исследования дыхательной системы, Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН, 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: jperelman@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Juliy M. Perelman,

MD, PhD, Professor, Deputy Director on Scientific Work, Head 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: jperelman@mail.ru