

УДК 577.152.16:616.248-085.234

Б.И. Гельцер, Е.Е. Петешова, Е.В. Елисева, Е.А. Кочеткова

**СПОНТАННАЯ И СТИМУЛИРОВАННАЯ ФЕНОТЕРОЛОМ
НИТРООКСИДПРОДУЦИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ДЫХАТЕЛЬНЫХ
ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ***Владивостокский государственный медицинский университет,
кафедра пропедевтики внутренних болезней***РЕЗЮМЕ**

До и после разгрузочной пробы с 200 мкг фенотерола в конденсате влаги выдыхаемого воздуха (КВВ) определяли концентрацию метаболитов NO (mNO) при различных клинических формах бронхиальной астмы (БА). Установлено, что спонтанная NO-продуцирующая активность дыхательных путей у больных БА существенно увеличивается и достигает максимальных значений при нестабильном течении тяжелой БА (НТБА). Стимулированная фенотеролом NO-продукция была минимальной при легкой форме БА (СТБА), а наиболее значительный прирост mNO был у больных НТБА. Установлены корреляционные зависимости между базальным уровнем mNO и скоростными показателями ФВД. Предложенный индекс NO-реактивности дыхательных путей дает дополнительную информацию о состоянии респираторной системы у больных БА, что может быть использовано в клинической пульмонологии.

SUMMARY

B.I. Geltser, Ye.Y. Peteshova, Ye.V. Yeliseeva,
Ye.A. Kochetkova

**SPONTANEOUS AND FENOTEROL-
STIMULATED ACTIVITY OF THE AIRWAY
NO-PRODUCTION IN BRONCHIAL ASTHMA**

NO metabolite levels (mNO) were determined in patients with bronchial asthma (BA) before and after discharging test with 200 mkg of fenoterol. Spontaneous NO-producing airway activity in patients with mild bronchial asthma differs significantly from that in patients with severe disease and reaches its maximum value in patients with severe unstable BA.

Basal mNO correlated with PEV values. Suggested NO-reactivity index enables us to obtain additional information on respiratory system of patients with BA, which might be useful in clinical pulmonology.

В течение последнего десятилетия внимание многих исследователей привлекает изучение нитрооксидпродуцирующей функции дыхательных путей [1, 8, 18]. Это связано с доказательствами участия окси-

да азота (NO) в регуляции многих легочных функций, прежде всего адекватной воздухонаполняемости легких, газообмена, легочного кровообращения [11, 12]. Интерес клиницистов к секретируемому в легочных путях газу обусловлен особенностями его экспирации при различных заболеваниях органов дыхания и возможностью использования в качестве маркера для оценки тяжести заболевания и контроля за проводимой терапией [18, 25].

Установлено, что синтез NO осуществляется практически во всех клетках, представленных в органах дыхания: эпителиоцитах, эндотелиальных клетках легочных и бронхиальных артерий и вен, тучных клетках, макрофагах, гладких миоцитах, нейтрофилах [4, 5, 13]. Активность нитрооксидпродуцирующей функции зависит от ряда факторов. В отличие от конститутивной нитрооксидсинтазы (сNOS), обеспечивающей продукцию пикомолярных концентраций NO, количество газа, секретируемого под действием индуцибельной изоформы NOS (iNOS) измеряется в наномолях, т.е. возрастает приблизительно в 1000 раз [9]. Активация iNOS происходит под влиянием воспалительных цитокинов, эндотоксина, липополисахаридов, вероятно, через усиление транскрипции ядерного фактора карра-В [9]. Экспрессия iNOS усиливается при контакте дыхательных путей с оксидантами и легочными ирритантами [8].

При бронхиальной астме (БА) образующийся в избытке NO может усугублять аллергическое воспаление в дыхательных путях через подавление продукции Т-хелперами-1 γ -интерферона, а также через увеличение Т-хелперов-2 и интерлейкина-4, который необходим для экспрессии IgE, интерлейкина-5, играющего ключевую роль в привлечении эозинофилов в дыхательные пути [10]. Резкое увеличение секреции NO при БА сопровождается инвертированным действием этого газа, который приобретает свойства цитотоксической молекулы [17]. Доказана роль высоких концентраций NO в патогенезе бронхиальной обструкции, обсуждается его значение в механизмах повышенной восприимчивости воздухоносных путей к ингалируемым триггерным агентам [15, 20].

Хотя не вызывает сомнений тот факт, что NO является маркером активности воспалительного процесса при БА и отражает эффективность проводимой терапии, в ряде работ не получено убедительных данных о тесных взаимосвязях между уровнем экспирируемого NO, степенью гиперреактивности брон-

хов и симптомами заболевания [10, 11, 14]. Противоречивость результатов исследований может объясняться, во-первых, некоторой неопределенностью симптомов, характеризующих тяжесть БА и вариабельностью ее клинического течения даже у больных, относящихся к одной группе тяжести заболевания; во-вторых, неоднозначным ответом на проводимое лечение, что обусловлено, вероятно, различным спектром клеток – резидентов воспаления, вовлеченных в патологический процесс и различным уровнем их NO-продуцирующего потенциала; в третьих, степень ремоделирования бронхиальной стенки, что ассоциируется с ее структурными изменениями и усилением необратимого компонента обструкции.

Цель исследования состояла в оценке NO-реактивности дыхательных путей у больных БА в ответ на их стимуляцию фенотеролом для выяснения нитрооксидпродуцирующего потенциала клеток – резидентов воспаления при различных клинических формах заболевания и взаимосвязи этой функции с нарушениями бронхиальной проходимости.

Материал и методы

Нами обследовано 73 больных БА, находившихся на стационарном лечении (среднетяжелая и тяжелая БА) и амбулаторном наблюдении (легкая БА). При постановке диагноза заболевания, определении его степени тяжести использовали рекомендации GINA. Легкая форма персистирующей БА (1 группа) диагностирована у 21 пациента, среднетяжелая (2 группа) – у 24, тяжелая (3 группа) – у 28. Для более детального анализа результатов исследования больные с тяжелой формой БА по клинико-функциональным признакам были ранжированы на две подгруппы. Подгруппу 3а составили 15 больных со стабильным течением заболевания (СТБА), подгруппу 3б – 13 больных с нестабильной формой тяжелой БА (НТБА). Основанием для выделения последней подгруппы явилось наличие симптомов непрерывно рецидивирующего течения БА с тяжелыми астматическими атаками на фоне регламентированной формуляром противовоспалительной и бронхолитической терапии [3].

Среднесуточная доза ингаляционных глюкокортикоидов (ГКС) в пересчете на бекламетезон при среднетяжелой астме составила 840 ± 56 мкг, при тяжелой – 1650 ± 120 мкг. Суточная доза пероральных ГКС (в пересчете на преднизолон) у больных с тяжелой БА составила $28,6 \pm 2,3$ мг.

Оценку функции внешнего дыхания (ФВД) у всех обследованных проводили натошак на спироанализаторе «Spirosift-500» («Fucuda», Япония) с регистрацией петли поток-объем и компьютерной обработкой данных. Анализировались скоростные показатели: $ОФВ_1$, максимальные объемные скорости выдоха на уровне 25, 50 и 75% ЖЕЛ ($МОС_{25}$, $МОС_{50}$ и $МОС_{75}$). Определяли суточный разброс показателей пиковой скорости выдоха (ПСВ) по результатам пикфлоуметрии.

Для выяснения степени обратимости бронхиальной обструкции применяли разгрузочную пробу с ингаляцией 200 мкг фенотерола. Проба считалась

положительной, если прирост $ОФВ_1$ составлял не менее 12% от исходного уровня [2].

Оценка нитрооксидпродуцирующей функции дыхательных путей проводилась по результатам определения в конденсате паров выдыхаемого воздуха (КВВ) стабильных метаболитов аэробного окисления $NO - NO_2 - NO_3^-$ с использованием реактива Грейса [19]. КВВ получали по стандартной методике, концентрацию метаболитов NO (мNO) определяли на микропланшетном спектрофотометре “Dinatech MRGOO” (Швейцария) при длине волны 540 нм и выражали в нм/мл.

Сбор КВВ и определение в нем мNO проводили утром, натошак до и через 5 минут после разгрузочной пробы с фенотеролом. Забор КВВ осуществлялся в течение 15 минут в объеме не менее 2-3 мл. Для интегральной оценки суммарного нитрооксидпродуцирующего потенциала респираторной системы нами предложен индекс NO-реактивности дыхательных путей (ИРДП), который определяли по формуле:

$$\frac{NO_2-NO_1}{NO_1} \cdot 100\% ,$$

где NO_1 – базальный уровень экспирации мNO, NO_2 – уровень их экспирации после ингаляции фенотерола.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц того же возраста и пола. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ “Statistica for Windows”.

Результаты и обсуждение

Базальный уровень концентрации мNO в КВВ у здоровых лиц находился в диапазоне от 0,3 до 1,2 нмоль/мл, составляя в среднем $0,76 \pm 0,06$ нмоль/мл. Вариативность этого показателя существенно не зависела от возраста и пола обследуемых. Стимулированная фенотеролом экспирация мNO в группе контроля имела тенденцию к увеличению по отношению к исходному уровню ($0,85 \pm 0,05$ нмоль/мл, $p > 0,05$), а ИРДП был равен 11,8% (табл.). При легкой форме БА содержание мNO в КВВ до и после пробы с фенотеролом достоверно превышало контрольные значения, однако базальная и стимулированная продукция NO в этой группе пациентов существенно между собой не различалась ($p > 0,05$). Среднетяжелая БА характеризовалась значительным, почти двукратным усилением нитрооксидпродуцирующей функции дыхательных путей по сравнению со здоровыми. Отмечено также нарастание продукции NO по отношению к легкой форме заболевания ($p < 0,05$). После стимуляции дыхательных путей фенотеролом наблюдался достоверный прирост концентрации мNO в КВВ (ИРДП – 28,6%), превышающий ее уровень в контроле и у больных с легкой БА.

В зависимости от особенностей клинического течения тяжелой БА имели место определенные различия в интенсивности выведения мNO с выдыхаемой влагой. У больных СТБА повышение базального уровня мNO в КВВ не сопровождалось дальнейшим его увеличением после ингаляции фенотерола. Напротив, наблюдалась тенденция к снижению данного показателя ($p > 0,05$). При НТБА концентрация мNO в КВВ резко возрастала, превышая аналогичный

Таблица

Нитрооксидпродуцирующая функция дыхательных путей у больных БА

Показатели	Контроль (n=30)	Группы больных с БА			
		1, n=21	2, n=24	3а, n=15	3б, n=13
Базальная экспирация mNO, нмоль/мл	0,76±0,06	1,26±0,11*	1,54±0,11**	2,27±0,21***	4,56±0,3***
Стимулированная экспирация mNO, нмоль/мл	0,85±0,05	1,4±0,13**	1,98±0,15***	1,95±0,14***	7,1±0,56***
ИРДП, %	11,8	11	28,6	-14,1	55,7
ОФV _{1д} , %	96,7	82,3	65,4	52,6	51,3
ОФV _{1п} , %	106,5	98,8	76,2	61,7	67,4

Примечание: звездочками обозначена достоверность различий по сравнению с контролем: * – p < 0,05, ** – p < 0,01, *** – p < 0,001. ОФV_{1д} – показатель до пробы, ОФV_{1п} – после пробы с фенотеролом.

показатель у больных СТБА в два раза. Индуцированный фенотеролом синтез NO был также максимальным в группе 3б, где ИРДП составил 55,7%. При этом стимулированная экспирация mNO превышала данный параметр среди пациентов в других группах в 3,5-5 раз.

Анализ изменений показателей ОФV₁ в зависимости от тяжести заболевания показал его закономерное снижение по мере нарастания клинических симптомов БА. Прирост данного параметра после разгрузочной пробы у больных с легкой БА был 16,5%, среднетяжелой – 11,2%, СТБА – 9,1%, НТБА – 16,1%. Как видно из представленных данных, у больных НТБА на фоне самых низких исходных значений ОФV₁ (51,3% от должной величины) происходит увеличение данного параметра в ответ на стимуляцию бронхов фенотеролом, соотносимое с таковым при легкой БА. Этот факт указывает на то, что при НТБА сохраняется достаточно высокий релаксирующий потенциал бронхов даже в условиях очевидных необратимых изменений дыхательных путей. Вместе с тем, полученные данные косвенно свидетельствуют и о том, что у больных СТБА необратимый компонент бронхиальной обструкции выражен заметнее, а способность бронхов к дилатации значительно ниже, чем при нестабильном ее течении.

Оценка корреляционных отношений между параметрами, характеризующими NO-продуцирующую функцию дыхательных путей и ОФV₁ по всей группе больных БА позволяет обсуждать взаимосвязь изучаемых явлений. Так, установлена тесная обратная корреляционная зависимость между базальным уровнем экспирации mNO и ОФV₁ до пробы (r=-0,72, p<0,01), обратная связь средней интенсивности между первым показателем и ОФV₁ после пробы (r=-0,56, p<0,05). Выявлена также отрицательная зависимость (r=-0,58, p<0,05) ОФV₁ до пробы от стимулированной экспирации mNO и отсутствие достоверных корреляций между последним показателем и ИРДП с одной стороны и ОФV₁ после пробы – с другой. Аналогичная направленность корреляционных отношений имела место между концентрацией mNO в КВВ и параметрами ПОС, МОС₂₅₋₇₅.

Анализ результатов исследования нитрооксидпродуцирующей функции дыхательных путей показал, что общий вектор ее изменений направлен в сторону усиления по мере нарастания тяжести БА. Известно, что у больных БА интенсифицируется синтез

NO в эпителиоцитах, эндотелиальных клетках сосудистой системы органов дыхания и клетках – резидентах воспаления, привлекаемых в дыхательные пути и составляющих основу патологического процесса при данном заболевании [15, 20]. Как было показано ранее, активность iNOS в значительной степени определяется калибром бронхов и выраженностью повреждения их стенок. При экспериментальной БА максимальная активность iNOS определяется в мелких бронхах с наиболее значительными патоморфологическими изменениями (десквамация эпителия, гипертрофия миоцитов, слизисто-эпителиальные пробки и т.д.) [1, 14]. Причем повышенная экспрессия фермента определяется не только в эпителиоцитах (в том числе и десквамированных), но и в гладких миоцитах, макрофагах, тучных клетках, эозинофилах [1].

У больных легкой БА концентрация mNO в КВВ превышала контрольные значения более чем в 1,5 раза, что подтверждает литературные данные об активном персистирующем воспалении в кондуктивной системе легких даже при этой форме заболевания [19]. Заметное повышение уровня данного показателя у больных среднетяжелой и тяжелой БА указывает на расширение плацдарма поражения бронхиального дерева, объема и спектра участвующих в патологическом процессе воспалительных клеток. Можно предположить, что степень увеличения экспирации mNO у больных БА косвенно свидетельствует о суммарной нитрооксидпродуцирующей активности всех элементов легкого, вовлекаемых в патологический процесс. Необходимо отметить, что у обследованных больных повышенное выведение из воздухоносных путей mNO имело место даже на фоне сбалансированной антиастматической терапии, что указывает на персистенцию воспаления и высокий нитрооксидергический потенциал клеток – мишеней. Особое значение в этой связи приобретает оценка нитрооксидпродуцирующей функции у больных тяжелой БА. Как видно из представленных данных, различия в уровнях экспирации mNO при СТБА и НТБА являются дополнительными критериями, характеризующими эти клинические формы БА. Избыточная нитрооксидпродуцирующая активность дыхательных путей частично объясняет клинические проявления НТБА, так как с высокой секрецией NO связаны механизмы усиления гиперреактивности дыхательных путей, их повышенной резистентности потоку воздуха, интенсифи-

кации воспаления и др. [7]. Клиническими эквивалентами этих изменений являются частые астматические атаки и плохой контроль за симптомами заболевания.

Исследование NO-реактивности дыхательных путей с расчетом ИРДП – это попытка оценить суммарный нитрооксидергический потенциал респираторной системы и его влияние на бронхиальную проходимость. Ключевым вопросом этой части работы был выбор фармакоагента, с помощью которого можно было получить адекватный ответ на предъявляемое воздействие и косвенно «измерить» динамику изменений секреции NO. Предпочтение было отдано β_2 -агонисту фенотеролу, так как использование известных агонистов NOS: ацетилхолина, метахолина, гистамина и др. в условиях бронхиальной обструкции противопоказано. Теоретическими предпосылками для применения фенотерола были экспериментальные данные о его свойствах повышать активность NOS в интактных эпителиоцитах, что тесно связано с увеличением просвета бронхов и свидетельствует об усилении секреции NO. Эти исследования также показали, что в условиях нарушенной целостности эпителиального пласта при экспериментальной БА увеличивается чувствительность гладких миоцитов к бронхоконстрикторным стимулам, а релаксирующий эффект бронхов на адреномиметики заметно снижается, что связывают с угнетением ими экспрессии iNOS [24]. Причем указанные изменения выражены в большей мере в тех бронхах, степень повреждения которых глубже. В ряде работ с помощью хемолуминесцентного анализа установлено, что концентрация NO в выдыхаемом воздухе на фоне однократного или систематического приема ингаляционных β_2 -агонистов существенно не снижается, что может быть обусловлено слабым влиянием препаратов этой группы на ферментативную систему NO [25]. Противоречивость литературных данных по данному вопросу побудила нас провести собственные исследования.

Результаты исследований показали, что NO-ергический ответ на ингаляционное введение фенотерола отличается определенной динамикой. Если у здоровых лиц и больных легкой БА отмечена лишь тенденция к увеличению экспирации mNO, то у больных среднетяжелой БА прирост данного показателя был достоверным (ИРДП – 28,6%). Очевидно, это обусловлено увеличением пула воспалительных клеток в воздухоносных путях и соответствующим ростом их интегрального нитрооксидпродуцирующего потенциала.

Существенно отличалась стимулированная NO-продукция при СТБА и НТБА. В первом случае наблюдалась тенденция к ее снижению, во втором – существенное (на 55,7%) увеличение. Это явление, по нашему мнению, можно объяснить несколькими механизмами. При СТБА терапия ГКС обеспечивает адекватный контроль за симптомами заболевания, что позволяет «сдерживать» частые астматические атаки, в том числе и за счет ГКС-опосредованного угнетения экспрессии iNOS. По-видимому, при этом варианте тяжелой БА инфильтрация бронхиального дерева вторичными клетками – эффекторами не

столь значительна, как при НТБА. Потеря на этом фоне эпителиального пласта – основного источника NO в дыхательных путях – значительно ограничивает «точки приложения» фенотерола. Направленность вектора изменений NO-продуцирующей функции в этом случае демонстрирует отрицательное значение ИРДП. Несущественный прирост ОФВ₁ при разгрузочной пробе, свидетельствующий о практически необратимой бронхиальной обструкции, дополняет функционально-биохимическую характеристику СТБА. По совокупности клинико-функциональных критериев именно эту форму БА наряду с хроническим обструктивным бронхитом и эмфиземой легких относят к хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). При ХОБЛ уровень экспирации NO в период обострения повышается не столь значительно, как при БА, а в ремиссию может быть даже ниже нормальных значений [21]. Указанные изменения при данной патологии объясняют преобладанием в дыхательных путях дистрофических процессов над воспалительными, что, в свою очередь, иллюстрируется снижением их нитрооксидергического потенциала.

Результаты исследования также показывают, что при НТБА, с одной стороны, резко увеличивается NO-реактивность дыхательных путей, а с другой – сохраняется парадоксальный, на первый взгляд, резерв ОФВ₁(прирост ОФВ₁ – 16%), указывающий на выраженный бронхоспастический компонент бронхообструктивного синдрома. По-видимому, высокий нитрооксидергический потенциал дыхательных путей при данной форме заболевания обусловлен, прежде всего, мощной аккумуляцией воспалительных клеток в этой зоне респираторной системы и их высокой метаболической активностью, что подтверждается в ряде исследований [16,22,23]. Возможно, что при НТБА структурные изменения бронхиальной стенки, составляющие наряду с эмфиземой патоморфологическую основу необратимой бронхиальной обструкции, выражены не столь значительно, как при СТБА. По существу на первый план при этом варианте БА выходит функционально-метаболический компонент, связанный с высокой активностью воспалительных клеток, формирующих «беспрецедентную» гиперреактивность бронхов, в значительной мере обусловленную избыточной секрецией NO. Этот феномен можно объяснить и тем, что в условиях тяжелой гипоксии и метаболической нестабильности клеток последние переходят на филогенетически более древний – нитратный способ дыхания, что частично замещает дисфункцию цитохромоксидазного каскада. «Цена» этого перехода – резкое усиление экспрессии iNOS и нарастающая секреция газа с известными патофизиологическими и клиническими последствиями.

Возможно, что противоречия разных авторов в отношении влияния β_2 -агонистов на ферментативную систему NO и его секрецию обусловлены исходной активностью iNOS. Полученные данные позволяют предположить, что при высокой базальной активности iNOS стимуляция дыхательных путей фенотеролом способствует ее дальнейшему увеличению и со-

ответствующему росту экспирации mNO. Указанные изменения хорошо иллюстрируются на примере НТБА. При легкой и среднетяжелой БА эта динамика менее заметна. В то же время при СТБА - клиническом варианте ХОБЛ - NO-реактивность дыхательных путей снижена.

Выводы

1. NO-продуцирующая функция дыхательных путей у больных БА существенно увеличивается и достигает максимальных значений при НТБА.
2. Исследование mNO в КВВ до и после разгрузочной пробы с фенотеролом демонстрирует неоднозначный ответ бронхиального дерева на предъявляемое воздействие. Достоверный прирост mNO имеет место при среднетяжелой БА и НТБА. Очевидно, это обусловлено высоким NO-ергическим потенциалом клеток, участвующих в аллергическом воспалении. При данных формах БА в нарушении бронхиальной проходимости значительное место принадлежит бронхоспастическому компоненту.
3. СТБА характеризуется низким NO-ергическим ответом на фенотерол, что ассоциируется с истощением нитрооксидергического потенциала. При этой форме БА в нарушении бронхиальной проходимости преобладают необратимые изменения.
4. У больных БА установлена определенная зависимость между базальным уровнем mNO в КВВ и скоростными показателями ФВД, что подчеркивает роль нитрооксидергического механизма в патогенезе бронхообструктивного синдрома при данном заболевании.
5. Определение NO-реактивности дыхательных путей в фармакологическом тесте с фенотеролом с расчетом ИРДП дает дополнительную информацию о состоянии респираторной системы у больных БА, что может быть использовано в клинической пульмонологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мотавкин П.А., Гельцер Б.И. Клиническая и экспериментальная патофизиология легких.- М.: Наука, 1998.-366 с.
2. Чучалин А.Г. Бронхиальная астма: 1 т. - М.: Агар, 1997.-431 с.
3. Чучалин А.Г. Тяжелые формы бронхиальной астмы // Consilium medicum.- 2000. - Т.2, №10.- С. 411-414.
4. Adnot S., Raffestin B., Eddahibi S. NO in the lung // Resp. Physiol.- 1995.- Vol. 101, №2.- P. 109-120.
5. Asano K., Chee C.B., Gaston B. et al. Constitutive and inducible nitric oxide synthase gene-expression, regulation and activity in human lung epithelial cells // Proc. Nat. Acad. Sci. US.- 1994.- Vol.91, №21.- P.1089-1093.
6. Asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma // Ir. Med. J.- 2000 (Jul-Aug).- P.1-39.
7. Barnes P.J. Pathophysiology of asthma // Brit. J.Clin. Pharmacol. - 1996.- Vol. 42.- P.3-10.
8. Barnes P.J. Airway epithelial receptors // Eur. Resp. Rev.- 1994.- Vol.4, №23. - P.371-379.
9. Barnes P.J. Nitric oxide and asthma // Res. Imm.- 1995.-Vol.146, №9.- P.698-702.
10. Barnes P.J., Liew F.Y. Nitric oxide and asthmatic inflammation // Imm. Today.- 1996.- Vol.17, №3.- P.148.
11. De Sanctis G.T., MacLean J.A., Hamada K. et al. Contribution of nitric oxide synthases 1>2 and 3 to airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma.- J. Exp. Med.- 1999.- Vol. 189, № 10.- P. 1621-1630.
12. Fagan K.A., Tyler R.C., Sato K. et. al. Relative contributions of endothelial, inducible, and neuronal NOS to tone in the murine pulmonary circulation // Am. J. Physiol.- 1999.- Vol.277.- P. 472-478.
13. Furukawa K., Harrison D.J., Salen D. et. al. Expression of nitric oxide synthase in human nasal mucosa // Am. J. Res. Crit. Care Med.- 1996.- Vol.153, №2.- P.847-850.
14. Haddad I.Y., Pataki G., Hu P. et al. Quantitation of nitrosine levels in lung sections of patients and animals with acute lung injury // J.Clin.Inv.-1994.-Vol.94, №6.- P.2407-2413.
15. Hamid Q., Springall D.R., Riveros-Moreno V. Induction of nitric oxide synthase in asthma // Lancet.- 1993.- Vol.342.- P.1510-1513.
16. Hammermann R., Dreissig M.D., Mossner J. et al. Nuclear factor-kappaB mediates simultaneous induction of inducible nitric-oxide synthase and Up-regulation of the cationic amino acid transporter CAT-2B in rat alveolar macrophages // Mol. Pharmacol.- 2000.- Vol.58, №6.- P.1294-1302.
17. Holgate S.T. Epithelial damage and response // Clin. Exp. Allergy.- 2000.- Vol.30. - P.37-41.
18. Kamosinska B., Radomski A., Man S.F. et al. Role of inducible nitric-oxide synthase in regulation of whole-cell current in lung epithelial cells // J. Pharmacol. Exp.- 2000.-Vol.295, №2.- P.500-505.
19. Kharitonov S.A., Yates D., Robbins R.A. et al. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients // Lancet.- 1994.- Vol.343.- P.133-135.
20. Kobzik L., Bredt D.S., Lowenstein C.J. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localisation // Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.-1993.-Vol. 9.- P.371-377.
21. Ichinose M., Sugiura H., Yamagata S et al. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med.- 2000.- Vol.162 (Pt 1).- P. 701-706.
22. Meli R., Ferrante M.C., Raso G.M. et al. Effect of fumonisin B1 on inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in LPS-stimulated J774A.1 cells // Life Sci.- 2000.- Vol. 67, №23.- P.2845-2853.
23. Ryu S.Y., Jeong K.S., Kang B.N. et al. Modulation of transferrin synthesis, transferrin receptor expression, iNOS expression and NO production in mouse macrophages by cytokines, either alone or in combination // Anticancer Res.- 2000.-Vol.20, №5A.- P.3331-3338.
24. Vanhoutte P.M. Epithelium-derived relaxing factor(s) and bronchial reactivity // J.All.Clin.Imm.- 1989.- Vol.83.- P.855-861.
25. Yates D.H., Kharitonov S.A., Barnes P.J. Effect of short- and long-acting inhaled β 2-agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients // Eur.Resp.J.-1997.- Vol.10, №7.- P.1483-1488.