

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ МУКОЦИЛИАРНОГО КЛИРЕНСА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ В ЛЕТНИЙ И ЗИМНИЙ ПЕРИОДЫ ГОДА

А.Н.Одиреев¹, А.В.Колосов¹, В.П.Колосов¹, С.Д.Чжоу², Ц.Ли²

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

²Вторая госпитальная клиника Чунцинского медицинского университета, КНР, 400010, г. Чунцин, ул. Линьцзян, 76

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – установить клинико-морфофункциональные особенности деятельности мукоцилиарной системы (МЦС) у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в зависимости от воздействия температуры окружающей среды на организм в летний и зимний периоды года. У 30 больных ХОБЛ II стадии стабильного течения, получающих стандартную терапию в полном объеме, изучена выраженность основных клинических симптомов заболевания и проведена комплексная оценка функционирования МЦС в холодный (декабрь-февраль) и теплый (июнь-август) сезоны года. Исследованы параметры интегрального показателя трахеобронхиального мукоцилиарного клиренса (МЦК) методом динамической пульмоноскинтиграфии, изучена двигательная активность ресничек мерцательного эпителия в бронхобиоптатах, определены вязкоэластические свойства секрета бронхов. Установлено, что в сравнении с летним периодом, в холодное время года у больных ХОБЛ при отсутствии четко выраженных респираторных и системных признаков обострения происходит умеренное нарастание одышки (с $0,78 \pm 0,08$ до $1,15 \pm 0,10$ баллов, $p < 0,01$), выраженности кашля (с $0,63 \pm 0,07$ до $1,20 \pm 0,15$ баллов, $p < 0,01$), количества отделяемой мокроты (с $1,31 \pm 0,14$ до $3,35 \pm 0,21$ баллов, $p < 0,001$), при этом параметры ОФВ₁ имеют тенденцию к снижению. Бронхоскопическая симптоматика в зимний период года отличается нарастанием гиперсекреции и активности воспалительного процесса. При этом происходит статистически достоверное снижение параметров интегрального показателя МЦК (с $38,4 \pm 1,5$ до $30,2 \pm 2,2\%$ за 1 час, $p < 0,01$). Индуцирование мукоцилиарной недостаточности (МЦН) обусловлено снижением частоты биения ресничек мерцательного эпителия бронхов (с $5,03 \pm 0,18$ до $3,46 \pm 0,32$ Гц, $p < 0,001$) и ухудшением физических характеристик бронхиального секрета: повышением времени релаксации от $0,032 \pm 0,005$ до $0,083 \pm 0,009$ с ($p < 0,001$), нарастанием «физической неоднородности» секрета бронхов. Результаты исследования свидетельствуют о существенном неблагоприятном воздействии холодного воздуха на МЦС больных ХОБЛ, приводящем к формированию МЦН. Последняя может иметь предикторное значение для развития обострения заболевания, поэтому гиперсекреторные нарушения в холодное время года тре-

буют дополнительной терапевтической коррекции.

Ключевые слова: мукоцилиарный клиренс, мукоцилиарная недостаточность, холодное и теплое воздействие на организм, органы дыхания, ХОБЛ.

SUMMARY

FEATURES OF MUCOCILIARY CLEARANCE FUNCTIONING IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN SUMMER AND WINTER

A.N.Odireev¹, A.V.Kolosov¹, V.P.Kolosov¹, X.D.Zhou², Q.Li²

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

²The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, 76 Linjiang Road, Chongqing, 400010, China

The aim of the research is to determine clinical and morphofunctional features of mucociliary system (MCS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) depending on the influence of temperature on the organism in winter and summer. The study of the main clinical symptoms of the disease as well as complex assessment of MCS functioning in cold (December-February) and warm (June-August) seasons of the year was done in 30 patients with COPD of II stable stage and under complete standard treatment. The parameters of the integral index of trachea bronchial mucociliary clearance (MCC) were studied with the method of dynamic pulmonoscintigraphy, the motion activity of ciliate epithelium cilia in bronchial biopsy material was investigated, viscoelastic properties of bronchi secretion were determined. It was found out that in comparison with the warm period, in the cold season of the year the patients with COPD without clearly expressed respiratory and system signs of the exacerbation had a moderate growth of dyspnea (from 0.78 ± 0.08 till 1.15 ± 0.10 points, $p < 0.01$), of cough intensity (from 0.63 ± 0.07 till 1.20 ± 0.15 points, $p < 0.01$), the quantity of the sputum (from 1.31 ± 0.14 till 3.35 ± 0.21 points, $p < 0.001$), at the same time FEV₁ tended to decrease. Bronchoscopic symptoms in the winter season were notable for the growth of hypersecretion and the activity of the inflammatory process. And there was also a statistically significant decrease of the parameters of the integral index of MCC (from 38.4 ± 1.5 till

30.2±2.2% for an hour, $p<0.01$). The induction of mucociliary insufficiency (MCI) was caused by the reduction of the frequency of cilia beating of bronchi ciliate epithelium (from 5.03±0.18 till 3.46±0.32 Gz, $p<0.001$) and the worsening of physical characteristics of the bronchial secretion: the increase of relaxation time from 0.032±0.005 till 0.083±0.009 ($p<0.001$), the augmentation of «physical heterogeneity» of bronchi secretion. These results suggest an adverse effect of cold air on MCC in COPD patients which leads to MCI formation. The latter may have a predictive value for the development of the disease exacerbation, that's why hypersecretion in the cold season requires additional therapeutic correction.

Key words: mucociliary clearance, mucociliary insufficiency, the effect of cold and warm temperatures on organism, respiratory system, COPD.

Слизистая оболочка дыхательных путей подвергается непрерывному воздействию температурных и атмосферных, ингаляционных и токсических факторов внешней среды. Важнейшим защитным механизмом легких является мукоцилиарная система, очистительная функция которой обеспечивается мукоцилиарным клиренсом (МЦК). Он лежит в основе термической, механической, химической и противомикробной защиты органов дыхания [18, 22]. Эффективное осуществление МЦК возможно лишь при слаженной функции двух компонентов – реснитчатого аппарата эпителиального пласта и секреторной системы воздухоносных путей (секреторных клеток и белково-слизистых желез, расположенных в подслизистом слое) [18, 21]. Несмотря на высокую организацию и чувствительность мукоцилиарной системы, при постоянном триггерном воздействии на слизистую оболочку дыхательных путей происходит снижение эффективности МЦК и формируется мукоцилиарная недостаточность (МЦН). Патологический феномен МЦН сопровождается дискринией, повышением адгезивных и вязко-эластических свойств (ВЭС) трахеобронхиального секрета, нарушением функции ресничек мерцательного эпителия (МЭ) бронхов, застоем и инфицированием мокроты [3, 5, 7, 8]. МЦН оказывает существенное влияние на развитие и прогрессирование многих респираторных заболеваний, в том числе и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [6; 11, 17].

Особую остроту и актуальность приобретает разработка эффективных подходов к коррекции, диагностике и прогнозу ХОБЛ в регионах Сибири и Дальнего Востока в связи с высокой заболеваемостью населения, обусловленной воздействием специфического комплекса климато-географических факторов [1, 2, 9]. Адаптация к холоду, как к главному неблагоприятному фактору в данных регионах, сопровождается функциональными и морфологическими изменениями в организме, прежде всего со стороны органов дыхания. Доказано, что низкие температуры, характерные для Дальневосточного региона, провоцируют усиление реакций перекисного окисления липидов, что является

одним из ведущих механизмов в структурных повреждениях тканей бронхов и легких [4, 14]. К настоящему времени существует множество экспериментальных работ, характеризующих патологические процессы, развивающиеся в органах дыхания животных при холодном воздействии [10, 12, 16]. Вместе с тем, в доступной нам научной литературе мы не встретили клинико-морфофункциональных исследований, дающих представление о клиническом течении и особенностях функционирования и взаимодействия отдельных звеньев мукоцилиарной системы у больных ХОБЛ при различной температуре окружающей среды. По нашему мнению, результаты таких изысканий могут быть использованы клиницистами для оптимизации динамического наблюдения за течением ХОБЛ в различные сезоны года и своевременной коррекции МЦН.

Цель исследования – установить клинико-морфофункциональные особенности деятельности МЦС у больных ХОБЛ в зависимости от воздействия температуры окружающей среды на организм в летний и зимний периоды года.

Материалы и методы исследования

Обследовано 30 больных ХОБЛ II стадии (средней степени тяжести) в теплый (июнь-август) и холодный (декабрь-январь) сезоны года. Обязательным критерием включения в исследование было стабильное течение заболевания (отсутствие обострений) как на момент обследования, так и на протяжении периода между исходной и конечной точками наблюдения. Под обострением подразумевали относительно длительное (не менее 24 ч) ухудшение состояния больного, по тяжести выходящее за пределы суточной вариабельности симптомов, характеризующееся острым началом и требующее изменения схемы обычной терапии (GOLD). Все обследованные – курящие мужчины, длительность курения различная – от 14 до 29 лет. Средний возраст пациентов составил 49,5±2,8 года, продолжительность болезни – 15,4±1,9 года. Все больные, по крайней мере, на протяжении 1 года до включения в исследование, дополнительно к стандартной терапии принимали тiotропия бромид в суточной дозе 18 мкг.

Среди обследованных пациентов лица физического труда встречались значительно чаще, чем служащие – 22 (73%) и 8 (27%), соответственно. Преобладающее число больных составили жители городов Амурской области – 26 (87%) пациентов, в сельской местности проживало 4 (13%) больных. Воздействию климатических факторов окружающей среды в течение большей половины рабочего дня подвергались 20 (67%) человек.

Основной спектр методов исследования включал: клиническую и лабораторную диагностику; спирографию; определение интегрального показателя МЦК (в % за 1 час) при помощи динамической пульмоносцинтиграфии с использованием меченых ^{99m}Tc -микросфер альбумина из стандартного набора TSK-5 (Cea-Ire-Sorin, Франция) и степени МЦН [3, 5]; видеобронхоскопию (K.Storz, Германия) с определением

суммарного индекса активности эндобронхита (ИАЭ, % от макс. значения) [3], биопсию слизистой оболочки на уровне среднедолевого бронха с оценкой двигательной активности ресничек МЭ (Гц) [7], исследование ВЭС секрета бронхов прибором Реотестер (Россия) с определением времени релаксации секрета (ВР, с) [6]. Клиническая оценка динамики основных симптомов ХОБЛ проводилась по системе баллов [15]. *Одышка*: 0 баллов – отсутствие симптома; 1 балл – минимальное проявление признака, не ограничивающее активность; 2 балла – выраженное проявление признака, ограничивающее активность; 3 балла – симптом резко ограничивает активность. *Кашель*: 0 баллов – отсутствие симптома; 1 балл – только утром; 2 балла – редкие эпизоды в течение дня; 3 балла – почти постоянный (постоянный). *Количество отделяемой мокроты*: 0 баллов – отсутствие симптома; 1 балл – скудное количество, непостоянно; 2 балла – скудное количество, постоянно; 3 балла – умеренное количество (до 50 мл в течение дня); 4 балла – более 50 мл в течение дня.

Статистический анализ полученного материала проводили на основе стандартных методов вариационной статистики, с оценкой достоверности различий парным t-критерием Стьюдента, критерием χ^2 К.Пирсона.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что в сравнении с летним периодом, в холодное время года у больных ХОБЛ при отсутствии четко выраженных респираторных и системных признаков обострения происходит умеренное нарастание одышки (не ограничивающей активность пациента), выраженности кашля (от беспокоящего только утром до резких эпизодов в течение дня), количества отделяемой мокроты (от скудного до умеренного). Тем не менее, различия средних значений выраженности симптомов в теплое и холодное время года были статистически достоверны (табл. 1). При этом параметры ОФВ₁ имели лишь тенденцию к снижению – с $68,5 \pm 3,8$ до $61,0 \pm 2,9\%$ от долж. ($p > 0,05$).

Таблица 1

Характеристика основных клинических симптомов у больных ХОБЛ в различные периоды наблюдения (M $\pm$ m)

Показатели (в баллах)	Больные ХОБЛ (n=30)		p
	Летний период	Зимний период	
Одышка	0,78 $\pm$ 0,08	1,15 $\pm$ 0,10	<0,01
Кашель	0,63 $\pm$ 0,07	1,20 $\pm$ 0,15	<0,01
Количество мокроты	1,31 $\pm$ 0,14	3,35 $\pm$ 0,21	<0,001

Под воздействием холодного атмосферного воздуха у больных ХОБЛ существенно снижались параметры интегрального МЦК. Так, в зимний период установлены статистически достоверно более низкие средние значения данного показателя в сравнении с темпами эвакуации ^{99m}Tc -микрофер альбумина из дыхательных путей в летние месяцы (табл. 2). В исследовании D.A.Diesel et al. [16] установлено снижение на 24% скорости эвакуации слизи из полости носа телят при температуре окружающей среды 2–4°C. Обнаружено, что при экстремальном воздействии холода кондиционирование воздуха на уровне трахеи не является полным. Высказано мнение, что воздействие холода увеличивает осаждение патогенных частиц в легких и одновременно снижает МЦК верхних дыхательных путей, тем самым предрасполагая к инфицированию бронхолегочной системы.

Обнаружились и определенные отличия в выраженности МЦН. Так, если в летний период в исследуемой совокупности преобладала 1 степень МЦН, а у некоторых пациентов даже наблюдалось отсутствие функциональной недостаточности МЦС, то в зимние месяцы статистически достоверно преобладало число больных с установленной 2 степенью МЦН. Однако следует отметить, что даже в теплое время года параметры МЦК у больных ХОБЛ II стадии стабильного течения не достигают значений ($45,9 \pm 1,1\%$ за 1 час; $p < 0,001$), установленных нами ранее у здоровых лиц [3].

Таблица 2

Характеристика динамики изменения показателя МЦК и выраженности МЦН у больных ХОБЛ в различные периоды наблюдения

Показатели		Больные ХОБЛ (n=30)		χ^2	p
		Летний период	Зимний период		
МЦК, % за 1 час		38,4 $\pm$ 1,5	30,2 $\pm$ 2,2	-	<0,01
Степень МЦН	0	3 (10,0%)	0	3,15	>0,05
	1	12 (40,0%)	5 (16,7%)	4,02	<0,05
	2	10 (33,3%)	18 (60,0%)	4,28	<0,05
	3	5 (16,7%)	7 (23,3%)	0,41	>0,05

Нарушения ВЭС секрета бронхов и цилиарной активности МЭ рассматриваются в качестве основных патофизиологических механизмов развития МЦН. Установлено, что снижение параметров МЦК у больных ХОБЛ обусловлено низкой функциональной спо-

собностью ресничек МЭ в совокупности с избыточной вязкостью секрета бронхов, при этом максимальные проявления такого дисбаланса определены у пациентов, проходивших обследование в холодное время года. У них же при бронхоскопии отмечалась более высокая

интенсивность воспалительного процесса в бронхах (табл. 3).

Бронхоскопическая симптоматика в зимний период года отличается нарастанием активности воспалительного процесса и гиперсекреции. Гиперемия, умеренная отечность слизистой оболочки и избыточное содержание секрета в просвете бронхов (требующее повторных аспираций) превалировали в эндоскопической картине у 23 (76,7%) больных ХОБЛ при обследовании зимой (рис. 1б). Летом (рис. 1а) такая выраженность эндоскопических симптомов обнаружена только у 8 (26,7%) больных ($\chi^2 = 15,01$; $p < 0,001$).

Гиперпродукция мокроты является одним из основных симптомов ХОБЛ и наряду с выраженностью процессов ремоделирования стенки бронхов определяет степень снижения параметров вентиляционной функции легких. Однако ухудшение МЦК у больных ХОБЛ

Таблица 3
Сравнительная характеристика средних значений частоты биения ресничек МЭ, ВР секрета бронхов и активности эндобронхита у больных ХОБЛ в различные периоды наблюдения (M±m)

Показатели	Больные ХОБЛ		p
	Летний период	Зимний период	
Частота биения ресничек МЭ, Гц (n=21)	5,03±0,18	3,46±0,32	<0,001
ВР секрета, с (n=30)	0,032±0,005	0,083±0,009	<0,001
ИАЭ, % от макс. (n=30)	21,1±1,4	32,0±3,3	<0,01

Возрастание физической «аномальности» и вязкоэластичности секрета у больных ХОБЛ при постоянном воздействии холодного воздуха на слизистую оболочку дыхательных путей и формировании персистирующего воспалительного процесса отражает более высокую неоднородность внутренней структуры секрета бронхов, обусловленную повышенной секреторной активностью бокаловидных клеток и бронхиальных желез в сочетании с дисбалансом его биохимических компонентов. Установлено, что при длительном холодном воздействии в воздухоносном отделе легких развивается комплекс нарушений углеводного обмена, обуславливающих длительное течение воспалительного процесса в слизистой оболочке трахеи и бронхов, что приводит к развитию склеротических изменений в соединительной ткани [13]. Получены новые данные о том, что гиперпродукция муцина 5АС, основного компонента бронхиальной слизи, опосредована холодowymi рецепторами TRPM8, локализованными в бронхиальном эпителии и функционирующими как катионные каналы [19, 20]. Обнаружение ключевой роли трансдукции холодного стимула в бронхиальном эпителии посредством акти-

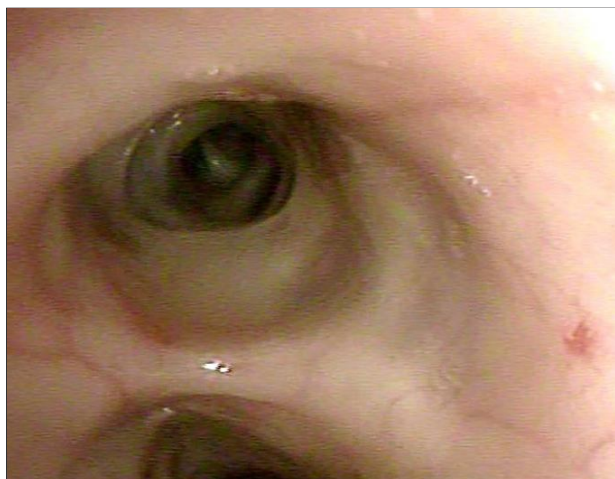
в холодное время года было обусловлено как увеличением количества трахеобронхиального секрета, так и изменением его физико-химических свойств – повышением вязкоэластичности (рис. 2б). Выполненные исследования образцов секрета, взятых при бронхоскопическом исследовании, продемонстрировали, что характер поведения кривых при формировании ВР не всегда соответствовал «идеальной» модели, что выражалось отклонением кривой и наличием разброса экспериментальных точек электрического сопротивления, свидетельствующих о наличии физической неоднородности секрета бронхов (рис. 2 а, б). Для больных ХОБЛ в зимний период характерным являлось статистически достоверное ухудшение физических характеристик секрета в сравнении с показателями в теплое время года (табл. 4).

Таблица 4
Различия в поведении кривых и частоте встречаемости физически неоднородных образцов секрета бронхов у больных ХОБЛ в различные периоды наблюдения (M±m)

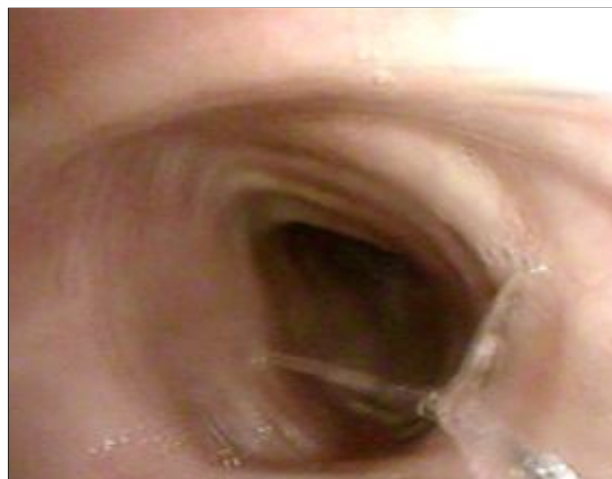
Показатели	Больные ХОБЛ (n=30)		p
	Летний период	Зимний период	
Частота встречаемости физически неоднородных образцов, %	21,2±2,4	43,1±3,0	<0,001
Наличие отрицательной кривизны, %	14,2±2,2	36,3±3,6	<0,001
Наличие «ступенек», %	15,0±2,6	28,1±2,9	<0,001

вации термочувствительных рецепторов TRPM8 в генерации воспалительной реакции и индукции холодовой бронхоконстрикции и гиперсекреции слизи открывает новые возможности в понимании механизмов возникновения и хронизации воспалительного процесса в дыхательных путях в условиях холодного климата

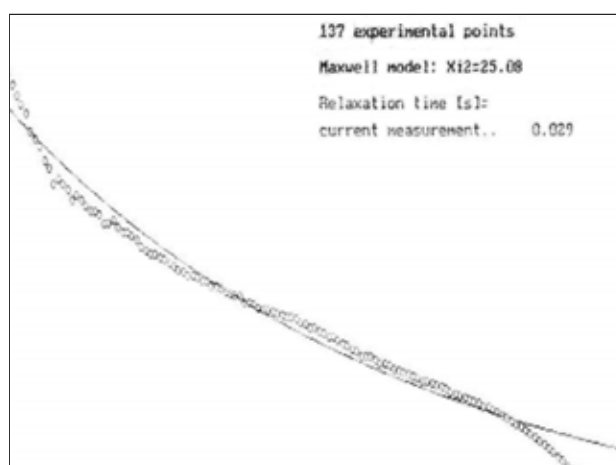
Длительное хроническое персистирующее воспаление в дыхательных путях больных ХОБЛ приводит к развитию склеротически-атрофических изменений ряда функционально важных структур и перестройке покровного эпителия. Известно, что для обеспечения полноценной функции МЦК необходим ряд условий: нормальная длина ресничек, нормальная структура их аксоном и базальных телец, обеспечивающих двигательную активность, а также состав и толщина перилимфарной жидкости [18, 21]. Однако у больных ХОБЛ даже в период клинической ремиссии встретить такую морфологическую картину чрезвычайно сложно. Более того, биение ресничек МЭ на поверхности биоптатов было зафиксировано не у всех пациентов, а только в 21 случае (70%).



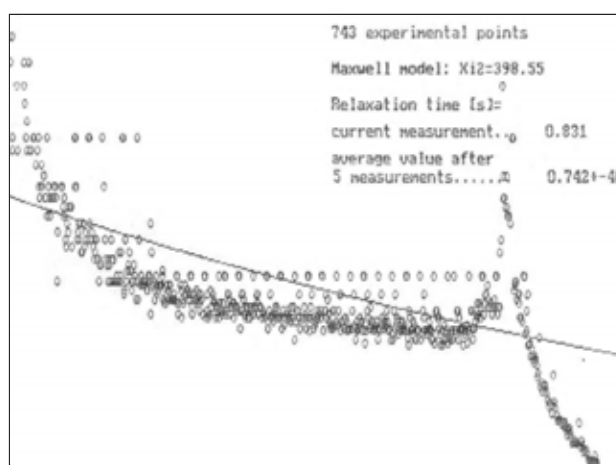
1a



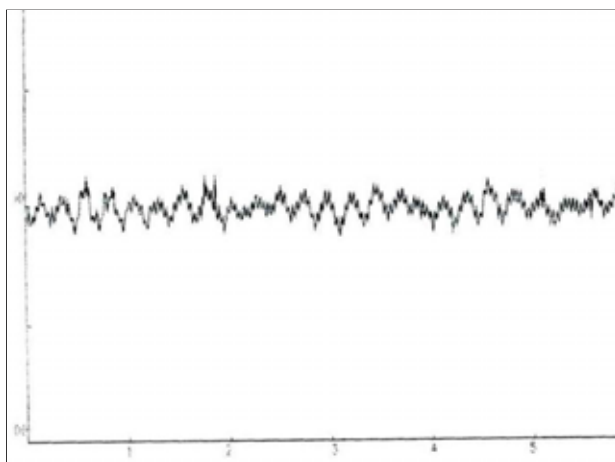
1б



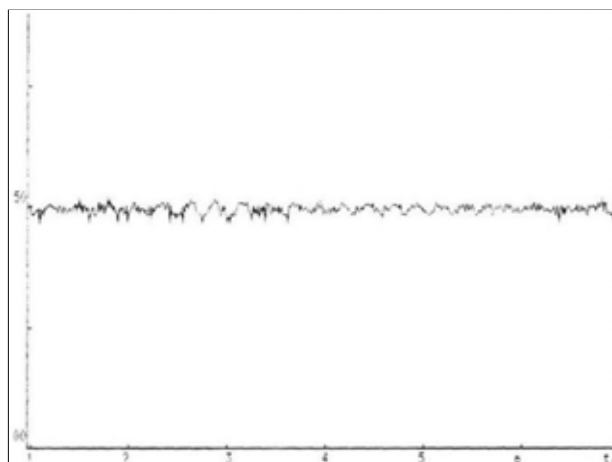
2a



2б



3a



3б

Рис 1-3. Больной П., 46 лет, ХОБЛ. Визиты в летний и зимний периоды года.

1 – видеобронхоскопия, эндофотография: 1a – эндоскопическая картина при обследовании летом (визуальные признаки воспаления отсутствуют); 1б – в зимний период (сосудистый рисунок не определяется вследствие отека слизистой оболочки, секреция повышена, вязкая прозрачная слизь локализуется пристеночно и при аспирации с трудом «втягивается» в канал бронхоскопа).

2 – исследование ВЭС секрета бронхов: 2a – в летний период имеется умеренное отклонение кривой от «идеальной» кривизны, отсутствует разброс экспериментальных точек, консистенция секрета жидкая; 2б – зимой ВЭС секрета повышены, выражена его физическая неоднородность (резкое отклонение кривой от «идеальной» кривизны и разброс экспериментальных точек).

3 – запись двигательной активности МЭ: 3a – при обследовании летом имеется стабильная частота колебания ресничек с высокой амплитудой; 3б – зимой отмечается снижение амплитуды и частоты биения ресничек.

При этом и в летний сезон (табл. 3, рис. 3а) средние значения частоты биения ресничек у больных ХОБЛ статистически достоверно отличались от параметров ($9,86 \pm 0,45$ Гц; $p < 0,001$), установленных нами ранее у здоровых лиц [3]. В зимний период цилиарная активность МЭ снижалась еще в большей степени (табл. 3, рис. 3б). В исследовании С.С.Целуйко [12] установлено, что комплекс морфологических изменений в трахее крыс при охлаждении характерен для стадии адаптивного напряжения с выраженными деструктивными изменениями ресничек и микроворсинок эпителия дыхательных путей и нарушением работы МЦК.

Кроме того, у большинства пациентов с сохранившейся двигательной активностью ресничек МЭ выявлялись ее различные нарушения: наличие на поверхности биоптатов зон с различной частотой биения ресничек близлежащих клеток (динамическая гетерогенность); неритмичные и нестабильные по силе (или высоте замаха) колебания ресничек; биение ресничек одной клетки с различной частотой, вплоть до полной кратковременной остановки.

Таким образом, в сравнении с летним периодом, в холодное время года у больных ХОБЛ при отсутствии четко выраженных респираторных и системных признаков обострения происходит умеренное нарастание одышки, выраженности кашля, количества отделяемой мокроты, при этом параметры ОФВ₁ имеют тенденцию к снижению. Бронхоскопическая симптоматика зимой отличается нарастанием гиперсекреции и активности воспалительного процесса. При этом происходит статистически достоверное снижение параметров интегрального показателя МЦК. Индуцирование МЦН обусловлено снижением частоты биения ресничек МЭ бронхов и ухудшением физических характеристик бронхиального секрета: повышением ВР, нарастанием «физической неоднородности» секрета бронхов. Результаты исследования свидетельствуют о существенном неблагоприятном воздействии холодного воздуха на МЦС больных ХОБЛ, приводящем к формированию МЦН. Последняя может иметь предикторное значение для развития обострения заболевания, поэтому гиперсекреторные нарушения в холодное время года требуют дополнительной терапевтической коррекции.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант №12-04-91162).

ЛИТЕРАТУРА

1. Колосов В.П. Профилактика неспецифических заболеваний легких в сельской местности Дальневосточного региона: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1991. 40 с.
2. Колосов В.П., Перельман Ю.М., Ульянычев Н.В. Пути построения прогнозных моделей в пульмонологии // Информатика и системы управления. 2005. №2(10). С.64–71.
3. Диспергационный и мукоцилиарный транспорт при болезнях органов дыхания / В.П.Колосов [и др.]. Владивосток: Дальнаука, 2011. 276 с.
4. Луценко М.Т., Бабцев Б.Е. Этиопатогенетические аспекты бронхиальной астмы в Дальневосточном ре-

гионе // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 1999. Вып.4. С.6–11.

5. Мукоцилиарный клиренс в условиях нарушения адренорецепции при лечении аколатором больных бронхиальной астмой (Сообщение II) / А.Н.Одиреев [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2000. Вып.7. С.44–49.

6. Одиреев, А.Н., Колосов В.П., Сурнин Д.Е. Диагностика мукоцилиарной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2006. Вып.23 (приложение). С.47–50.

7. Одиреев А.Н., Колосов В.П., Луценко М.Т. Новый подход к диагностике мукоцилиарной недостаточности у больных бронхиальной астмой // Бюл. СО РАМН. 2009. №2(139). С.77–82.

8. Нарушения мукоцилиарного клиренса при бронхиальной астме / А.Н.Одиреев [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.37. С.15–21.

9. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 203 с.

10. Адаптация эпителия трахеи в широком диапазоне температур (экспериментальное исследование) / А.В. Прокопенко [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2013. Вып.48. С.63–69.

11. Особенности функционирования мукоцилиарной системы у больных хронической обструктивной болезнью легких при лечении титотропия бромидом / Д.Е.Сурнин [и др.] // Пульмонология. 2009. №1. С.67–72.

12. Целуйко С.С. Ультраструктурная организация мукоцилиарного клиренса в норме и при холодовом воздействии // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2009. Вып.33. С.7–12.

13. Гистохимическая характеристика углеводных соединений в воздухоносном отделе легких крыс под действием холодного воздуха / С.С.Целуйко [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2012. Вып.46. С.69–76.

14. Влияние холодового стресса на интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему тканей экспериментальных животных / Н.С.Шаповаленко [и др.] // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2011. Вып.39. С.22–25.

15. Шмелев Е.И., Хмелькова М.А., Гринева З.О. Результаты длительного лечения бронходилататорами короткого действия больных хронической обструктивной болезнью лёгких и хронической обструктивной болезнью лёгких в сочетании с бронхиальной астмой // Пульмонология. 2005. №2. С.101–106.

16. Diesel D.A., Lebel J.L., Tucker A. Pulmonary particle deposition and airway mucociliary clearance in cold-exposed calves // Am. J. Vet. Res. 1991. Vol.52, №10. P.1665–1671.

17. The effect of inhaled tiotropium bromide on lung mucociliary clearance in patients with COPD / A.Hasani [et al.] // Chest. 2004. Vol.125, №5. P.1726–1734.

18. Knowles M.R., Boucher R.C. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways // J. Clin. Invest. 2002. Vol.109, №5. P.571–577.

19. Li M.C., Perelman J.M., Kolosov V.P., Zhou X.D. Effects of transient receptor potential melastatin 8 cation channels on inflammatory reaction induced by cold temperatures in human airway epithelial cells // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2011. Vol.34, №10. P.757–761.

20. Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin hypersecretion from normal human bronchial epithelial cells in vitro through a transient receptor potential melastatin 8 (TRPM8)-mediated mechanism // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2011. Vol.128, №3. P.626–634.

21. Coordinated clearance of periciliary liquid and mucus from airway surfaces // H.Matsui [et al.] // *J. Clin. Invest.* 1998. Vol.102. P.1125–1131.

22. Wanner A., Salathe M., O'Riordan T.G. Mucociliary clearance in the airways // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996. Vol.154. P.1868–1902.

REFERENCES

1. Kolosov V.P. *Profilaktika nespetsificheskikh zabolevaniy legkikh v sel'skoy mestnosti Dal'nevostochnogo regiona: avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk* [The prevention of non-specific pulmonary diseases in the non-urban area of the Far-Eastern region: abstract of thesis...doctor of medical sciences]. Moscow; 1991.

2. Kolosov V.P., Perelman J.M., Ul'yanychev N.V. *Informatika i sistemy upravleniya* 2005; 2:64–71.

3. Kolosov V.P., Dobrykh V.A., Odireev A.N., Lutsenko M.T. *Dispergatsionnyy i mucotsiliarnyy transport pri boleznyakh organov dykhaniya* [Dispergation and mucociliary transport at respiratory diseases]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011.

4. Lutsenko M.T., Babtsev B.E. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 1999; 4:6–11.

5. Odireev A.N., Pirogov A.B., Prikhodko V.B., Lukianov I.N. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2000; 7:44–49.

6. Odireev A.N., Kolosov V.P., Surnin D.E. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2006; 23(Suppl.):47–50.

7. Odireev A.N., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. *Bulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN* 2009; 2:77–82.

8. Odireev A.N., Zhou X.D., Li Q., Kolosov V.P., Lutsenko M.T. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2010; 37:15–21.

9. Prikhodko A.G., Perelman J.M., Kolosov V.P. *Giper-*

reaktivnost' dykhatel'nykh putey [Airway hyperreactivity]. Vladivostok: Dal'nauka; 2011.

10. Prokopenko A.V., Tseluyko S.S., Dolgoplov A.S., Zhou X.D., Li Q. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2013; 48:63–69.

11. Surnin D.E., Odireev A.N., Kolosov V.P., Kolosov A.V. *Pul'monologiya* 2009; 1:67–72.

12. Tseluyko S.S. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2009; 33:7–12.

13. Tseluyko S.S., Krasavina N.P., Semenov D.A., Zhou X.D., Li Q. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2012; 46:69–76.

14. Shapovalenko N.S., Dorovskikh V.A., Korshunova N.V., Shtarberg M.A., Slavin S.S., Nevmyvako E.E. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2009; 39:22–25

15. Shmelev E.I., Khmel'kova M.A., Grineva Z.O. *Pul'monologiya* 2005; 2:101–106.

16. Diesel D.A., Lebel J.L., Tucker A. Pulmonary particle deposition and airway mucociliary clearance in cold-exposed calves. *Am. J. Vet. Res.* 1991; 52(10):1665–1671.

17. Hasani A., Toms N., Agnew J.E., Sarno M., Harrison A.J., Dilworth P. The effect of inhaled tiotropium bromide on lung mucociliary clearance in patients with COPD. *Chest* 2004; 125(5):1726–1734.

18. Knowles M.R., Boucher R.C. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. *J. Clin. Invest.* 2002; 109(5):571–577.

19. Li M.C., Perelman J.M., Kolosov V.P., Zhou X.D. Effects of transient receptor potential melastatin 8 cation channels on inflammatory reaction induced by cold temperatures in human airway epithelial cells. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2011; 34(10):757–761.

20. Li M., Li Q., Yang G., Kolosov V.P., Perelman J.M., Zhou X.D. Cold temperature induces mucin 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.

21. Matsui H., Randell S.H., Peretti S.W., Davis C.W., Boucher R.C. Coordinated clearance of periciliary liquid and mucus from airway surfaces. *J. Clin. Invest.* 1998; 102:1125–1131.

22. Wanner A., Salathe M., O'Riordan T.G. Mucociliary clearance in the airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154:1868–1902.

Поступила 02.11.2013

Контактная информация

Андрей Николаевич Одиреев,

доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории профилактики НЗЛ,

заведующий эндоскопическим отделением,

Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАМН,

675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22.

E-mail: dncfpd@ramn.ru

Correspondence should be addressed to

Andrey N. Odireev,

MD, PhD, Leading staff scientist of Laboratory of Prophylaxis of Nonspecific Lung Diseases,

Head of Department of Endoscopy,

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration SB RAMS,

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

E-mail: dncfpd@ramn.ru