

УДК 616.248:616-008.9

Н.М.Горячкина¹, С.Д.Чжоу², Ц.Ли², Е.А.Бородин³, Ю.М.Перельман¹**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В КОНДЕНСАТЕ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**¹Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания Сибирского отделения РАН, Благовещенск, Россия,²Отдел респираторной медицины второй госпитальной клиники Чунцинского медицинского университета, КНР³ГБОУ ВПО Амурская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, Благовещенск, Россия**РЕЗЮМЕ**

Проведено обследование 98 больных бронхиальной астмой и 10 практически здоровых добровольцев. Изучена динамика показателей оксидативного стресса в конденсате выдыхаемого воздуха и сыворотке крови в зависимости от степени тяжести заболевания и уровня контроля над ним. Установлено, что у больных бронхиальной астмой концентрация H_2O_2 в конденсате выдыхаемого воздуха значительно выше, чем в группе контроля, что тесно коррелирует с проходимость бронхов. По мере нарастания степени тяжести заболевания отмечается увеличение H_2O_2 , диеновых конъюгатов в конденсате выдыхаемого воздуха, а также малонового диальдегида в сыворотке крови. Вне зависимости от степени тяжести заболевания у пациентов по мере утраты контроля над бронхиальной астмой отмечается нарастание концентрации H_2O_2 в конденсате выдыхаемого воздуха и малонового диальдегида в сыворотке крови, а также снижение содержания эндогенного витамина Е.

Ключевые слова: бронхиальная астма, оксидативный стресс, конденсат выдыхаемого воздуха.

SUMMARY

N.M.Goryachkina, X.D.Zhou, Q.Li, E.A.Borodin, J.M.Perelman

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MEASURING OF OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN THE EXHALED BREATH CONDENSATE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

The examination of 98 patients with bronchial asthma and 10 practically healthy volunteers was done. The dynamics of oxidative stress parameters in the ex-

haled breath condensate and the blood serum in dependence on the severity degree of a disease and the level of asthma control was studied. It was established that patients with bronchial asthma had much higher concentration of H_2O_2 in the exhaled breath condensate than in the healthy persons, which closely correlates with the bronchi patency. Alongside with the growth of the disease severity degree, the increase of diene conjugates of H_2O_2 in the exhaled breath condensate as well as malonic dialdehyde in the blood serum was found out. Not depending on the severity degree as soon as the control over asthma was lost, patients had the growth of H_2O_2 concentration in the exhaled breath condensate and of malonic dialdehyde in the blood serum as well as the decrease of endogenous vitamin E.

Key words: bronchial asthma, oxidative stress, exhaled breath condensate.

В последние годы во всем мире, в том числе и в России, прогрессивно увеличивается число больных, страдающих бронхиальной астмой (БА). По оценкам специалистов, в 2000 г. распространенность БА в нашей стране составляла около 5 млн человек, а к 2008 г. увеличилась до 7 млн [3]. Диагностическими критериями и методами контроля астмы являются клинические и функциональные тесты. Однако симптомы не всегда точно могут отражать природу и степень воспалительного процесса, а связь между значениями функциональных тестов и маркерами воспаления может быть слабо выраженной [9]. Именно поэтому в течение последних лет возрос интерес к неинвазивной оценке воспаления дыхательных путей в дополнение к клиническому понятию контроля над астмой, в том числе и к исследованию конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ). В настоящее время разработано и валидизировано много потенциальных маркеров воспаления, участвующих в патогенезе БА [8]. Свободнорадикальное

окисление является важным патогенетическим компонентом данного заболевания [10]. Хорошо изучено значение показателей оксидативного стресса в развитии тяжелых форм БА [1], однако недостаточно сведений о значении данных показателей в диагностике легкой и среднетяжелой степени заболевания, а также в оценке уровня контроля над БА. Диагностическая ценность показателей оксидативного стресса в КВВ до конца не определена.

Источники активных форм кислорода в легких весьма многообразны. В настоящее время доказана роль эозинофилов в развитии оксидативного стресса в легких. Воздействие избыточного количества активных форм кислорода приводит к повреждению эпителия бронхов, что является одним из механизмов бронхиальной гиперреактивности, облигатного признака БА. Ранее нами была показана роль оксидативного стресса в формировании холодовой гиперреактивности дыхательных путей [2].

Целью настоящего исследования явилась оценка содержания показателей оксидативного стресса в КВВ и сыворотке крови у больных с различной степенью тяжести и уровнем контроля астмы, а также выявление взаимосвязей параметров оксидативного стресса с клиническими и функциональными показателями заболевания.

Материалы и методы исследования

В исследовании участвовали 10 практически здоровых добровольцев, которые не имели в анамнезе хронической патологии легких, аллергических заболеваний и не переносили вирусных инфекций в течение последних 2 месяцев, а также 98 больных БА, составивших две группы. В 1 группу вошли 66 пациентов с легким персистирующим течением астмы (средний возраст обследуемых $35,2 \pm 1,6$ лет, рост – $169,2 \pm 1,3$ см, вес – $73,5 \pm 2,0$ кг), во 2 группе находились 32 пациента со среднетяжелым течением заболевания (средний возраст обследуемых $38,4 \pm 2,1$ лет, рост – $167,5 \pm 1,5$ см, вес – $73,7 \pm 2,5$ кг). Различий между группами по антропометрическим данным не выявлено.

Исследование функции внешнего дыхания проводили с помощью аппарата «Флоускрин» (Erich Jaeger, Германия). Оценивали объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁), форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), ОФВ₁/ФЖЕЛ, максимальную скорость выдоха на уровне 50% ФЖЕЛ (МОС₅₀). Бронхопровокационный тест выполняли методом изокапнической гипервентиляции холодным воздухом (ИГХВ) путем вдыхания охлажденной до -20°C воздушной смеси, содержащей 5% CO₂, в течение 3 минут. Проба расценивалась как положительная при падении ОФВ₁ на 10% и более [5]. Бронходилатационный тест выполняли с помощью β-адреномиметика фенотерола (Беротек Н®) и холинолитика ипратропия бромидом (Атровент®).

Сбор КВВ проводили при помощи аппарата «ECoScreen II» (Erich Jaeger, Германия) стандартизованным методом в течение 20 минут. Сбор КВВ и сыворотки крови осуществлялся на 2-3 день поступления в стационар двукратно до и после пробы с холодным

воздухом. Собранные образцы КВВ и сыворотки крови до выполнения анализов хранились в морозильной камере при температуре -70°C не более 1 месяца.

Концентрацию пероксида водорода в КВВ определяли электрохимическим методом с помощью биоанализатора «БИО 3» (Практик НЦ, Зеленоград, Россия). В качестве сенсора использовали электроды на основе берлинской лазури. Диеновые конъюгаты, кетодиены и сопряженные триены в КВВ, а также диеновые конъюгаты в сыворотке крови оценивали спектрофотометрически в хлороформной фазе липидного экстракта. В крови определяли показатели продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и ферменты антиоксидантной защиты (АОЗ), рассчитывался показатель ПОЛ/АОЗ. Концентрацию малонового диальдегида измеряли в сыворотке крови по цветной реакции с тиобарбитуровой кислотой. Количество гидроперекисей липидов оценивали на основе их способности окислять ионы Fe²⁺ с последующей реакцией на Fe³⁺ с тиоцианатом аммония. Содержание витамина Е определяли в липидных экстрактах по цветной реакции с дипиридиллом и FeCl₃. Определение церулоплазмينا осуществлялось колориметрически по окислению р-фенилендиамина при участии церулоплазмينا.

Статистический анализ полученных данных выполнялся при помощи стандартных методов вариационной статистики. Уровень значимости различий определяли посредством парного и непарного критериев Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Значимость результатов корреляционного анализа определяли по критерию Фишера. На проведение обследования получено информированное согласие пациентов.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ параметров функции внешнего дыхания больных БА с легким и среднетяжелым течением заболевания и практически здоровых добровольцев продемонстрировал статистически значимые различия показателей в исследуемых группах (табл. 1).

Показатели функции внешнего дыхания у пациентов 1 и 2 группы статистически значимо были более низкими по сравнению с параметрами практически здоровых людей. Больные со среднетяжелым течением заболевания имели более низкие значения показателей бронхиальной проходимости по сравнению с 1 группой. При проведении пробы ИГХВ бронхоконстрикторная реакция, позволяющая оценить провокационную пробу как положительную, зафиксирована у 20 (63%) пациентов, отрицательная проба ИГХВ отмечена у 12 (37%) больных БА со среднетяжелым течением заболевания. У 31 (47%) пациентов с легким персистирующим течением заболевания проба расценена как положительная, у 35 (53%) – как отрицательная. Падение ОФВ₁ на ингаляцию холодным воздухом как в первой, так и во второй группе статистически значимо превышало данный показатель в группе здоровых лиц (табл. 1). Оценивая реакцию дыхательных путей на ингаляцию β₂-адреномиметика и холинолитика можно отметить, что у больных обеих

групп бронхолитические пробы расценены как положительные, при этом значения показателей у больных БА средней степени тяжести статистически достоверно превышали параметры, установленные у пациентов с легким течением астмы.

Нами установлено, что концентрация пероксида водорода в КВВ в изучаемых группах больных БА значительно превышала аналогичный показатель в группе

здоровых лиц (табл. 2). При этом выявлена тенденция к наличию повышенной концентрации базового уровня H_2O_2 в КВВ у пациентов 2 группы по сравнению с 1 группой ($1,11 \pm 0,06$ и $0,96 \pm 0,05$ нмоль/мл, соответственно, $p > 0,05$). Концентрация диеновых конъюгатов у пациентов со среднетяжелым течением заболевания достоверно превышала данный показатель в группе здоровых добровольцев.

Таблица 1

Сравнительная характеристика показателей вентиляционной функции легких ($M \pm m$)

Показатели	1 группа	2 группа	Здоровые	P_{1-2}
ФЖЕЛ, % долж.	$108,9 \pm 1,6$	$101,2 \pm 3,1$	$103,1 \pm 3,6$	$< 0,05$
ОФВ ₁ , % долж.	$97,5 \pm 1,6$	$85,5 \pm 3,3^{**}$	$103,7 \pm 4,3$	$< 0,001$
ИТ, %	$90,5 \pm 1,4^{***}$	$83,9 \pm 2,2^{***}$	$102,9 \pm 3,2$	$< 0,01$
ПОС, % долж.	$105,2 \pm 2,8$	$89,7 \pm 3,5$	$103,5 \pm 6,6$	$< 0,001$
МОС ₅₀ , % долж.	$71,3 \pm 3,0^{**}$	$56,3 \pm 3,8^{***}$	$101,5 \pm 9,1$	$< 0,01$
МОС ₇₅ , % долж.	$64,5 \pm 3,2^{**}$	$49,1 \pm 3,3^{***}$	$99,2 \pm 11,7$	$< 0,01$
МОС ₂₅ , % долж.	$70,2 \pm 4,5^{**}$	$55,8 \pm 3,9^{***}$	$102,9 \pm 9,9$	$< 0,05$
Δ ОФВ ₁ ХВ, %	$-9,1 \pm 1,3^*$	$-13,7 \pm 2,5^{**}$	$-2,9 \pm 2,8$	$> 0,05$
Δ ОФВ ₁ Б, %	$9,1 \pm 1,2$	$16,8 \pm 3,1$	-	$< 0,01$
Δ ОФВ ₁ А, %	$7,2 \pm 0,8$	$15,8 \pm 3,2$	-	$< 0,01$

Примечание: Δ ОФВ₁ХВ – изменение ОФВ₁ после пробы с холодным воздухом; Δ ОФВ₁Б – изменение ОФВ₁ после пробы с беротеком; Δ ОФВ₁А – изменение ОФВ₁ после пробы с атронтентом; p_{1-2} – уровень значимости различий между 1 и 2 группами; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ – уровень значимости различий в сравнении с группой здоровых лиц.

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей оксидативного стресса в КВВ ($M \pm m$)

Показатели	1 группа	2 группа	Здоровые	P_{1-2}
H_2O_2 , нмоль/мл	$0,96 \pm 0,05^*$	$1,11 \pm 0,06^{**}$	$0,75 \pm 0,09$	$> 0,05$
Общие липиды, $E_{220/мл}$	$0,54 \pm 0,02$	$0,56 \pm 0,02^*$	$0,50 \pm 0,02$	$> 0,05$
Диеновые конъюгаты, $E_{233/мл}$	$0,45 \pm 0,02$	$0,47 \pm 0,02^*$	$0,41 \pm 0,02$	$> 0,05$
Кетодиены и сопряженные триены, $E_{278/мл}$	$0,09 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,009$	$0,08 \pm 0,007$	$> 0,05$
Индекс окисления первичных продуктов ПОЛ, е.и.о.	$0,83 \pm 0,01$	$0,84 \pm 0,01$	$0,83 \pm 0,03$	$> 0,05$
Индекс окисления вторичных продуктов ПОЛ, е.и.о.	$0,17 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,009$	$0,16 \pm 0,01$	$> 0,05$

Примечание: p_{1-2} – уровень значимости различий между 1 и 2 группами; * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$ – уровень значимости различий в сравнении с группой здоровых лиц.

Нами установлена обратная корреляционная связь между концентрацией базового уровня H_2O_2 и спирографическими показателями проходимости бронхов у пациентов с легким персистирующим течением заболевания, а именно ОФВ₁ ($r = -0,36$; $p < 0,05$) и МОС₅₀ ($r = -0,54$; $p < 0,001$). По мере нарастания степени тяжести БА данные корреляционные связи были утрачены, однако при этом обнаружена прямая корреляционная связь между уровнем эозинофилов сыворотки крови и базовой концентрацией H_2O_2 в КВВ ($r = 0,40$; $p < 0,05$).

При анализе показателей оксидативного стресса в сыворотке крови выявлена тенденция к увеличению средних значений концентрации малонового диальдегида в группе пациентов со среднетяжелым течением заболевания и статистически значимое его отличие относительно группы здоровых лиц. Содержание витамина Е у больных астмой было снижено как в 1, так и

во 2 группе. Увеличение показателя соотношения ПОЛ/АОЗ наблюдалось у пациентов 2 группы в сравнении со здоровыми лицами, что свидетельствует о дисбалансе системы ПОЛ/АОЗ в сторону преобладания продуктов ПОЛ и относительном дефиците антиоксиданта у больных со среднетяжелым течением заболевания (табл. 3). При корреляционном анализе у больных БА установлена прямая связь между ОФВ₁ и содержанием церулоплазмينا в сыворотке крови ($r = 0,50$; $p < 0,05$).

После пробы ИГХВ у пациентов повторно производился забор КВВ и венозной крови. После холодовой бронхопровокации уровень пероксида водорода с высокой степенью достоверности увеличился как в группе 1, так и во 2 группе и составил, соответственно, $1,17 \pm 0,07$ и $1,43 \pm 0,08$ нмоль/мл ($p < 0,001$).

Таблица 3

Сравнительная характеристика показателей оксидативного стресса в сыворотке крови (M±m)

Показатели	1 группа	2 группа	Здоровые	p ₁₋₂
ДК, нмоль/мл	17,45±1,41	22,75±3,57	18,21±2,31	>0,05
ГЛ, нмоль/мл	11,24±3,33	13,99±3,3	12,43±2,19	>0,05
МДА, нмоль/мл	7,15±0,4	8,2±0,41*	6,79±0,52	>0,05
Вит. Е, мкг/мл	22,41±1,62*	26,07±2,36*	38,06±5,15	>0,05
ЦП, мкг/мл	25,79±2,03	25,74±2,56	33,79±3,88	>0,05
ДК+ГЛ+МДА / Вит. Е+ЦП, усл. ед.	0,77±0,11	0,86±0,12*	0,58±0,03	>0,05

Примечание: ДК – диеновые конъюгаты, ГЛ – гидроперекиси липидов, МДА – малоновый диальдегид, Вит. Е – витамин Е, ЦП – церулоплазмин; p₁₋₂ – уровень значимости различий между 1 и 2 группами; * – p<0,05 – уровень значимости различий в сравнении с группой здоровых лиц.

Диеновые конъюгаты также отреагировали на холодовое воздействие приростом показателей (рис.): в 1 группе до 0,50±0,02 E₂₃₃/мл (p<0,001), во 2 группе до 0,52±0,02 E₂₃₃/мл (p<0,01). Что касается кетодиенов и сопряженных триенов, то отмечалась лишь тенденция к увеличению этих показателей после пробы ИГХВ как в 1, так и во 2 группах. В группе пациентов со среднетяжелым течением заболевания установлена прямая корреляционная связь между концентрацией H₂O₂ после пробы с холодным воздухом и выраженностью холодового бронхоспазма (r=0,51; p<0,05).

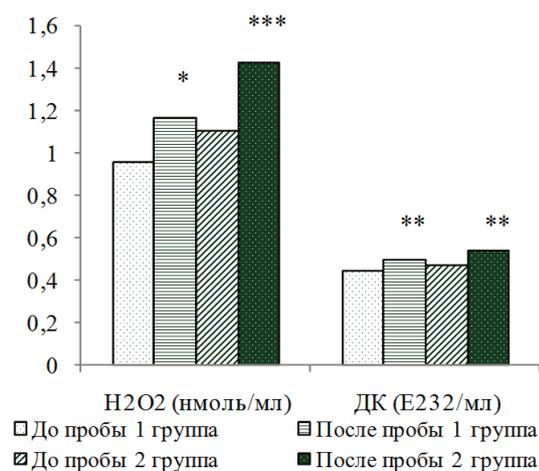


Рис. Динамика показателей оксидативного стресса в КВВ после пробы ИГХВ.

Примечание: ДК – диеновые конъюгаты; * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 – уровень статистической значимости различий показателей до и после пробы ИГХВ в группах больных БА.

В дальнейшем все больные БА вне зависимости от степени тяжести заболевания были разделены на две группы. В первую группу вошли 78 пациентов с неконтролируемой астмой (средний возраст обследуемых 37,7±1,4 лет, рост – 167,2±1,1 см, вес – 74,1±1,9 кг), во 2 группу включены 20 больных с частично контролируемой и контролируемой БА (средний возраст обследуемых 34,2±1,4 лет, рост – 170,5±1,5 см, вес – 74,1±1,9 кг). Различий между группами по антропометрическим данным не выявлено.

Установлено, что у пациентов с неконтролируемым течением заболевания концентрация H₂O₂ в КВВ была значительно выше данного показателя у пациентов с частично контролируемой БА и группой здоровых лиц, а именно: 1,08±0,04, 0,91±0,06 и 0,75±0,09 нмоль/мл, соответственно (p<0,05). Значимых различий показателей оксидативного стресса в сыворотке крови у больных БА с разным уровнем контроля не установлено. Однако выявлена более высокая концентрация малонового диальдегида и низкое содержание витамина Е у пациентов с неконтролируемым течением заболевания относительно группы здоровых, а именно: 8,1±0,35 и 6,79±0,52 моль/мл, соответственно (p<0,05) и 25,30±1,98 и 38,06±5,15 мкг/мл, соответственно (p<0,05). У пациентов 1 группы наблюдалось увеличение показателя ПОЛ/АОЗ в сравнении со здоровыми лицами (0,79±0,1 и 0,58±0,03 усл. ед., соответственно, p<0,05), что свидетельствует об относительном дефиците антиоксиданта у больных с неконтролируемым течением заболевания.

В результате действия свободных радикалов окислению подвержены все молекулы, но наибольшую опасность представляет окисление нуклеиновых кислот, ферментов и ненасыщенных липидов – процессы ПОЛ. Активация ПОЛ приводит к повышению жесткости мембранных фосфолипидов, снижению их текучести, нарушению межклеточных контактов и запуску ранней фазы апоптоза клеточно-тканевых структур бронхолегочной системы [6]. В процессе аллергической реакции при взаимодействии тучной клетки с антигеном происходит выброс биологически активных веществ, в том числе и фактора хемотаксиса. Последний вызывает возбуждение нейтрофилов и эозинофилов, которые начинают усиленно генерировать активные формы кислорода (АФК) [7], что, в свою очередь, приводит к выбросу тучными клетками гистамина, усиливает свободнорадикальное окисление арахидоновой кислоты, т.е. вызывает усиление ПОЛ в нейтрофилах и эозинофилах. Продуктами метаболизма данного процесса являются такие сильные бронхоконстрикторы, как лейкотриены. Секретция биологически активных веществ тучными клетками может повышаться в результате как непосредственного воздействия продуктов ПОЛ, так и развивающегося

адренергического дисбаланса, возникающего вследствие влияния продуктов ПОЛ на клеточные мембраны, что может вызвать снижение чувствительности адренорецепторов [4]. Вследствие повышенной секреции биологически активных веществ, происходит хемотаксис нейтрофилов, эозинофилов и альвеолярных макрофагов, которые в условиях повышенного содержания свободных радикалов усиливают секрецию лизосомных протеолитических ферментов, повреждающих альвеолярно-капиллярную мембрану. Повышенное содержание в очаге воспаления эозинофилов является защитной реакцией, поскольку лишь эти клетки располагают значительным запасом арилсульфатазы – фермента, инактивирующего медиаторы воспаления липидной природы. Однако эозинофилы также индуцируют образование АФК. У больных БА эозинофилы являются активированными, т.е. качественно отличаются от обычных эозинофилов. Они характеризуются высокой интенсивностью различных видов обмена, в том числе и повышенной генерацией АФК [7]. Таким образом, у больных астмой АФК инициируют процессы ПОЛ, продукты которого стимулируют выброс биологически активных веществ из тучных клеток, в том числе и хемотаксического фактора, возбуждающего нейтрофилы и эозинофилы, вследствие чего они вновь усиленно генерируют АФК.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных БА имеет место высокий уровень оксидативного стресса, что проявляется повышенной концентрацией пероксида водорода в КВВ. Повышенная концентрация диеновых конъюгатов в КВВ, а также высокие значения малонового диальдегида и низкие показатели витамина Е в сыворотке крови у больных со среднетяжелым течением заболевания указывают на высокую степень активности воспаления в дыхательных путях. Утрата контроля над заболеванием сопровождается нарастанием концентрации малонового диальдегида и снижением содержания витамина Е в сыворотке крови. Реакция бронхов на ингаляцию холодным воздухом сопровождается стимуляцией процессов ПОЛ, что проявляется повышением концентрации H_2O_2 и диеновых конъюгатов после холодной бронхопровокационной пробы.

Выводы

1. У больных БА отмечается повышенная концентрация пероксида водорода в конденсате выдыхаемого воздуха по сравнению со здоровыми людьми. При этом имеется обратная корреляционная связь между концентрацией H_2O_2 и проходимость бронхов у пациен-

тов с легким персистирующим течением заболевания.

2. У пациентов с неконтролируемой БА концентрация H_2O_2 в конденсате выдыхаемого воздуха и малонового диальдегида в сыворотке крови значительно выше, а содержание эндогенного витамина Е ниже относительно группы здоровых лиц.

3. Холодовое воздействие влияет на активность процессов перекисного окисления липидов, увеличивая концентрацию пероксида водорода и диеновых конъюгатов в конденсате выдыхаемого воздуха.

Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант №10-04-91160).

ЛИТЕРАТУРА

1. Беднякова А.В. Клинико-диагностическое значение исследования оксидативного стресса, урикемии и цитокинового статуса при бронхиальной астме: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2011. 25 с.
2. Горячкина Н.М., Чжоу С.Д., Ли Ц. Значение показателей оксидативного стресса у больных бронхиальной астмой с холодовой гиперреактивностью дыхательных путей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып. 38. С.12–15.
3. Клинические рекомендации. Бронхиальная астма / под ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. 224 с.
4. Минеев В.Н., Нестерович И.И., Федосеев Г.Б. Выявление нарушений в адренергической и гистаминергической системах на доклиническом этапе при атопической бронхиальной астме // Клиническая медицина. 2003. №12. С.47–51.
5. Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Колосов В.П. Гиперреактивность дыхательных путей. Владивосток: Дальнаука, 2011. 203 с.
6. Иммунология апоптоза и некроза / С.Я.Проскуряков [и др.] // Биохимия. 2005. Т.70, №12. С.1593–1605.
7. Oxidant stress in asthma / R.Dworski [et al.] // Thorax. 2000. Vol.55. Suppl.2. P.51–53.
8. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions / I.Horvath [et al.] // Eur. Respir. J. 2005. Vol.26. P.523–548.
9. Control of mild to moderate asthma over 1-year with combination of salmeterol and fluticasone propionate / B.Lumback [et al.] // Respir. Med. 2007. Vol.100. P.2–10.
10. Reddy P.H. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in asthma: implications for mitochondria-targeted antioxidant therapeutics // Pharmaceuticals. 2011. Vol.4. №3. P.429–456.

Поступила 08.11.2011

*Нелли Михайловна Горячкина, аспирант,
675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22;
Nelli M. Goryachkina,
22 Kalinina Str., Blagoveshensk, 675000;
E-mail: cfpd@amur.ru*