

УДК 616.248

DOI: 10.14427/jipai.2020.2.34

Эктопические фоторецепторы при бронхиальной астме: возможная патогенетическая роль

В.Н. Минеев

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова

Ectopic photoreceptors in bronchial asthma: possible pathogenetic role

V.N. Mineev

I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Аннотация

В последние годы появились исследования патогенетической роли при бронхиальной астме так называемых эктопических нейросенсорных рецепторов (вкусовых рецепторов к горькому и сладкому вкусам, обонятельных рецепторов, которые экспрессированы вне их канонической локализации).

Рассматривается участие эктопических фоторецепторов - опсинов (опсина 3 и опсина 4) в регуляции тонуса гладких мышц бронхов (гладкомышечная фоторелаксация) и фоторелаксации в системе легочного кровообращения. Приводятся данные об экспрессии гена опсина 3 (OPN3) как на уровне мРНК, так и на уровне белка в бронхиальном эпителии и в иммунных клетках (альвеолярных макрофагах, Т- и В-клетках, дендритных клетках), что заставляет предполагать возможное участие этого гена в патогенезе бронхиальной астмы. При этом уровни транскриптов гена OPN3 оказались в 2,5 раза выше в образцах легочной ткани от больных бронхиальной астмой по сравнению с образцами легочной ткани "неастматиков". Выявлены полиморфизмы гена OPN3 (rs614251, HCV605574, HCV1292455) и их ассоциация с фенотипами бронхиальной астмы и бронхиальной гиперреактивностью.

Предполагается, что создаваемый научный базис, касающийся модуляции эктопическими опсинами патогенетических механизмов бронхиальной астмы, позволит разработать новый лечебный таргетный подход.

Ключевые слова

Эктопические рецепторы, фоторецепторы, опсин 3, опсин 4, бронхиальная астма, гладкая мускулатура бронхов.

Summary

Recently, several studies have been completed on the pathogenetic role in bronchial asthma of so-called ectopic neurosensory receptors (taste receptors to bitter and sweet tastes, olfactory receptors that are expressed outside their canonical localization).

The participation of ectopic photoreceptors - opsins (opsin 3 and opsin 4) in the regulation of the airway smooth muscles tone (photorelaxation of airway smooth muscles) and photorelaxation in the pulmonary circulation is considered. The expression of the opsin 3 gene (OPN3) at both mRNA and protein levels in bronchial epithelium and immune cells (alveolar macrophages, T and B cells, dendritic cells) is reported, suggesting possible involvement of this gene in the pathogenesis of bronchial asthma. The levels of transcripts of the OPN3 gene were 2.5 times higher in samples of pulmonary tissue from patients with bronchial asthma compared to samples of "non-asthmatic" pulmonary tissue.

Polymorphisms of the OPN3 gene (rs614251, HCV605574, HCV1292455) and their association with phenotypes of bronchial asthma and bronchial hyperreactivity have been identified.

It is assumed that the scientific basis being created, concerning the modulation by ectopic opsins of pathogenetic mechanisms of bronchial asthma, will allow to develop a new therapeutic target approach.

Keywords

Ectopic receptors, photoreceptors, opsin 3, opsin 4, bronchial asthma, airway smooth muscle.

“Луч света упал на Землю и все изменилось” (цит. по [1])

*Академик В.Л. Комаров
(русский, советский
ботаник и географ)*

Введение

Наш интерес, пульмонологов, аллергологов, астмологов в последние годы сместился в сторону совершенно нового направления исследований – исследований патогенетической роли при бронхиальной астме (БА) так называемых эктопических нейросенсорных рецепторов, которые экспрессированы вне их канонической локализации.

Так, постулирована роль в патогенезе бронхиальной астмы эктопических вкусовых рецепторов к горькому [2] и сладкому вкусам [3], обонятельных рецепторов [4] и получены первые результаты исследований эктопических (экстраоральных) рецепторов к горькому вкусу [5].

Наш интерес, в свою очередь, к эктопическим фоторецепторам при бронхиальной астме связан, во-первых, с теми первыми весьма интересными и важными, но единичными исследованиями, в которых выявлена роль экстраретинальных рецепторов к световому сигналу (фоторецепторов) в регуляции тонуса гладкой мускулатуры бронхов [6], модуляции иммунного ответа [7].

Во-вторых, родопсин в качестве рецептора квантов света (фоторецептор) относится к суперсемейству рецепторов, связанных с G-белками (Gt).

С G-белками также сопряжены и β -адренорецепторы (Gs), изучению которых при бронхиальной астме посвящено огромное множество исследований, включая наши собственные [8].

В качестве преамбулы к обзору приведем некоторые факты, свидетельствующие о нашем раннем интересе к обсуждаемой проблеме. Так, еще в 1992, нами у больных бронхиальной астмой была предпринята попытка оценить темновую адаптацию глаза, тесно связанную с активностью родопсина [9]. Подобная идея возникла на основе хорошо известного факта гомологии (аминокислотной последовательности) молекул β -адренорецептора и рецептора световых квантов родопсина. Темновая адаптация была определена в клинике глазных болезней СПбГМУ им.акад. И.П.Павлова (Устинов С.Н.) с помощью полуавтоматического светового адаптометра.

Как и предполагалось, при аллергическом варианте БА обнаружено наиболее выраженное снижение темновой адаптации, что могло

свидетельствовать о снижении активности родопсина. Весьма важным явился тот факт, что сопоставление темновой адаптации и реакции на β -адреноблокатор обзидан в модели гипотонического гемолиза обнаружило совпадение ответа обеих рецепторных систем. Тогда был сделан вывод [9] о том, что, по-видимому, эти изменения носят универсальный характер, отражающий общность сигнализации, сопряженной с G-белками.

Еще одна идея и первая попытка выявить возможность влияния видимого света на некоторые свойства эритроцитов, в частности на их агрегацию и адренореактивность, привела к неожиданным выводам [10]. Исследовали агрегацию эритроцитов с помощью разработанного нами ранее метода [11], где за методическую основу взята оценка скорости оседания эритроцитов, зависящая главным образом, как известно, от агрегации эритроцитов [12]. Данное исследование проводилось в специально разработанной нами камере, позволяющей изучить эритроцитарную агрегацию при отсутствии света и под воздействием различной интенсивности освещения (лампы накаливания 10 и 20 Вт), причем созданные условия исключали эффект нагревания. Применяли адреноагонист адреналин в конечной концентрации 1×10^{-4} М.

Наиболее важные выводы упомянутого исследования заключались в следующем. Во-первых, в условиях освещенности по сравнению с условиями полной темноты было выявлено [10] последовательное существенное нарастание агрегации по мере увеличения интенсивности освещения. Это было характерно как для здоровых лиц, так и для всех изучаемых групп больных бронхиальной астмой (аллергической, неаллергической, включая больных с гормонозависимым вариантом заболевания).

Этот феномен, выявленный впервые нами [10], вероятно, имеет определенное биологическое значение и ставит вопросы теоретического и прикладного характера не только о влиянии света на протекание жизненно важных процессов, но об адекватной регистрации их изменений в закрытой по отношению к видимому свету кровеносной и других системах организма.

Кроме этого, решение этих вопросов может быть весьма полезным для лечебного воздействия светом, учитывая, что вся эволюция человека происходила в условиях воздействия солнца, причем, несомненно, важна не только ультрафиолетовая часть спектра, но и видимая.

Определенное феноменологическое сходство (наличие хотя бы одного общего признака у изучаемых явлений) можно увидеть в явлении низкой агрегации эритроцитов в полной темноте и явлением сниженного термотаксиса сперматозоидов в темноте [13]. При этом необходимо отметить, что в сперматозоидах человека обнаружены как родопсин, так и G-белок [13].

Кстати, сперматозоиды явились той первой моделью [14], с помощью которой были выявлены такие эктопические нейросенсорные рецепторы, как обонятельные рецепторы, экспрессия которых определяет подвижность сперматозоидов человека и определяет их химическую коммуникацию с яйцеклеткой.

Второй важный вывод, который был сделан по результатам упомянутого исследования [10] – это особенности влияния видимого света на агрегацию эритроцитов, связанные с вариантом бронхиальной астмы. Так, выявлено парадоксальное влияние адреналина (торможение агрегации) в условиях отсутствия света только при аллергическом варианте заболевания. Подчеркнем, что при влиянии света эта парадоксальность исчезала [10].

Весьма интересным, хотя и не удивительным, как было отмечено в работе [9], было обнаружение сходного характера влияния адреналина у 2 обследованных больных с атопическим дерматитом.

Как бы мы ни были далеки от мысли, что кванты света меняют активность сигнальных систем, ответственных за адренозависимую агрегацию эритроцитов, приходится констатировать, что видимый свет, по-видимому, оказывает на этот процесс определенное влияние.

Опубликованные уже в XXI веке данные [15] позволяют считать влияние света на мембрану эритроцитов вполне возможным, хотя, по мнению авторов [4], о фоточувствительных сопряженных с G-белком в мембране эритроцитов в литературе сведений пока нет, но есть прямые указания на возможность существования светочувствительных опсинов в различных нефоторецептивных тканях.

Действительно, обнаружение опсинов в различных несветочувствительных клетках открыло возможность новых взглядов на молекулярные механизмы патогенеза целого ряда заболеваний на основе исследований функций эктопических опсинов.

Что касается собственно опсинов, то они, как было выше сказано, являются частью суперсемейства семиспиральных трансмембранных

рецепторов, связанных с G-белками, которое включает более, чем 1000 субтипов [16].

В активации опсинов светом участвует 11-цис-ретиналь (хромофор), повышающий чувствительность рецептора к квантам света.

Эктопические фоторецепторы (опсины) человека

Сигнальный каскадный путь, связанный с фотоактивацией, включает целый ряд звеньев, которые охватывают: активацию G-белка (трансдуцина, Gt) с заменой ГДФ на ГТФ на его α -субъединице (Gat), активацию комплексом Gat–ГТФ эффекторного белка цГМФ-фосфодиэстеразы, которая в свою очередь гидролизует цГМФ, за которым следует закрытие цГМФ-зависимых катионных каналов ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$), что влечет за собой гиперполяризацию плазматической мембраны (подробно сигнальный путь описан, в частности в [17]).

Хочется подчеркнуть, что в целом, проблема света, прежде всего солнечного, как важнейшего фактора эволюции [1] и современные представления об опсинах, их эволюции [18], революционное развитие оптогенетики [19] представляют огромный интерес как для исследователей в фундаментальных, так и прикладных науках. Для клиницистов появление данных об эктопической локализации опсинов как фотореактивных молекул стало заманчивым направлением, прежде всего для разработки новых лечебных подходов на основе возможной роли опсинов в патогенезе целого ряда заболеваний.

В таблице 1 представлены данные, известные к 2018 году и опубликованные в журнале “Frontiers in Physiology” [20], о локализации фоторецепторов (опсинов) в несенсорных тканях человека.

Из таблицы 1 хорошо видно, что наибольшее количество субтипов опсинов представлено в коже. Не случайным в этой связи является широкое, эффективное и безопасное использование фототерапии (или, как нередко называют, светолечение) различных кожных болезней, в частности, атопического дерматита, который упоминался нами выше.

С другой стороны, опсин 3 (энцефалопсин, панопсин) широко представлен у человека в целом ряде систем, включая сердечно-сосудистую, мочеполовую системы, кожу, а также иммунную и респираторную системы.

Рассмотрим известные к настоящему времени пока единичные данные об экспрессии и функционировании опсинов в респираторной

Таблица 1. Некоторые эктопические фоторецепторы (опсины) человека, экспрессированные вне их канонической локализации (модифицировано из [20])

Название (Синонимы)	Респира- торная система	Моче- половая система	Сердечно- сосудистая система	ЦНС	Иммунная система	Кожа	Жировая ткань
Opsin 1-S (Коротко-волновой)						+	
Opsin 1-LM (Длинно/средне-волновой)						+	
Opsin 2 (Родопсин)		+				+	
Opsin 3 (Энцефалопсин, панопсин)	+	+	+		+	+	
Opsin 4 (Меланопсин)		+	+	+			+
Opsin 5 (Нейропсин)		+		+		+	
RHN (retinal pig-ment epithelium- derived rhodopsin homolog) (Перопсин)						+	

системе, прежде всего, с точки зрения их участия в патогенезе бронхиальной астмы.

Так, имеются данные об экспрессии гена опсина 3 (OPN3) как на уровне мРНК, так и на уровне белка в бронхиальном эпителии и в иммунных клетках (альвеолярных макрофагах, Т- и В-клетках, дендритных клетках), что заставляет предполагать возможное участие этого гена в патогенезе бронхиальной астмы [7]. При этом можно было предположить, что при бронхиальной астме будут выявлены изменения функционирования гена OPN3 по сравнению со здоровыми лицами.

Действительно, уровни транскриптов гена OPN3 оказались в 2,5 раза выше в образцах легочной ткани от больных бронхиальной астмой по сравнению с образцами “нормальной” легочной ткани “неастматиков” [7].

Кроме этого, при иммуногистохимическом исследовании [7] выявлена также гиперэкспрессия белка опсина 3 в легочной ткани астматиков, что может быть связано с повышенной инфильтрацией легочной ткани клетками воспаления, экспрессирующими опсин 3.

Формально опсин 3 остается орфанным рецептором, для которого не найдены фармакологические агонисты и антагонисты [7]. Для выявления функциональных свойств опсина 3 как рецептора в экстраретинальной ткани был разработан экспериментальный подход с при-

менением малых интерферирующих РНК (siRNA) для специфического подавления экспрессии гена OPN3 в клетках линии Jurkat, используемых как модель для исследования сигнализации Т-клеток и обладающих способностью продуцировать интерлейкин 2 (IL-2) [7].

Было выявлено, что при применении siRNA в клетках линии Jurkat наблюдалось существенное снижение уровня экспрессии мРНК гена OPN3 на 70% по сравнению с контролем. При этом было отмечено выраженное ингибирование продукции IL-2 при стимуляции клеток линии Jurkat CD3/CD28-антителами [7].

По мнению авторов [7], опсин 3 может играть роль в поляризации Th-лимфоцитов. В этой связи уместно лишь упомянуть эффективность применения рекомбинантного интерлейкина-2 у больных детей с атопической бронхиальной астмой [21], а также у пациентов со стероидозависимой бронхиальной астмой [22], причем эффективность лечения авторы связывают с восстановлением баланса между Th1- и Th2-зависимым иммунным ответом.

Еще один интересный и важный аспект, касающийся гена OPN3, - это его полиморфизмы и их ассоциация с фенотипами бронхиальной астмы [7]. Так, полиморфизм rs614251 был ассоциирован с бронхиальной астмой и бронхиальной гиперреактивностью в популяции больных, обследованных в Дании, а также в популяции больных,

обследованных по программам многоцентровых исследований по генетике астмы (GAIN, 11 центров) в Европе, Австралии, США и др.

Кроме этого, в тех же популяциях больных была выявлена ассоциация бронхиальной астмы и бронхиальной гиперреактивности с еще двумя полиморфизмами: HCV605574 и HCV1292455 [7].

Обсуждая вероятную роль OPN3 в патогенезе бронхиальной астмы, стоит обратить также внимание на тот факт, что OPN3 участвует в регуляции циркадных ритмов [7]. Этот факт интересен с той точки зрения, что бронхиальная астма, как хорошо известно, имеет высокую зависимость от циркадных ритмов, что позволяет предположить возможное участие фоторецепторов в патогенезе этого заболевания. Имеются все основания считать, что это предположение верно, учитывая множество доказательств зависимости аллергических реакций, как клеточных, так и гуморальных от циркадных ритмов, в том числе при бронхиальной астме [23, 24, 25].

На связь опсинов и бронхиальной астмы может, в частности, указывать еще и тот факт, что при бронхиальной астме выявлен весьма низкий уровень витамина А [26], который в сетчатке глаза превращается в активный метаболит - светочувствительный хромофор ретиналь.

Рецепторы опсин 3 и опсин 4 в регуляции тонуса гладких мышц бронхов

Пожалуй, одно из наиболее доказательных исследований, свидетельствующих о возможном участии эктопических опсинов в патогенезе бронхиальной астмы и других бронхообструктивных заболеваний, - это недавнее исследование Peter D. Yim (2019) [6], в котором рассматривается участие эктопических рецепторов опсинов (опсина 3 и опсина 4) в регуляции тонуса гладких мышц бронхов или так называемая гладкомышечная фоторелаксация.

Отметим, что способность света вызывать релаксацию гладкой мускулатуры (фоторелаксация) выявлена в целом ряде гладкомышечных органов (уретральная, сосудистая ткань) [6]. Этот феномен, по-видимому, зависит от длины волны, по крайней мере, в двух волновых диапазонах (голубом и ультрафиолетовом спектрах) и осуществляется с помощью различных механизмов.

Так, предполагается, что ультрафиолетовое излучение осуществляет гладкомышечную релаксацию, усиливая высвобождение эндогенного оксида азота с помощью синтазы оксида азота (NO-синтазы).

С другой стороны, голубой свет с помощью активации рецептор опсина индуцирует релаксацию, активируя сигнальную систему, сопряженную с G-белком [6].

Фоторелаксация индуцируется как энцефалопсином (OPN3), так и меланопсином (OPN3). Это было впервые продемонстрировано Peter D. Yim и соавт. (2019) [6] на модели гладкой мускулатуры трахеи человека и мыши, а также у мышей на модели дистальных отделов бронхов. Авторы [6] выявили, что фоторелаксация гладкой мускулатуры бронхов человека является дозозависимой и максимальна при длине волны 430 нм (синий цвет видимого света).

Авторы [6] приводят ряд доказательств того, что именно опсиновый рецептор опосредует эффект фоторелаксации. Во-первых, длина волны, при которой вызывается эффект, ограничена полосой пропускания 405 нм, что совпадает с длиной волны при активации опсина 3.

Во-вторых, было показано [6], что наблюдается увеличение фоторелаксации при использовании ингибитора киназы β -адренорецептора, что указывало на участие сигнализации, связанной с G-белком. Как известно, киназа β -адренорецептора является ключевым звеном десенситизации этого рецептора.

На наш взгляд, подобные данные свидетельствуют еще раз об общности сигнализации, сопряженной с G-белками, с участием рецептора опсина и β -адренорецептора.

Отметим, кстати, что киназа β -адренорецептора опосредует десенситизацию рецептора опсина 4 на гладкой мускулатуре сосудов [27].

Peter D. Yim и соавт. (2019) [6] показали, что бронхиальная релаксация, вызываемая голубым светом, нарастает в присутствии 9-цис-ретинала (производное витамина А).

Обсуждая проблему эктопических фоторецепторов и бронхиальную астму, представляется интересным в этом контексте необычный факт, анализируемый в ряде статей, например в [28, 29] - структурный аналог витамина А - изотретиноин (ингибитор ретиноидного цикла), применяемый для лечения, в частности, розацеа, дерматита, может вызывать в качестве побочных явлений не только зрительные расстройства (снижение ночного зрения), но и тяжелое обострение бронхиальной астмы, в том числе атипической бронхиальной астмы [30, 31].

Несомненный интерес представляют данные о влиянии света (голубой части видимого спектра) на рецепторы опсин 3 и опсин 4, которые опосредуют фоторелаксацию в системе легочного

кровообращения (малом круге кровообращения) [32]. Речь идет об обнаружении сигнальных систем, включающих рецепторы *Opn3*, *Opn4*, а также сопряженную с G-белком рецепторную киназу 2 (*GRK2*) в легочных артериях крысы и в гладкомышечных клетках легочных артерий.

Свет вызывал релаксацию, зависимость от интенсивности света, легочных артерий, которые были до этого спазмированы введенным α -адреномиметиком фенилэфрином [32]. Максимальный эффект наблюдался при длине волны 400 и 460 нм (голубая часть видимого спектра). При этом фоторелаксация легочных артерий была ослаблена у нокаутированных *Opn4*^{-/-} мышей и далее снижена при подавлении экспрессии гена *Opn3* с помощью *shRNA* [32].

Кроме этого, авторы [32] показали, что ингибирование рецепторной киназы 2, сопряженной с G-белком (*GRK2*), предотвращало физиологическую десенситизацию и значительно усиливало ответ при повторном воздействии света.

Весьма важно, что синий свет [32] индуцировал выраженную релаксацию легочных артерий у крыс с хронической легочной гипертензией и снижал давление в легочной артерии в изолированных перфузируемых легких крыс, подвергнутых острой гипоксии.

Авторы [32] высказывают предположение, что фототерапия в сочетании с ингибированием рецепторной киназы 2 *GRK2* может предоставить в распоряжение врачей альтернативную лечебную стратегию при патологии, связанной с повышением давления в легочной артерии.

Данная проблема важна для больных бронхиальной астмой, у которых, как хорошо известно, нарушения кровообращения в первую очередь появляются в сосудистой системе малого круга кровообращения (повышение давления в легочной артерии).

Литература

1. Этингер Р. Н. Свет как важнейший фактор эволюции: Некоторые молекулярные аспекты. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 1997; 33(4,5): 556-569.
2. Минеев В.Н., Кузикова А.А., Нёма М.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу при бронхиальной астме. Медицинский академический журнал. 2017;17(2): 105-110. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ172105-110>.
3. Минеев В.Н., Брюханова П.В., Кокшарова Д.Е. Экстраоральные вкусовые рецепторы к сладкому вкусу в респираторной системе. Медицинский академический журнал, 2018, Том 18, № 1, С.27-33. DOI: <https://doi.org/10.17816/MAJ18127-33>.
4. Минеев В.Н. Эктопические обонятельные рецепторы в респираторной системе. Пульмонология. 2019;29(6):734-738. doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-6-734-738.

Обратим внимание на еще один аспект обсуждаемой проблемы – это влияние света (фототерапии) на нейтрофилы [33], которые, как известно, наряду с кожей, участвуют в формировании врожденного иммунитета, в том числе при бронхиальной астме.

Так, в работе [33] сделан обзор литературы по опубликованным 22 контролируемым исследованиям, в которых изучали роль фототерапии на нейтрофилы. Среди различных эффектов применения фототерапии при аутоиммунных, воспалительных заболеваниях на функциональные свойства нейтрофилов обнаружены, в частности, такие как усиление апоптоза полиморфонуклеарных клеток, уменьшение количества нейтрофилов в зоне воспаления, снижение концентрации *IL-1 β* , снижение продукции активных форм кислорода.

Кстати, сказать, что в упомянутой статье [33] эффект фототерапии на опухолевый рост (замедление) сопровождалось нейтрофилией.

Заключение

Завершая обзор, подчеркнем, что нами проанализированы лишь те исследования, в которых при бронхиальной астме изучено влияние только видимого света, хотя существует целый ряд исследований по изучению влияния ультрафиолетовой и инфракрасной части лучей солнечного спектра, однако этот анализ требует отдельного рассмотрения.

В заключение обзора зададимся вопросом, будет ли разработан лечебный таргетный подход при бронхиальной астме на основе модуляции патогенетических механизмов эктопическими опсинами? Думается, что, хотя научный базис для этого только начинает создаваться, есть все основания считать этот прогноз оптимистичным, учитывая успехи, в частности, в области дерматологии.

5. Минеев В.Н., Трофимов В.И., Нёма М.А., Кузикова А.А. Вкусовые рецепторы к горькому вкусу сыворотки крови при бронхиальной астме (гипотеза). Пульмонология. 2017; 27(5):567-572. doi.org/10.18093/0869-0189-2017-27-5-567-572.
6. Yim P.D., Gallos G., Perez-Zoghbi J.F. et al. Airway smooth muscle photorelaxation via opsin receptor activation. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2019;316(1):L82-L93. doi: 10.1152/ajplung.00135.2018.
7. White J.H., Chiano M., Wigglesworth M. et al. Identification of a novel asthma susceptibility gene on chromosome 1qter and its functional evaluation. Hum. Mol. Genet. 2008;17(13):1890-903. doi: 10.1093/hmg/ddn087.
8. Минеев В.Н. Концепция бронхиальной астмы как мембрано-рецепторной патологии. Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2005; (3):68-85.

9. Минеев В.Н., Лукашевская Н.Н., Булатова Н.Ю. и соавт. Новые подходы к изучению мембрано-рецепторного комплекса при бронхиальной астме. Пульмонология. Приложение. 3 Национальный Конгресс по болезням органов дыхания, СПб. 1992; (4): № 328.
10. Минеев В.Н., Нестерович И.И. Феномен влияния видимого света и адреналина на агрегацию эритроцитов у больных бронхиальной астмой. Аллергология. 2006; (3):13-16.
11. Минеев В.Н., Жихарев С.С., Карпов О.И., Яблонская В.Н. Особенности агрегации эритроцитов при различных формах бронхиальной астмы. Врачебное дело. 1989; (5):92-94.
12. Левтов В.А., Регирер С.А., Шадрин Н.Х. Реология крови. – М.: Медицина, 1982. – 272 с.
13. Pérez-Cerezales S., Boryshpolets S., Afanjar O. et al. Involvement of opsins in mammalian sperm thermotaxis. Sci. Rep. 2015;5:16146. doi: 10.1038/srep16146.
14. Spehr M., Gisselmann G., Poplawski A. et al. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. Science 2003;80:2054-2058.
15. Тимошенко Т.Е. О сходстве и различии сигнальных путей клеточного ответа эритроцитов на механический и световой стимулы. Международный научно-исследовательский журнал. 2014; № 2-1 (21): 65-67.
16. Terakita A. The opsins. Genome Biol. 2005;6(3):213. DOI:10.1186/gb-2005-6-3-213.
17. Kolesnikov A. V., Kisselev O. G., Kefalov V. J. Signaling by rod and cone photoreceptors: Opsin properties, G-protein assembly, and mechanisms of activation. In G Protein Signaling Mechanisms in the Retina (pp. 23-48). Springer New York. 2014. doi.org/10.1007/978-1-4939-1218-6_3.
18. Островский М.А. Родопсин: эволюция и сравнительная физиология Палеонтологический журнал. 2017. Т. 51. № 5. С. 103-113. DOI: 10.7868/S0031031X17050063.
19. Bregestovski P., Mukhtarov M. Optogenetics: perspectives in biomedical research (review). Sovremennye tehnologii v medicine 2016; 8(4): 212–221. doi.org/10.17691/stm2016.8.4.26.
20. Dalesio N.M., Barreto Ortiz S.F., Pluznick J.L., Berkowitz D.E. Olfactory, taste, and photo sensory receptors in non-sensory organs: It just makes sense. Front Physiol. 2018;9:1673. doi: 10.3389/fphys.2018.01673.
21. Эюбова А.А., Султанова Н.Г. Цитокиноterapia рекомбинантным интерлейкином-2 детей, больных atopической бронхиальной астмой. Астма. 2009; 10(1):8–11.
22. Никонорова Т.А., Петрова О.В., Мусалимова Г.Г. и соавт. Оценка эффективности применения рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) в комплексном лечении пациентов со стероидозависимой бронхиальной астмой. Вестник современной клинической медицины. 2009;2(1):20-26.
23. Paganelli R., Petrarca C., Di Gioacchino M. Biological clocks: their relevance to immune-allergic diseases. Clin. Mol. Allergy. 2018;16:1. doi: 10.1186/s12948-018-0080-0.
24. Waggoner S.N. Circadian Rhythms in Immunity. Curr. Allergy Asthma Rep. 2020;20(1):2. doi: 10.1007/s11882-020-0896-9.
25. Durrington H.J., Farrow S.N., Loudon A.S., Ray D.W. The circadian clock and asthma. Thorax. 2014;69(1):90-2. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203482.
26. Riccioni G., Barbara M., Bucciarelli T., Di Ilio C. et al. Antioxidant vitamin supplementation in asthma. Ann. Clin. Lab. Sci. 2007;37(1):96-101.
27. Sikka G., Hussmann G.P., Pandey D. et al. Melanopsin mediates light-dependent relaxation in blood vessels. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2014;111:17977-17982. doi:10.1073/pnas.1420258111.
28. Sieving P.A., Chaudhry P., Kondo M. et al. Inhibition of the visual cycle in vivo by 13-cis retinoic acid protects from light damage and provides a mechanism for night blindness in isotretinoin therapy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2001;98(4):1835-1840. DOI: 10.1073/pnas.041606498.
29. Zhao X., Pack W., Khan N.W., Wong K.Y. Prolonged inner retinal photoreception depends on the visual retinoid cycle. J Neurosci. 2016;36(15):4209-17. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2629-14.2016.
30. Kapur N., Hughes J.R., Rustin M.H. Exacerbation of asthma by isotretinoin. Br. J. Dermatol. 2000;142(2):388-389. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2000.03324.x.
31. Sabroe R.A., Staughton R.C.D., Bunker C.B. Drug points: bronchospasm induced by isotretinoin. BMJ. 1996;312: 886. doi:10.1136/bmj.312.7035.886.
32. Barreto Ortiz S., Hori D., Nomura Y. et al. Opsin 3 and 4 mediate light-induced pulmonary vasorelaxation that is potentiated by G protein-coupled receptor kinase 2 inhibition. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2018;314(1):L93-L106. doi: 10.1152/ajplung.00091.2017.
33. Morgan M.C., Rashid R.M. The effect of phototherapy on neutrophils. Int. Immunopharmacol. 2009;9(4):383-388. DOI: 10.1016/j.intimp.2009.02.001.

Сведения об авторах:

Минеев Валерий Николаевич - Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, кафедра госпитальной терапии им. акад. М.В. Чернуцкого. тел. 8-921-359-62-95. e-mail: vnminee@mail.ru.

Статья участвует в конкурсе публикаций 2019 г. в категории "Иммунопатология". Страница голосования: <https://vk.com/immunopathology>