

УДК 616.248-092:612.235:542.943.8

## ОСОБЕННОСТИ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ РАЗНЫХ ВАРИАНТАХ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ

Е.Л.Лазуткина<sup>1</sup>, Л.М.Музыченко<sup>2</sup>, Ю.С.Ландышев<sup>1</sup>, Д.Д.Цырендоржиев<sup>3</sup>, Л.Л.Лазаренко<sup>4</sup><sup>1</sup>Амурская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95<sup>2</sup>НИИ молекулярной биологии и биофизики Сибирского отделения РАН, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2<sup>3</sup>НИИ клинической иммунологии Сибирского отделения РАН, 630091, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14<sup>4</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Министерства здравоохранения РФ, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

## РЕЗЮМЕ

Изучены особенности про- и антиоксидантного статуса сыворотки крови 92 больных бронхиальной астмой при разных вариантах сенсibilизации. В результате проведенного исследования установлено повышение прооксидантной активности на фоне снижения антиоксидантной активности сыворотки крови больных бронхиальной астмой, при этом степень выраженности изменений отличалась в зависимости от варианта сенсibilизации. Показано, что повышение прооксидантной активности сыворотки крови больных бронхиальной астмой сопровождается увеличением концентрации малонового диальдегида, а снижение антиоксидантной активности – уменьшением содержания жирорастворимого антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола (статистически достоверным при грибковой и поливалентной сенсibilизации). Минимальный рост коэффициента соотношения прооксидантной и антиоксидантной активности сыворотки крови в сравнении со здоровыми донорами был выявлен у больных бронхиальной астмой с сенсibilизацией бытовыми аллергенами (в 2 раза,  $p < 0,01$ ), а максимальный – у пациентов с грибковой и поливалентной сенсibilизацией (соответственно, в 6,3 и 6,5 раза,  $p < 0,001$ ). Наиболее выраженный окислительный стресс, судя по изменению коэффициента соотношения прооксидантной и антиоксидантной активности сыворотки крови, был установлен у больных бронхиальной астмой с микогенной и поливалентной сенсibilизацией, а наименьший – при бытовой и пылевой аллергии, что соответственно определяет тяжесть течения болезни.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, сенсibilизация, окислительный стресс, антиоксиданты.

## SUMMARY

## PECULIARITIES OF PRO- AND ANTIOXIDANT STATUS OF BLOOD SERUM IN BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS WITH VARIED SENSITIZATION

E.L.Lazutkina<sup>1</sup>, L.M.Muzychenko<sup>2</sup>, Yu.S.Landyshchev<sup>1</sup>, D.D.Tsyrendorzhiev<sup>3</sup>, L.L.Lazarenko<sup>4</sup><sup>1</sup>Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation<sup>2</sup>Research Institute of Molecular Biology and Biophysics*of Siberian Branch RAMS, 2 Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation*<sup>3</sup>Research Institute of Clinical Immunology of Siberian Branch RAMS, 14 Yadrintsevskaya Str., Novosibirsk, 630091, Russian Federation<sup>4</sup>Northwest State Medical University named after I.I.Mechnikov, 41 Kirochnaya Str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

The paper deals with the research of peculiarities of pro- and antioxidant status of blood serum in 92 bronchial asthma patients with varied sensitization. The research shows that the increase in prooxidant activity of asthma patients blood serum occurs against the background of decrease in its antioxidant activity; salience of both processes varies in correlation with the sensitization variant. As it has been found out, prooxidant activity increase in asthma patients blood serum is accompanied by the rise of malone dialdehyde content, while the decrease in antioxidant activity is accompanied by the fall of the  $\alpha$ -tocoferol – a fat-dissolved antioxidant (obvious with fungi- and polyvalent sensitization). Minimal growth of ratio coefficient of prooxidant and antioxidant activity of blood serum in comparison with healthy donors was found in patients with bronchial asthma with sensitization by domestic allergens (in 2 times,  $p < 0.01$ ), and the maximal growth was in patients with fungi- and polyvalent sensitization (in 6.3 and 6.5 times, respectively,  $p < 0.01$ ). Judging by the change in the coefficient of prooxidant-antioxidant activity proportion in blood serum, the strongest oxidation stress occurred among asthma patients with mycogenic and polyvalent sensitization, whereas the weakest one was observed in asthma patients with allergies both to house dust and to pollens. The degree of oxidation stress determines the severity of the disease course.

*Key words:* asthma, sensitization, oxidative stress, antioxidants.

Согласно современным представлениям, реакции свободнорадикального окисления являются важным и необходимым звеном метаболических и физиологических процессов организма, нарушение регуляции которого является универсальным механизмом повреждения, лежащим в основе патогенеза различных заболеваний. В норме в системе «оксиданты-антиоксиданты» сохраняется динамическое равновесие, а нару-

шение этого баланса в сторону оксидантов в результате гиперпродукции свободных радикалов и недостаточности антиоксидантной системы защиты приводит к развитию так называемого оксидативного стресса [5].

Многочисленные клинические и экспериментальные данные свидетельствуют, что оксидативный стресс играет ключевую роль в патогенезе бронхиальной астмы (БА) [11, 13, 14] и детерминирует ее развитие и прогрессирование тяжести течения [1, 3, 12]. В то же время известно, что тяжесть течения астмы зависит от варианта сенсibilизации [7, 8]. Несмотря на то, что наличие оксидативного стресса при БА показано в многочисленных исследованиях, остается до конца не изученным вопрос о характере и направленности изменения баланса «оксиданты-антиоксиданты» при разных вариантах сенсibilизации у данной категории больных.

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей про- и антиоксидантного статуса сыворотки крови больных БА при разных вариантах сенсibilизации.

### Материалы и методы исследования

Всего обследовано 74 больных БА в возрасте от 24 до 58 лет. Пациенты проходили курс обследования и лечения в Амурской областной клинической больнице (г. Благовещенск) и в клинике Научного центра клинической и экспериментальной медицины СО РАМН (г. Новосибирск).

Диагноз астмы ставился согласно Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) и GINA (1992, 2002, 2007) с учетом типичной клинической картины заболевания, данных аллергологического анамнеза, наследственной предрасположенности, результатов клинических, функциональных и аллергологических методов исследования. При поступлении в стационар больным проводилось комплексное обследование с применением клинических, рентгенологических, функциональных и лабораторных методов исследования. Особое внимание у больных БА уделялось данным анамнеза жизни (место жительства, место работы, профессия, профессиональные вредности, курение, санитарно-гигиенические условия жизни) и заболевания (давность начала заболевания, частота и длительность обострений, длительность ремиссий, ранее проводимое лечение, применение базисной терапии, сопутствующие заболевания), а также жалобам больного (частота приступов удушья за сутки, частота ночных эпизодов диспноэ, наличие или отсутствие кашля, характер кашля и мокроты, виновные триггеры, наличие или отсутствие симптомов интоксикации). Объективное исследование включало данные осмотра, перкуссии и аускультации сердца и легких, определение артериального давления, частоты сердечных сокращений и дыхательных движений.

При постановке диагноза учитывали особенность аллергологических тестов со всеми стандартными аллергенами, а также проводили прик-тесты с грибковыми аллергенами – *Penicillium notatum*, *Aspergillus fumigatus*, *Botrytis cinerea*, *Candida albicans*, *Rhizopus*

*nigricans*, *Alternaria tenuis*, *Fusarium moniliforme*, *Cladosporium herbarum* (Allergopharma, Германия).

Больные были разделены на 5 групп в зависимости от установленных факторов сенсibilизации: 1 группа – бытовые аллергены (n=15); 2 группа – эпидермальные аллергены (n=14); 3 группа – пыльцевые аллергены (n=17); 4 группа – грибковые аллергены (n=16); 5 группа – поливалентная сенсibilизация (n=12). Для сравнительного анализа результатов в исследование были включены 14 здоровых доноров (контрольная группа).

Пациенты и здоровые доноры были включены в исследование на основании их информированного согласия в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом МЗ РФ от 19.06.2003 г. №266.

В качестве материала исследования была использована сыворотка крови больных и здоровых доноров. Определение малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови в качестве интегрального показателя активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) определяли методом, предложенным В.Е.Каган и соавт. [6]. Содержание жирорастворимого антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови диагностировали методом S.L. Taylor [15]. Общую прооксидантную активность (ПОА) сыворотки крови устанавливали биохимиллюминесцентным методом оценки ее лейкоцит-модулирующей активности [9]. Совокупную антиоксидантную активность (АОА) сыворотки крови определяли биохимиллюминесцентным методом по интенсивности и скорости расщепления 3% перекиси водорода [4]. Хемилюминесцентные исследования проводили с помощью биохимиллюминометра СКИФ 306М (СКТБ «Наука», Красноярск).

Для оценки баланса «оксиданты-антиоксиданты» рассчитывали коэффициент соотношения ( $K_c$ ) по формуле:  $K_c = [ПОА/АОА] \times 100$ , усл. ед. [9]. Результаты исследований подвергались статистической обработке методом факторного анализа с определением критерия Фишера в среде лицензированного пакета программ Statistica 6.0 и Microsoft Excel 2003. Результаты считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинического состояния выявил у большинства (более 50%) пациентов 1-3 групп среднюю степень тяжести БА. Факторами сенсibilизации в этих группах, соответственно, были бытовые, эпидермальные и пыльцевые аллергены. В то же время у больных 4-5 групп с грибковой и поливалентной сенсibilизацией в большинстве случаев была диагностирована астма тяжелой степени тяжести (табл. 1).

Результаты оценки общей ПОА сыворотки крови, отражающей потенциальный эффект действия таких сывороточных факторов, как компоненты комплемента, эйкозаноиды (прежде всего лейкотриены), кинины, фактор активации тромбоцитов и

провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и TNF- $\alpha$ ), стимулирующих генерацию активных метаболитов (АМК) лейкоцитов [9, 10], представлены в таблице 2. ПОА сыворотки крови больных БА при всех вариантах сенсибилизации была достоверно выше, чем у лиц контрольной группы. Так, у больных 1-3 групп ПОА сыворотки крови была выше в 1,8-2,0 раза ( $p < 0,01$ ), а у пациентов 4-5 групп – соответственно, в 3,5 и 3,8 раза

выше, чем в контроле ( $p < 0,001$ ).

Анализ результатов показал, что кроме пациентов с бытовой и пыльцевой сенсибилизацией, совокупная АОА сыворотки крови в других группах больных БА достоверно снижалась. Так, максимально низкие значения АОА сыворотки крови были выявлены у больных с грибковой, эпидермальной и поливалентной сенсибилизацией (табл. 2).

Таблица 1

Степень тяжести БА у больных сравниваемых групп (в абс. значениях и процентах)

Группы	Факторы сенсибилизации	Средняя степень тяжести БА	Тяжелая степень тяжести БА
1	Бытовые	9 (60%)	6 (40%)
2	Эпидермальные	11 (78,6%)	3 (21,4%)
3	Пыльцевые	13 (76,5%)	4 (23,5%)
4	Грибковые	6 (37,5%)	10 (62,5%)
5	Поливалентная сенсибилизация	3 (25%)	9 (75%)

Таблица 2

Показатели про- и антиоксидантной активности сыворотки крови и коэффициент их соотношения у больных сравниваемых групп (M $\pm$ m)

Группы	Факторы сенсибилизации	ПОА, имп/10 <sup>3</sup> L	АОА, усл. ед.	K <sub>c</sub> , усл. ед.
1	Бытовые	0,43 $\pm$ 0,03*	8,7 $\pm$ 0,7	4,8 $\pm$ 0,7*
2	Эпидермальные	0,44 $\pm$ 0,07*	6,3 $\pm$ 0,8*	6,8 $\pm$ 1,1*
3	Пыльцевые	0,39 $\pm$ 0,05*	7,8 $\pm$ 0,6	5,0 $\pm$ 0,8*
4	Грибковые	0,78 $\pm$ 0,14*	5,1 $\pm$ 1,7*	15,1 $\pm$ 2,4*
5	Поливалентная сенсибилизация	0,84 $\pm$ 0,18*	5,3 $\pm$ 1,1*	15,7 $\pm$ 2,3*
Контрольная группа		0,22 $\pm$ 0,04	9,3 $\pm$ 1,2	2,4 $\pm$ 0,72

Примечание: здесь и в следующей таблице \* – статистически достоверные различия по сравнению с данными у здоровых доноров (контрольная группа).

Результаты расчета индекса соотношения показателей ПОА и АОА сыворотки крови (K<sub>c</sub>) свидетельствуют, что у больных БА развивается дисбаланс в системе «оксидант-антиоксидант» в сторону прооксидантов. Так, минимальный рост K<sub>c</sub> был выявлен у больных с сенсибилизацией бытовыми аллергенами (в 2 раза,  $p < 0,01$ ), а максимальный – у пациентов с грибковой и поливалентной сенсибилизацией (соответственно, в 6,3 и 6,5 раза,  $p < 0,001$ ), что свидетельствует о развитии оксидативного стресса различной степени выраженности.

Как известно, генерация АМК лейкоцитами крови при воспалительных процессах индуцирует активацию ПОЛ. Накопление свободных радикалов различного происхождения и продукты, образующиеся при ПОЛ (особенно МДА), способствует изменению физико-химических свойств биологических мембран, их проницаемости и структуры, что отражается на обмене веществ, функциональном состоянии клеток и организма в целом [2]. Результаты нашего исследования показали (табл. 3), что в сыворотке крови больных 1-3 групп уровень МДА практически не отличался от сред-

ней величины данного показателя у лиц контрольной группы. В то же время у больных БА с грибковой и поливалентной сенсибилизацией содержание МДА, соответственно, в 1,9 и 1,8 раза было выше, чем у лиц контрольной группы ( $p < 0,01$ ).

В настоящее время сложилось представление о единой многофакторной антиоксидантной системе защиты, основная функция которой – регуляция процессов свободнорадикального окисления. Основными антиоксидантами, непосредственно нейтрализующими свободные радикалы, являются супероксиддисмутаза, каталаза, токоферол(ы), убихинон(ы), природные флавоноиды, ионол и другие синтетические фенольные соединения [5].

Для уточнения вклада жирорастворимого антиоксиданта в общую АОА сыворотки крови мы исследовали уровень  $\alpha$ -токоферола (табл. 3). Было выявлено, что уровень  $\alpha$ -токоферола у больных БА 1-3 групп незначительно снижается, тогда как в сыворотке крови пациентов с грибковой и поливалентной сенсибилизацией содержание данного антиоксиданта было достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

Содержание МДА и  $\alpha$ -токоферола в сыворотке крови больных сравниваемых групп ( $M \pm m$ )

Группы	Факторы сенсibilизации	МДА, нмоль/мл	$\alpha$ -токоферол, мг/%
1	Бытовые	3,4 $\pm$ 0,4	1,03 $\pm$ 0,12
2	Эпидермальные	3,3 $\pm$ 0,5	1,05 $\pm$ 0,8
3	Пыльцевые	3,6 $\pm$ 0,6	1,08 $\pm$ 0,07
4	Грибковые	4,8 $\pm$ 0,5*	0,68 $\pm$ 0,07*
5	Поливалентная сенсibilизация	4,4 $\pm$ 0,7*	0,7 $\pm$ 0,06*
Контрольная группа		2,5 $\pm$ 0,08	1,1 $\pm$ 0,14

Результаты нашего исследования показали, что уровень  $\alpha$ -токоферола значимо падает только у больных с грибковой и поливалентной сенсibilизацией, хотя совокупная АОА сыворотки крови была снижена также и у пациентов с эпидермальной сенсibilизацией. Можно предположить, что снижение совокупной АОА сыворотки крови больных БА, вероятно, связано со снижением уровня других антиоксидантов, например, каталазы, которая метаболизирует пероксид водорода с образованием воды и кислорода. Установлено, что при обострении астмы, особенно в состоянии приступа, активность этого фермента резко снижается [2]. Отсюда, на фоне снижения совокупной АОА сыворотки крови у больных БА возрастает ПОА и смещение баланса в системе «оксиданты-антиоксиданты» в сторону оксидантов и приводит к развитию оксидативного стресса, о чем свидетельствуют результаты расчета  $K_c$ .

Как известно, одним из основных проявлений оксидативного стресса при патологических состояниях является лавинообразная генерация АМК при недостаточности антиоксидантной системы защиты, что приводит к различным повреждениям в результате окислительной модификации белков, приобретающих антигенные свойства [11]. В то же время при ПОЛ, в результате расщепления арахидоновой кислоты усиливается выработка хемоаттрактантов (в частности, лейкотриена  $B_4$ ), индуцирующих миграцию фагоцитов в зону их образования [9, 10]. Кроме того, свободные радикалы участвуют в выработке провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и др.) и образовании пероксинитрита, которые способны привести к вазо- и бронхоконстрикции. В свою очередь, провоспалительные цитокины, в частности, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , взаимодействуя с соответствующими клеточными рецепторами, запускают каскад внутриклеточных реакций, в том числе, модулируют окислительный метаболизм иммунокомпетентных клеток с усилением продукции АМК [5].

Таким образом, при БА формируется порочный круг, при котором запуск свободнорадикального окисления и развитие окислительного стресса взаимосвязаны с гиперпродукцией цитокинов, хемокинов, хемоаттрактантов и других медиаторов, усиливающих миграцию эффекторных клеток воспаления и вызывающих вазо- и бронхоконстрикцию, что в итоге способствует активации воспалительного процесса.

## Выводы

1. При разных вариантах сенсibilизации у больных БА выявлено повышение ПОА на фоне снижения АОА сыворотки крови различной степени выраженности.
2. Повышение ПОА сыворотки крови больных БА сопровождается увеличением содержания МДА, а снижение АОА – уменьшением содержания жирорастворимого антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола, которое было статистически значимым при грибковой и поливалентной сенсibilизации.
3. Наиболее выраженный окислительный стресс, судя по изменению коэффициента соотношения ПОА и АОА сыворотки крови, установлен у больных БА с микогенной и поливалентной сенсibilизацией, а наименьший – при бытовой и пыльцевой аллергии.
4. Выраженность окислительного стресса, особенно при грибковой и поливалентной сенсibilизации больных БА, детерминирует степень тяжести болезни.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Болевич С.Б. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы. Патогенетические, клинические и терапевтические аспекты. М.: Медицина, 2006. 253 с.
2. Габитова Д.М., Рыжикова В.О., Рыжикова М.А. Антиоксидантная защитная система организма // Башкирский хим. журн. 2006. Т.13, №2. С.94–96.
3. Габитова Д.М., Рыжикова В.О., Рыжикова М.А. Влияние антиоксидантных веществ на процессы свободнорадикального окисления // Башкирский хим. журн. 2006. Т.13, №4. С.120–122.
4. Журавлев А.И., Журавлева А.И. Сверхслабое свечение сыворотки крови и его значение в комплексной диагностике. М.: Медицина, 1975. 128 с.
5. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимические и патофизиологические аспекты. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. 343 с.
6. Каган В.Е., Орлов О.Н., Прилипко Л.Л. Проблемы анализа эндогенных продуктов перекисного окисления липидов // Итоги науки и техники (сер. Биопизика). 1986. Т.18. 134 с.
7. Микогенная аллергия у жителей помещений, пораженных микромицетами / Я.И.Козлова [и др.] // Пробл. мед. микол. 2008. Т.10, №2. С.17–21.



8. Микогенная сенсibilизация и бронхиальная астма у жителей Сибири, Якутии и Дальнего Востока / Е.Л.Лазуткина [и др.] // Пробл. мед. микол. 2011. Т.13, №2. С.88.

9. Маянский Д.Н., Цырендоржиев Д.Д., Макарова О.П. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. Ч.2. Определение биоцидности лейкоцитов. Методические рекомендации. Новосибирск, 1996. 47 с.

10. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии: руководство для врачей, 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 464 с.

11. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. 2006. №5. С.122–126.

12. Федосеева Н.М., Перельман Ю.М. Роль свободнорадикального окисления в патогенезе бронхиальной астмы и гиперреактивности дыхательных путей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2008. Вып.29. С.38–44.

13. Inflammation, oxidative stress and systemic effects in mild chronic obstructive pulmonary disease / M.P. Foschino Barbaro [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2007. Vol. 20., №4. P.753–763.

14. Fujisawa T. Role of oxygen radicals on bronchial asthma // Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy. 2005. Vol.4, №4. P.505–509.

15. Taylor S.L., Lamden M.P., Tappel A.L. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis // Lipids. 1976. Vol.11, №7. P.530–538.

#### REFERENCES

1. Bolevich S.B. *Bronkhial'naya astma i svobodno-radikal'nye protsessy: patogeneticheskie, klinicheskie i terapevticheskie aspekty* [Bronchial asthma and free-radical processes: pathogenetic, clinical and therapeutic aspects]. Moscow: Meditsina; 2006.

2. Gabitova D.M., Ryzhikova V.O., Ryzhikova M.A. *Bashkirskiy khimicheskij zhurnal* 2006; 13(2):94–96.

3. Gabitova D.M., Ryzhikova V.O., Ryzhikova M.A. *Bashkirskiy khimicheskij zhurnal* 2006; 13(4):120–122.

4. Zhuravlev A.I. *Sverkhslaboe svechenie syvorotki*

*krovi i ego znachenie v kompleksnoy diagnostike* [Superweak blood serum glow and its significance in complex diagnostics]. Moscow: Meditsina; 1975.

5. Zenkov N.K., Lankin V.Z., Men'shchikova E.B. *Okislitel'nyy stress: biokhimicheskie i patofiziologicheskie aspekty* [Oxidative stress: biochemical and pathophysiological aspects]. Moscow: MAIK Nauka/Interperiodica; 2001.

6. Kagan V.E., Oplov O.N., Ppilipko L.L. *Itogi nauki i tekhniki: biofizika Vol.18*; 1986.

7. Kozlova Ya.I., Vasil'eva N.V., Chilina G.A., Bogomolova T.S., Aak O.V., Klimko N.N. *Problemy meditsinskoy mikologii* 2008; 10(2):17–21.

8. Lazutkina E.L., Landyshev Yu.S., Tsyrendorzhiyev D.D., Lazarenko L.L., Chaplenko T.N. *Problemy meditsinskoy mikologii* 2011; 13(2):88.

9. Mayanskiy D.N., Tsyrendorzhiyev D.D., Makarova O.P. *Diagnosticheskaya tsennost' leykotsitarnykh testov. Chast' 2. Opredelenie biotsidnosti leykotsitov. Metodicheskie rekomendatsii* [Diagnostic value of leucocytes tests. Part 2. The detection of leucocytes biocidity. Methodical recommendations]. Novosibirsk; 1996.

10. Mayanskiy D.N. *Lektsii po klinicheskoy patologii: rukovodstvo dlya vrachey, 2-e izdanie* [Lectures about clinical pathology: manual for doctors, 2-nd edition]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008.

11. Soodaeva S.K. *Pul'monologiya* 2006; 5:122–126.

12. Fedoseeva N.M., Perelman J.M. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2008; 29:38–44.

13. Foschino Barbaro M.P., Carpagnano G.E., Spanevello A., Cagnazzo M.G., Barnes P.J. Inflammation, oxidative stress and systemic effects in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2007; 20(4): 753–763.

14. Fujisawa T. Role of oxygen radicals on bronchial asthma. *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy* 2005; 4(4):505–509.

15. Taylor S.L., Lamden M.P., Tappel A.L. Sensitive fluorometric method for tissue tocopherol analysis. *Lipids* 1976; 11; 7:530–538.

Поступила 24.12.2013

Контактная информация

Елена Леонидовна Лазуткина,

кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии,

Амурская государственная медицинская академия,

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95.

E-mail: amurlaz@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Elena L. Lazutkina,

MD, PhD, Associate professor of Department of Hospital Therapy,

Amur State Medical Academy,

95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: amurlaz@mail.ru