

Транспорт одновалентных катионов через мембрану эритроцитов и бронхолитическое и протективное действие ингаляции фуросемида при бронхиальной астме

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Институт цитологии РАН

V.N.Mineev, A.A.Vereninov, T.M.Sinitsina, I.V.Adamova, I.Yu.Supranovich

The erythrocyte cation transport in and the bronchodilating and bronchoprotective effects of inhaled furosemide in asthma

Summary

The work was aimed to investigate the erythrocyte cation transport in patients with asthma with respect to bronchial hyperreactivity on anisotonic solutions and its correction using inhaled furosemide. Rubidium uptake by and Na⁺ loss from erythrocytes incubated in Rb-Mg²⁺ solution were determined with flame emission using Perkin-Elmer AA 306 spectrophotometer. Bronchial hyperreactivity was studied using challenge tests with inhaled distilled water and hypertonic saline solution (3.6 %). In a day after the challenge test the patients inhaled 1 % solution of furosemide (60 mg, 4 ml) followed by the repeated bronchial challenge test which was performed twice at 30-min interval. The 10 to 15 % increase in erythrocyte Na⁺ concentration was found. Na⁺-K⁺ pump activity in the erythrocytes increased by 34–38 %. Na⁺-K⁺-2Cl⁻ co-transport in erythrocytes was 60–65 % higher than in healthy donors and was significantly higher in patients with bronchial hyperreactivity compared with that of patients without bronchi hyperreactivity. Inhaled furosemide inhalation was found to improve bronchial airflow parameters such as FEV₁ and FEF₅₀. The data obtained revealed alteration of erythrocyte cation transport in asthma patients as well as bronchodilating and protective effects of inhaled furosemide.

Резюме

Целью настоящей работы являлось исследование состояния катион-транспортующих систем эритроцитов больных бронхиальной астмой (БА) с гиперреактивностью бронхов на аннзосмотические растворы и возможности коррекции выявленных изменений с помощью ингаляции фуросемида. Для исследования транспорта ионов определяли скорость входа в эритроциты рубидия и скорость выхода натрия с помощью пламенно-эмиссионного анализа на атомно-абсорбционном спектрофотометре Perkin-Elmer AA 306. Бронхопровокационные пробы проводили с дистиллированной водой и гипертоническим раствором NaCl (3,6 %). На следующий день производили ингаляцию изосмолярного 1%-ного раствора фуросемида (60 мг, 4 мл), после чего повторяли бронхопровокационные пробы. Обнаружено, что у больных БА на 10–15 % увеличивается содержание в эритроцитах натрия. Активность Na-K-насоса в эритроцитах больных БА повышена на 34–38 %. Активность Na-K-2Cl-котранспорта также увеличена по сравнению со здоровыми людьми на 60–65 %. Активность Na-K-2Cl котранспорта у больных БА с гиперреактивностью бронхов была достоверно выше по сравнению с больными БА без гиперреактивности бронхов на аннзосмотические растворы. После ингаляции фуросемида отмечали улучшение бронхиальной проходимости, а по истечении 30 мин в среднем по группе обследованных наблюдали достоверное увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) и МОС₅₀ по сравнению с исходными значениями. Полученные результаты свидетельствуют об изменении катион-транспортной функции эритроцитов больных БА и о бронхолитическом и протективном (защитном) действии ингаляции фуросемида.

В исследованиях последних лет установлена важная роль ионов в регуляции бронхиальной проходимости. Ведущее значение в этом отводится ионам кальция [1]. Однако в последние годы большой интерес исследователей вызывают натрий и калий, принимающие участие в регуляции функций различных клеток, ответственных за развитие воспалительных изменений бронхов и легких. Показано, что контакт с аллергеном сенсibilизированных мышц дыхательных путей приводит к повышению поступления в них натрия [2]. При исследовании концентраций одновалентных катионов у больных бронхиальной астмой (БА) установлено повышение в эритроцитах содержания натрия [1, 3]. Однако механизмы увеличения концентрации натрия в клетках изучены недостаточно. Более глубокое изучение этой проблемы

позволит объяснить механизм формирования патологических изменений, характерных для БА, открыть новые перспективы в первичной и вторичной профилактике, прогнозировании течения и терапии заболевания.

В плане коррекции нарушений катион транспортной функции у больных БА привлекает внимание использование ингаляций фуросемида [4–6]. Основным механизмом мочегонного действия петлевых диуретиков является угнетение трансмембранного переноса ионов и воды в эпителии почечных канальцев [4, 7]. Поэтому вполне обоснован интерес к влиянию фуросемида на эпителий дыхательных путей, где происходит интенсивный обмен газов и жидкости, в который вовлечены многие транспортные механизмы, обеспечивающие как абсорбцию, так и

секрецию ионов [8]. Ингаляционное воздействие фуросемида изучено недостаточно, что затрудняет его использование в пульмонологической клинической практике.

Цель настоящей работы — исследовать состояние катион-транспортных систем эритроцитов у больных БА, связь катион транспортной функции и гиперреактивности бронхов и возможности коррекции гиперреактивности бронхов с помощью ингаляций фуросемида.

Материалы и методы

Обследовали 10 практически здоровых лиц и 25 больных аллергической БА легкой и средней тяжести течения. Среди здоровых было 8 женщин и 2 мужчин в возрасте от 20 до 30 лет (средний возраст $23,7 \pm 1,8$ года). Среди больных БА было 11 женщин и 14 мужчин в возрасте от 17 до 52 лет (средний возраст $33,1 \pm 2,9$ года). В фазе обострения заболевания проходили обследование 23 больных, в фазе ремиссии заболевания 2 больных. Больные БА проходили лечение и наблюдались в клинике госпитальной терапии им. акад. М.В.Черноруцкого (СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова).

Для получения эритроцитов из локтевой вены забирали (самотеком, натошак) 1 мл крови в пробирку с гепарином. После 10 мин центрифугирования при 500G плазму удаляли, а осадок эритроцитов четырежды промывали отмывочным раствором (96 мМ MgCl₂, 15 мМ ТРИС-HCl Ph = 7,2 и 1,8 мМ Ca(NO₃)₂). По 0,1 мл суспензии эритроцитов переносили в пробирки, содержащие по 1 мл одной из пяти исследованных инкубационных сред: раствора 5RbMg, 5RbMg и 0,2 мМ уабаина, 5RbMg и 0,5 мМ фуросемида, 5RbMg, 0,2 мМ уабаина и 0,5 мМ фуросемида. Все среды содержали 15 мМ ТРИС-HCl (pH = 7,2) и 1,8 мМ Ca(NO₃)₂. Исходная концентрация натрия и калия в них составляла 2,4 и 1,6 мкМ соответственно. Инкубацию эритроцитов проводили при температуре 37 °C в течение 30 мин. После этого эритроциты осаждали центрифугированием в течение 5 мин. В надосадочной жидкости определяли концентрацию натрия и калия, вышедшего из эритроцитов. Осадок эритроцитов подвергали четырехкратному отмыванию и лизировали в 1 мл дистиллированной воды. Концентрацию натрия, калия и рубидия в лизатах определяли после их разведения в 10 раз при анализе натрия, 100 раз для калия и без разведения для рубидия. Таким образом, определение скорости выхода калия и натрия и входа в эритроциты рубидия проводили одновременно на одних и тех же клетках.

Транспорт калия оценивали по скорости замещения калия рубидием (Kк). Компоненты, относящиеся к Na-K-наосу и Na-K-2Cl-котранспорту, определяли по величине снижения скорости выхода натрия под действием уабаина и фуросемида соответственно. Транспорт натрия через Na-K-наос и Na-K-2Cl-

котранспорт определяли по константе скорости выхода натрия в присутствии соответствующих ингибиторов (KNa).

Расчеты проводили по формулам:

$$\text{для калия} \quad K_K = \frac{[Rb^+]_{(i)} - [Rb^+]_{(o)}}{[K^+]_{(i)} \cdot t}$$

$$\text{для натрия} \quad K_{Na} = \frac{[Na^+]_{(e)}}{[Na^+]_{(i)} \cdot t},$$

где $[Rb^+]_{(i)}$ — концентрация рубидия в лизированных эритроцитах; $[Rb^+]_{(o)}$ — концентрация природного рубидия в контрольной пробе (она составляет обычно 1,3– 2,0 мкМ); $[K^+]_{(i)}$, $[Na^+]_{(i)}$ — концентрация калия (натрия) в лизате эритроцитов с учетом разведения; $[Na^+]_{(e)}$ — концентрация натрия в надосадочной жидкости после инкубации эритроцитов в RbMg среде; t — время от начала нагрузки эритроцитов рубидием до окончания указанной нагрузки, включая период инкубации и время, затраченное на центрифугирование и удаление надосадочной жидкости.

Определение концентрации ионов проводили пламенно-эмиссионным анализом на атомно-абсорбционном спектрофотометре *Perkin-Elmer AA 306* при эмиссионном режиме в воздушно-пропановом пламени [9].

Всем больным БА проводили исследование бронхиальной проходимости с помощью регистрации кривой "поток–объем" форсированного выдоха на приборе "Пневмоскрин" ("Эрих Егер", Германия) по стандартной методике, а также бронхопровокационные тесты с дистиллированной водой и гипертоническим раствором. Больным с положительными результатами провокационных тестов проводили ингаляцию 4 мл раствора фуросемида (60 мг) и измеряли бронхиальную проходимость до ингаляции, сразу после ингаляции и через 30 мин. После этого осуществляли повторную бронхопровокационную пробу.

Медикаментозное лечение отменяли за 1 день до исследования. Интервал между исследованиями бронхиальной реактивности и катион транспортной функцией не превышал 3 дней.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы *Statistica*.

Результаты

Как показывают данные на рис. 1, у больных БА содержание натрия в эритроцитах увеличено по сравнению со здоровыми лицами на 5–10 %. По содержанию калия существенных различий не выявили.

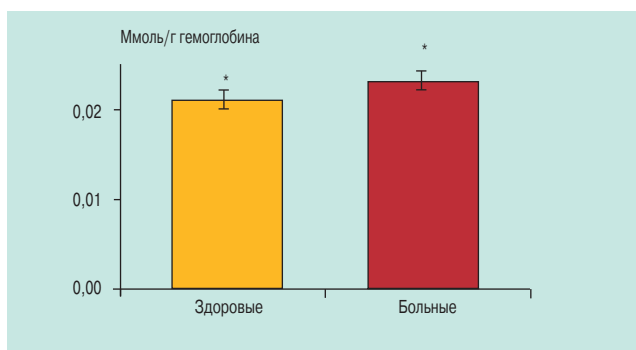


Рис. 1. Исходная концентрация натрия в эритроцитах больных БА и здоровых людей
Примечание: * — $p < 0,05$.

Активность Na-K-насоса в эритроцитах больных БА увеличена на 34–38 %, активность Na-K-2Cl-котранспорта также увеличена по сравнению с здоровыми лицами на 60–65 % (рис. 2). Таким образом, у больных БА выявили увеличение доли активного транспорта и котранспорта одновалентных катионов в их общем потоке через мембраны эритроцитов.

Анализ исходной обструкции дыхательных путей у больных БА показал, что в среднем по группе больных выраженность исходной обструкции дыхательных путей изменяется незначительно. У половины больных не было обструктивных нарушений, у 44 % больных были выявлены умеренные, и только у 8 % наблюдали значительные нарушения бронхиальной проходимости (табл. 1). Уровень гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов у обследованных больных БА был повышен (табл. 2).

Проведение бронхопровокационных тестов выявило гиперреактивность бронхов на дистиллированную воду у 11 больных и на гипертонический раствор NaCl (3,6 %) у 6 больных. Для того чтобы выяснить, существует ли связь между степенью гиперреактивности бронхов на провокации аннотосмотическими растворами и состоянием катион транспортирующих систем эритроцитов, мы разделили больных на две группы: группу с выраженной гиперреактивностью бронхов на ингаляции гипертонического раствора NaCl и дистиллированной воды и группу с

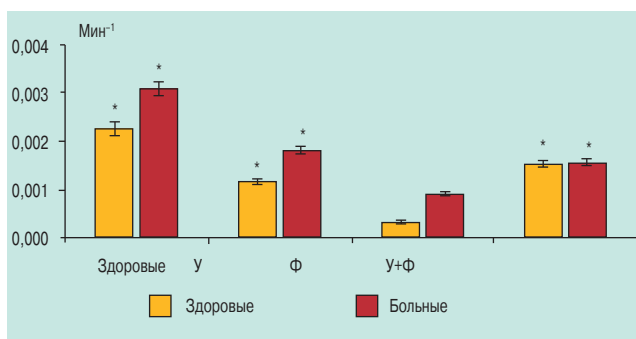


Рис. 2. Константы скорости выхода натрия у больных БА и здоровых людей

Примечание: У — убаин-чувствительный транспорт; Ф — фуросемид-чувствительный транспорт; У + Ф — убаин-фуросемид нечувствительный транспорт; * — $p < 0,05$.

Таблица 1
Частота нарушений бронхиальной проходимости у обследованных больных

Нарушения бронхиальной проходимости	Обследованные больные
Отсутствуют	0,48 (12)
Умеренные	0,44 (11)
Значительные	0,08 (2)
Всего	1,00 (25)

отсутствием гиперреактивности бронхов на аннотосмотические провокации.

Результаты показали, что активность Na-K-2Cl-котранспорта, у больных БА с гиперреактивностью бронхов была достоверно выше по сравнению с больными БА без гиперреактивности бронхов на неизотонические растворы (табл. 3). Эти результаты подтверждены наличием сильной прямой корреляционной связи между изменением объема форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ₁) после провокации и активностью Na-K-2Cl-котранспорта. Коэффициент корреляции составил $r = 0,76$, $p = 0,006$. Кроме того, была выявлена сильная связь между изменениями ОФВ₁ после провокации и пассивной проницаемостью для K и Na (значение коэффициентов корреляции $r = 0,66$, $p = 0,02$ и $r = 0,77$, $p = 0,006$ соответственно).

Больным с положительными бронхопровокационными пробами на неизотонические растворы проводили однократную ингаляцию фуросемида. Сразу же после ингаляции фуросемида отмечали улучшение бронхиальной проходимости, а по истечении 30 мин в среднем по группе обследованных наблюдали достоверное увеличение ОФВ₁ и МОС₅₀ по сравнению с исходными значениями (табл. 4), т. е. отмечали бронходилатационное действие ингаляции фуросемида.

Индивидуальный анализ показал, что у 9 больных БА после ингаляции фуросемида выявили снижение гиперреактивности дыхательных путей на дистиллированную воду, у одного больного не отметили изменений и у одного гиперреактивность бронхов увеличилась (рис. 3).

У 5 больных с первоначально значительной гиперреактивностью бронхов дыхательных путей на гипертонический раствор NaCl (3,6 %), после ингаляции фуросемида отмечали снижение гиперреактивности, у одного больного изменений не выявили (рис. 3).

Таблица 2
Чувствительность (ПД₂₀, мл) и реактивность (tg α) бронхов к дистиллированной воде и гипертоническому раствору (3,6 %) NaCl у больных БА (n = 25)

Вид провокации	Больные БА	
	ПД ₂₀	tg α
Дистиллированная вода	6,4 ± 4,9	0,33 ± 0,18
Гипертонический раствор	9,4 ± 4,8	0,3 ± 0,13

Таблица 3

Константа выхода калия ($\times 10^{-4} \text{ мин}^{-1}$) у больных БА с наличием и отсутствием гиперреактивности бронхов к ингаляциям гипертонического раствора (3,6 %) NaCl и дистиллированной воды

Вид транспорта, рассчитанный по константе выхода калия	Гипертонический раствор		Дистиллированная вода	
	ГР (+); n = 6	ГР (-); n = 11	ГР (+); n = 11	ГР (-); n = 9
Общий транспорт	5,4 ± 1,9	4,7 ± 1,1	4,9 ± 1,2	4,3 ± 1,3
Na-K-насос (уабаин-чувствительный)	5,2 ± 1,7	3,7 ± 1,4	4,7 ± 1,1	3,2 ± 1,2* (p = 0,01)
K-Na-2Cl-котранспорт (фуросемид-чувствительный)	3,6 ± 0,9	2,8 ± 0,5	3,6 ± 1,01	2,7 ± 0,6* (p = 0,02)
Остаточный транспорт (уабаин-фуросемид нечувствительный)	3,6 ± 1,2	2,5 ± 0,6* (p = 0,05)	2,9 ± 1,0	2,3 ± 0,8

Примечание: * — $p < 0,05$.

Таким образом, результаты исследования позволили сделать вывод о бронхолитическом и протективном (защитном) действии ингаляции фуросемида.

Обсуждение

Особенности транспорта катионов через клеточные мембраны при БА первоначально пытались изучать на полосках тканей дыхательных путей [10, 11]. Однако эти клетки оказались трудно доступными для изучения. Поэтому основное внимание исследователи сосредоточили на изучении транспорта ионов в клетках крови, в частности в эритроцитах [1, 3].

Эритроциты были выбраны нами в силу нескольких причин. Во-первых, несомненным достоинством эритроцитарной модели является простота мембранной организации эритроцита, что позволяет изучить свойства плазматической мембраны без помех, накладываемых внутриклеточными образованиями и органеллами. Во-вторых, эритроциты являются легко доступной и удобной моделью для исследования *in vitro*. Это связано с тем, что за счет гликолиза эритроциты могут существовать вне кровотока длительное время без значительного сдвига в системе транспорта. В-третьих, эритроциты являются адекватной моделью при изучении различных заболеваний полигенной природы [1].

Генетическая детерминированность БА (наследственная предрасположенность к гиперреактивности бронхов, данные исследования HLA-системы антигенов) позволяет высказывать предположение, что нарушения, обнаруженные на мембране эритроцита, могут быть отмечены в клетках других тканей, в частности в клетках дыхательных путей [1].

Как видно из полученных результатов, содержание натрия в эритроцитах больных БА увеличено на

10-15 %. Это согласуется с данными, которые получены рядом исследователей [1, 3]. Возможными причинами увеличения содержания внутриклеточного натрия принципиально могут быть: снижение активности Na-K-насоса, который ингибируется уабаином и в оптимальном режиме обеспечивает откачку 3 ионов натрия и поглощение двух ионов калия в ответ на гидролиз одной молекулы АТФ; снижение величины выходящих или увеличение значения входящих потоков натрия за счет Na-K-2Cl-котранспорта; увеличение пассивной мембранной проницаемости для Na⁺.

По нашим результатам активность Na-K-насоса в эритроцитах больных БА не только не уменьшена, но, напротив, увеличена на 34-38 %. Так как Na-K-насос резко активируется при увеличении содержания внутриклеточного натрия, можно предположить, что увеличение активного транспорта связано с приростом внутриклеточного натрия в эритроцитах больных БА. Активность Na-K-2Cl-котранспорта, по нашим данным, также увеличена по сравнению со здоровыми на 60-65 %. Следует отметить, что вклад этой системы в регуляцию [Na⁺]_i зависит от величины нетто-потока, т. е. от разностей скоростей между входящим и выходящим потоками, генерируемыми переносчиками. Однако известно, что при отсутствии патологических состояний нетто-поток Na⁺ в эритроцитах человека за счет функционирования Na-K-2Cl-котранспорта направлен из клетки [12, 13]. Таким образом, прирост Na в эритроцитах больных БА обусловлен, по-видимому, увеличением Na-K-2Cl-котранспорта за счет увеличения значений входящих потоков натрия.

Таблица 4
Изменения показателей бронхиальной проходимости (% от исходного значения) после ингаляции фуросемида в среднем по группе

	Сразу после ингаляции; n = 25	Через 0,5 ч; n = 25
ΔФЖЕЛ	1,6 ± 5,5	1,8 ± 4,4
ΔОФВ ₁	4,9 ± 9,4*	7,4 ± 7,7*
ΔМОС ₅₀	9,3 ± 16,3*	17,3 ± 17,9*

Примечание: * — $p < 0,05$.

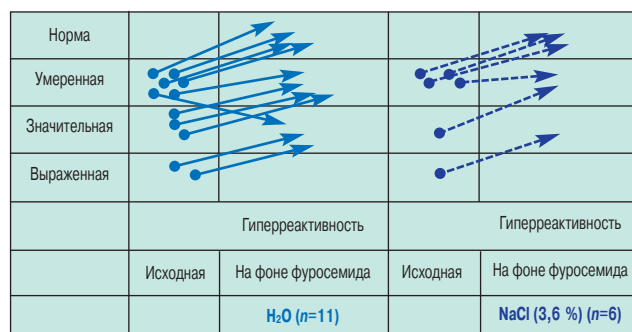


Рис. 3. Изменение реактивности бронхов после гипо- и гипертонических провокаций через 30 мин после ингаляции фуросемида по сравнению с исходными значениями

В настоящее время мы не можем ответить на вопрос, являются ли выявленные изменения транспортной функции клеточных мембран у больных аллергической БА наследственно детерминированными, либо они — следствие развития патологического процесса. В пользу первой возможности свидетельствует факт, что терапия воспалительного процесса стероидными гормонами не приводит к существенной коррекции катион-транспортных систем [1]. В настоящее время этот вопрос остается открытым.

Проведенные исследования показали, что гипертонический раствор NaCl вызывал бронхоконстрикторную реакцию у $1/3$ больных БА, а ингаляции дистиллированной воды — у $2/3$ больных БА, несмотря на то, что у половины пациентов отсутствовали явления обструкции дыхательных путей. Состояние гиперреактивности, при котором бронхи сокращаются слишком легко на неизотонические провокации, иногда рассматривается как неспецифическое. Однако в действительности неизотонические провокации действуют через высокоспецифичные механизмы. Гипертонический раствор NaCl является осмоллярным стимулом, провоцирующим повышение реактивности бронхов. Он действует как регидрант, увеличивая абсорбцию воды в просвете бронхов. При действии гиперосмоллярного раствора NaCl происходит изменение соотношения ионов в слизистой оболочке бронхов, повышается осмотическое давление, что стимулирует выход жидкости из капилляров в межклеточное пространство. Формируется отек слизистой оболочки, который считается одной из причин обструкции бронхов при гиперосмоллярной провокации у больных БА. Гипоосмоллярный стимул (ингаляция дистиллированной воды) действует непрямым путем, высвобождая биологически активные субстанции из секретирующих клеток, например, тучных клеток [14]. По-видимому, ключевым моментом в секреторном процессе служит открывание Ca^{2+} — селективных каналов.

Исследования катион-транспортной функции клеточных мембран показали, что активность Na-K-2Cl-котранспорта эритроцитов у больных БА с гиперреактивностью бронхов на неизотонические растворы была достоверно выше по сравнению с больными БА без гиперреактивности бронхов. Также была обнаружена сильная корреляция между изменением $ОФВ_1$ после провокации и активностью Na-K-2Cl-котранспорта. Как известно, Na-K-2Cl-котранспорт выполняет ключевую роль в регуляции трансцеллюлярного транспорта одновалентных катионов в клетках эпителия воздухопроводящих путей. Na-K-2Cl-котранспорт является основным путем трансэпителиального переноса хлора, который контролирует уровень слизи [12, 10, 8, 13].

В плане коррекции выявленных катион-транспортных нарушений мы применили однократный ингаляционный тест с фуросемидом. Предполагается, что фуросемид может оказывать воздействие на различные функции дыхательного эпителия. Прежде

всего, он влияет на ионный транспорт, ингибируя вход хлора через систему Na-K-2Cl-котранспорта в базолатеральной мембране. В результате этого снижается секреция натрия и хлора. Это, по-видимому, приводит к изменению катионных градиентов и осмоллярности эпителиальной жидкости, что в свою очередь может воздействовать на выброс медиаторов из клеток, находящихся в просвете дыхательных путей и оказывать протективное действие на бронхоконстрикцию [4, 8, 15, 14].

Интересно, однако, что ингибирование этого котранспорта в эпителии дыхательных путей наблюдали только тогда, когда препарат действовал на внутреннюю базолатеральную поверхность эпителиальных клеток. Однако *in vivo* аэрозольный фуросемид может попасть лишь к наружной слизистой поверхности эпителия, обращенной в просвет дыхательных путей. Эффективность его действия при ингаляционном введении объясняется, по-видимому, повышенной проницаемостью эпителия у больных БА, что позволяет лекарственному препарату достигать внутренней поверхности эпителиальной клетки [2]. Исследованиями показано, что фуросемид эффективен лишь при ингаляционном введении (не менее 40 мг), но не при пероральном или парентеральном введении.

Таким образом, можно заключить, что ингаляционное применение фуросемида дает выраженный бронхолитический и протективный эффект в отношении многих бронхоконстрикторов [4, 15, 6]. В частности, он связан с трансмембранным переносом ионов (в первую очередь, Na-K-2Cl-котранспортом) в эпителии дыхательных путей. Описанное действие создает, на наш взгляд, теоретические предпосылки для клинического применения ингаляций фуросемида.

Суммируя рассмотренные факты, можно сделать следующие выводы:

- 1) выявлены изменения катион-транспортной функции у больных БА — увеличение доли активного транспорта и котранспорта одновалентных катионов в их общем потоке через мембраны эритроцитов, увеличение содержания натрия в эритроцитах;
- 2) показано увеличение активности Na-K-2Cl-котранспорта у больных БА с гиперреактивностью бронхов по сравнению с больными БА без гиперреактивности бронхов на неизотонические растворы;
- 3) получено бронхолитическое и протективное (защитное) действие ингаляции фуросемида.

Литература

1. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. Фармакология и клиническое использование экстра ренального действия диуретиков. М.: Мед. книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА; 2000.
2. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф. Ингаляционное применение диуретиков — новое лечение бронхообструктивного синдрома. Клиническая фармакология и терапия. 2002; 11 (5): 57–64.

3. Веренинов А.А. и др. Применение пламенно-эмиссионного анализа для измерения потоков щелочных катионов через клеточную мембрану. Цитология 1982; 24 (1): 98–103.
4. Орлов С.Н., Баранова И.А., Покудин Н.И. и др. Транспорт одновалентных катионов и кальция в эритроцитах у больных бронхиальной астмой. Вестн. АМН СССР 1991; 3: 43–49.
5. Орлов С.Н., Баранова И.А., Чучалин А.Г. Внутриклеточные системы сигнализации и патологии легких. Транспорт ионов в клетках эпителия дыхательных путей. Пульмонология 1999; 1: 77–83.
6. Уразаев А.Х. Натрий-калий-хлорный котранспорт клеточной мембраны. Успехи физиол. наук 1998; 29 (2): 12–37.
7. Шклярова Б.С., Ватутин В.А., Прибылова Н.Н. и др. Опыт использования ингаляции фуросемидом в лечении больных бронхиальной астмой и хроническим бронхитом. В кн.: Человек и лекарство. М.: 1997.
8. Alton E., Kingsleigh-Smith D., Munkonge F. et al. Asthma prophylaxis agents alter the function of an airway epithelial chloride channel. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 1996; 14 (4): 380–387.
9. Boucher R.C. Human airway ion transport. Part 1. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150 (1): 271–281.
10. Boucher R.C. Human airway ion transport. Part 2. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150 (2): 581–593.
11. Nair A., Mungantiwar A., Kamal K., Safar M. Antiallergic potential of furosemide. Indian J. Exp. Biol. 1997; 35 (5): 466–469.
12. Pavord I.D., Dutt S., Carey O.Y. et al. Red blood cell sodium transport in asthma. Thorax 1990; 45 (10): 799.
13. Pendino J., Nannini L., Chapman K. et al. Effect of inhaled furosemide in acute asthma. J. Asthma 1998; 35 (1): 89–93.
14. Rusell M. John. Sodium-potassium-chloride cotransport. J. Physiol. Rev. 2000; 80 (1): 211–276.
15. Siffredi M., Mastropasqua B., Pelucchi A. et al. Effect of inhaled furosemide and cromolyn on bronchoconstriction induced by ultrasonically nebulized distilled water in asthmatic subjects. Ann. Allergy Asthma Immunol. 1997; 78: 238–243.

Поступила 22.12.05

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.248-085.254.1.032.23-07:616.155.1-092.18-07