

2. Изменение скорости лецитинхолестеролацил-трансферазной реакции и липидных показателей сы-воротки крови под влиянием катергена в условиях острого экспериментального перерождения печени [Текст]/Т.К.Гаскина, С.А.Курилович, В.Н.Горчаков//Вопр. мед. хим.-1989.-Т.35, №4.-С.24-28.

3. Гематология животных [Текст]/Д.И.Гольдберг, Е.Д.Гольдберг, Н.Г.Шубин.-Томск, 1973.-100 с.

4. К оценке функционального состояния человека-оператора [Текст]/Т.Г.Горячкина, В.И.Евдокимов, П.М.Шалимов//Медицина труда и промышленная экология.-2006.-№8.-С.35-38.

5. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты [Текст]/Меньщикова Е.Б. [и др.]-М.: Слово, 2006.-556 с.

6. Биоэффекты СВЧ-излучений судовых навигационных радиолокаторов в хроническом эксперименте [Текст]/Никитина В.Н. [и др.]/Медицина труда и промышленная экология.-2004.-№7.-С.45-47.

7. Руководство по методам исследования параметров системы «Переокисление липидов – антиоксидантная защита» в биологических жидкостях [Текст]/Т.П.Новгородцева, Э.А.Эндакова, В.И.Янькова.-Владивосток: Изд-во Дальневосточного ун-та, 2003.-78 с.

8. Природные олигомерные проантоцианидины – перспективные регуляторы метаболических нарушений [Текст]/В.Г.Спрыгин, Н.Ф.Кушнерова//Вестник ДВО РАН.-2006.-№2.-С.81-90.

9. Влияние популяционных факторов на состав фосфолипидов различных тканей полевки-экономки *Microtus oeconomus* природных популяций [Текст]/О.Г.Шевченко, Л.Н.Шишкина, А.Г.Кудряшева//Эвол. биохим. и физиол.-2002.-Т.38, №2.-С.131-135.

10. A rapid chemical method for quantification of lipids separated by thin-layer chromatography [Text]/J.S.Amenta//J. Lipid. Res.-1964.-Vol.5, №2.-P.270-272.

11. Erythrocyte fluidity in patients with hyperlipidemia during statins therapy [Text]/Broncel M. [et al.]//Pol. Arch. Med. Wewn.-2005.-Vol.113, №6.-P.531-537.

12. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue [Text]/J.Folch, M.Less, G.H.Sloane-Stanley//Biol. Chem.-1957.-Vol.226.-P.497-509.

13. A universal reagent for phospholipid analysis [Text]/V.E.Vaskovsky, E.Y.Kostetsky, I.M.Vasenden//J. Chromatography.-1975.-Vol.114, №1.-P.129-141.

Поступила 25.03.2008

УДК 616.248-092:612.225-017.2:577.125.33

Н.М.Федосеева, Ю.М.Перельман

РОЛЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

ГУ Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания СО РАМН

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы освещены актуальные проблемы биохимии воспаления при бронхиальной астме. Особое внимание уделено процессу свободнорадикального окисления липидов мембран, его роли в патогенезе гиперреактивности дыхательных путей. Важным компонентом диагностики биохимических нарушений в настоящее время становится исследование конденсата выдыхаемого воздуха. Приводятся данные о диагностических возможностях и маркерах оксидативного стресса в конденсате выдыхаемого воздуха.

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

SUMMARY

N.M.Fedoseeva, J.M.Perelman

THE ROLE OF FREE RADICAL OXYDATION IN PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA AND AIRWAY HYPERRESPONSIVENESS

The urgent problems of inflammation biochemistry at bronchial asthma are reviewed. A special attention is paid to the processes of free radical oxidation of membrane lipids, its role in pathogenesis of airway hyperresponsiveness. The study of exhaled breath condensate is currently becoming a very important component of biochemical disturbances diagnostics. The data about diagnostic potential and markers of oxidative stress in the exhaled breath condensate are given.

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

Клинические и экспериментальные данные последних лет убедительно свидетельствуют, что хроническое воспаление дыхательных путей и оксидативный стресс играют ключевую роль в патогенезе развития и прогрессирования бронхиальной астмы (БА) и других заболеваний респираторного тракта, таких как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), муковисцидоз, интерстициальные заболевания легких, бронхиты [4, 7, 8, 11, 33, 44]. Оксидативный стресс является общей магистралью, ведущей к повреждению эпителия бронхов [60].

Согласно теории свободнорадикального (перекисного) окисления, сформулированной А.Н.Бахом, окисление органической молекулы кислородом протекает по принципу цепного механизма. Инициаторами окисления всегда выступают свободные радикалы – частицы, имеющие неспаренный электрон. Многие свободные радикалы являются цитотоксическими и приводят к развитию патологических состояний. Следует подчеркнуть, что активные формы кислорода (АФК) при физиологических условиях выполняют важнейшие регуляторные и метаболические функции в организме. Свободнорадикальные реакции являются необходимыми для образования многих жизненно необходимых ферментов, а также для нормальной функции иммунной системы и ее компонентов (нейтрофилы, макрофаги и др.). Они абсолютно необходимы для активации многих транскрипционных факторов, участвующих в экспрессии генов, осуществляют трансдукцию гормональных и клеточных сигналов, регулируют процессы биоэнергетики, окисления ксенобиотиков, бактерицидной защиты, клеточного размножения, апоптоза [31, 52]. Свободнорадикальные процессы лежат в основе синтеза многих биологически активных соединений, таких, как лейкотриены, пуриновые дезоксирибонуклеотиды, мочевая кислота, макроэргических соединений, играют немаловажную роль в регуляторных процессах. Резкие колебания их концентрации в клетках и тканях могут послужить причиной многих патологических состояний в организме [34, 59].

Свободные радикалы и АФК в основном образуются при последовательном присоединении электронов к кислороду и в процессе перекисного (свободнорадикального) окисления липидов (ПОЛ), которое представляет собой один из путей утилизации кислорода в клетке. ПОЛ мембран клеток является одной из защитных реакций, т.к. оно необходимо для обновления фосфолипидов мембран клеток [17]. Являясь частью общего механизма поддержания гомеостаза организма, процессы ПОЛ играют большую роль в патогенезе многих патологических состояний [3, 5, 16, 27, 51].

Особое значение реакции ПОЛ и состояние антиоксидантной системы (АОС) имеют для органов дыхания [4, 6, 18, 51]. Любые органы и ткани могут пострадать от оксидативного повреждения. Однако легкие наиболее уязвимы в этом отношении. Подверженность органов дыхания оксидативному стрессу обусловлена многими факторами. В

респираторном тракте повышена возможность протекания свободнорадикальных реакций. В отличие от других органов, легкие непосредственно подвергаются действию кислорода – инициатора окисления, а также оксидантов, содержащихся в загрязненном воздухе (озон, диоксиды азота и серы и т.д.). В связи с морфологическими и функциональными особенностями дыхательных путей высока возможность и эндогенной гиперпродукции оксидантов: ненасыщенные жирные кислоты легочной ткани служат субстратом для реакций ПОЛ, различные поллютанты, аллергены и микроорганизмы вызывают активацию эозинофилов, нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов, продуцирующих при этом значительные количества АФК, которые запускают процессы ПОЛ [13, 60].

Источники активных форм кислорода в легких весьма многообразны. Прежде всего, это фагоцитирующие клетки, обладающие мощными специализированными системами генерации АФК. При контакте фагоцитов с чужеродными частицами происходит активация клеток с образованием АФК. Этот феномен получил название "супероксидного" или "респираторного" взрыва. Бактерицидный эффект фагоцитов осуществляется действием АФК внутри фаголизосом, а цитотоксический – действием на объекты, расположенные вне фагоцита, и осуществляется посредством выброса АФК из клетки в ее микроокружение [1]. Активация фагоцитов связана не только с бактериальной агрессией, но и другими видами воздействий (ксенобиотиками, аллергенами, поллютантами). Гидроперекиси и кислородные радикалы активируют в легких фосфолипазу A_2 , а также хемотаксические пептиды и цитокины, которые вызывают выход и активацию фагоцитирующих клеток. Супероксидный анион и перекись водорода постоянно образуются во внутриклеточных метаболических процессах, таких как окислительное фосфорилирование в митохондриях, микросомальное окисление или работа оксидаз в пероксисомах. В условиях гипероксии или воздействия атмосферных поллютантов, аллергенов клеточные органеллы митохондрии и микросомы становятся эффективными источниками активных кислородных метаболитов. В эпителиальных клетках легких у человека и животных выявляется высокое содержание ксантиндегидрогеназы. В условиях действия на легкие сильных прооксидантов, таких как озон, происходит окисление сульфгидрильных групп фермента и ксантиндегидрогеназа переходит в оксидазную форму, которая также может быть достаточно мощным источником активных кислородных метаболитов.

Эозинофилия периферической крови идентифицируется как фактор риска развития обструкции дыхательных путей. При ХОБЛ обнаруживается увеличение числа эозинофилов в биоптатах бронхов и уровня эозинофильного катионного протеина. Обратимость обструкции у больных с тяжелой дыхательной недостаточностью и эмфиземой коррелирует с эозинофилией бронхов. Это позволило предположить, что эозинофилы могут вносить существенный вклад в развитие оксидативного

стресса в легких. Действительно, *in vitro* они генерируют больше супероксида, чем нейтрофилы. АФК в эозинофилах образуются при посредстве эозинофильной пероксидазы, высвобождаемой из гранул при воздействии оксидантов.

За поддержание концентрации АФК на стационарном, безопасном физиологическом уровне ответственна система антиокислительной защиты (АОЗ), которая включает несколько барьеров. Первый барьер АОЗ представляет собой смесь трахеобронхиальной слизи, гликопротеидов и сахара, который способен инактивировать перекись водорода и гидроксильный радикал. Вторым барьером является сурфактант, в поверхностно-активной фракции которого обнаружены многие антиоксиданты (супероксиддисмутаза - СОД, глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза). Третий барьер составляют собственно антиоксиданты, которые могут быть разделены на 3 группы: ферменты, обладающие антиоксидантным действием (СОД, каталаза, система глутатионпероксидаза-глутатионредуктаза), антиоксиданты неферментативного действия (жирорастворимые – токоферол, полифенолы, убихинол, тканевые липиды, витамины К, А, водорастворимые – аскорбиновая кислота, мочевины, глутатион, цистеин, никотинамид, бензойная кислота), синергисты, которые потенцируют действие других антиоксидантов (аскорбиновая, глутаминовая и лимонная кислота) [10, 13, 17, 28]. Основная часть АОЗ легких сконцентрирована в жидкости, выстилающей эпителий респираторного тракта.

В норме в системе оксиданты-антиоксиданты сохраняется равновесие. Нарушение этого баланса в пользу оксидантов приводит к развитию так называемого оксидативного стресса [32, 47, 46]. Он выражается в избыточной продукции АФК и недостаточности антиоксидантной защиты. Неконтролируемая генерация АФК и их производных вызывает повреждение белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биомембран и в конечном итоге приводит к развитию патологических состояний. Оксидативный стресс приводит к повреждению наиболее важных полимеров – нуклеиновых кислот, белков, липидов и возникновению клеточных мутаций, что может привести к гибели клеток или их злокачественному перерождению [53]. Оксидативный стресс также индуцирует гиперреактивность дыхательных путей, повышает секрецию слизи.

Одним из факторов окружающей среды, оказывающих мощное влияние на организм человека, является низкая температура воздуха. Особую актуальность эта проблема приобрела в районах Крайнего Севера, Сибири и Дальнего Востока, где человек 7-8 месяцев в году подвергается воздействию холода. На основании результатов многолетних биохимических и морфологических исследований сформулирована концепция развития в организме окислительного стресса в ответ на действие холода [9]. Широкое распространение общего и местного охлаждения организма в экстремальные сезоны года накладывает своеобразный отпечаток

на течение многих патологических процессов у жителей Северо-Востока России. Наиболее наглядно эта особенность проявляется в случае заболеваний органов дыхания.

В.П.Казначеевым в 1974-1976 годах сформулирована гипотеза о том, что адаптация человека к климатическим условиям высоких широт характеризуется стойким повышением уровня кортикостероидов в крови, переключением энергетического обмена с "углеводного типа" на "жировой", активацией реакций (ПОЛ) в биологических мембранах и изменением физико-химических свойств последних. Повышение содержания в крови общих липидов, свободных жирных кислот, липопротеидов низкой и очень низкой плотности при длительном воздействии холода создает реальные предпосылки для окисления липидов по свободно-радикальному механизму с образованием токсичных продуктов. Развивающаяся в холодных климатических условиях гипоксия создает благоприятные условия для радикалообразования, способствует истощению мощности АОС тканей и в конечном итоге – активации ПОЛ.

Активация окислительных процессов в тканях в ответ на действие на организм низких температур, составляя важнейшее звено биохимической терморегуляции, может включать интенсификацию не только реакций окисления субстратов дыхания в дыхательной цепи митохондрий, но и реакций свободнорадикального окисления. При длительном холодном воздействии на организм увеличивается накопление в крови продуктов ПОЛ (диеновые конъюгаты, малонный диальдегид, гидропериксиды липидов). Изменения в легочной ткани также характеризуются увеличением продуктов ПОЛ и снижением активности каталазы и витамина Е в значительно большей степени, чем в печени и сердечной мышце. Данные изменения вполне понятны, т.к. из всех органов именно легкие подвержены непосредственному воздействию холодного воздуха. Активность СОД в эритроцитах снижается, в сердце возрастает, в легких и печени не изменяется [9].

Определение биомаркеров оксидативного стресса в конденсате выдыхаемого воздуха

Оценка выраженности воспаления важна для ранней диагностики, определения тяжести течения, эффективности противовоспалительной терапии заболеваний органов дыхания, в том числе БА. Симптомы этого заболевания не отражают выраженность воспаления из-за их различного восприятия больными и "маскирующего" эффекта бронхолитиков. Спирометрия и пикфлоуметрия основаны на обнаружении нарушений бронхиальной проходимости и оценивают только функциональные нарушения.

Непосредственное исследование клеток и медиаторов воспаления дыхательных путей может быть проведено с использованием бронхоскопии с лаважем и биопсией, принимаемым как «золотой стандарт» оценки воспаления. Однако этот метод является инвазивным, достаточно травматичным для пациентов, что лимитирует его повторное ис-

пользование. Анализ индуцированной мокроты является трудоемким и не предоставляет достаточной информации о воспалительном процессе в дистальных отделах респираторного тракта

В последние годы ведется поиск менее инвазивных методов, которые легче использовать у амбулаторных пациентов, особенно у детей. В последнее время растет интерес к использованию выдыхаемого воздуха как к простому неинвазивному методу для получения образцов из нижних отделов дыхательных путей [41, 48]. Бронхиальный секрет дистальных отделов респираторного тракта содержит несколько нелетучих и более 200 летучих соединений. Они составляют первую линию защиты от оксидантов, поступающих с вдыхаемым воздухом (табачный дым, озон, окислы азота), аллергенов, микробной и бактериальной инфекции. Качественные и количественные характеристики этих соединений отражают повреждение дыхательных путей, воспалительные изменения, эффект лечения. Поэтому они могут использоваться для слежения за динамикой легочных заболеваний [15].

Белорусские ученые-кардиологи, вероятно, первыми в 80-х годах прошлого столетия приступили к масштабному исследованию конденсата выдыхаемого воздуха (КВВ) [12]. Ими было разработано специальное устройство, с помощью которого можно было собирать конденсат при обычном дыхании человека, снизив до минимума загрязнение его слюной. Изначальные попытки были направлены на то, чтобы идентифицировать летучие субстанции, особенно оксид азота (NO), в настоящее время исследования ведутся для того, чтобы определить нелетучие макромолекулярные соединения, присутствующие в выдыхаемом воздухе, включая протеины, липиды, оксиданты и нуклеотиды. Эти макромолекулы представляют собой биомаркеры различных патологических процессов, происходящих в легких. Для анализа нелетучих субстанций требуется конденсация выдыхаемого воздуха путем его охлаждения. В последние годы усилия ученых были сконцентрированы на определении в КВВ цитокинов, эйкозаноидов, окиси азота и продуктов ее метаболизма, электролитов и активных форм кислорода, продуктов ПОЛ [2, 24, 38, 58].

Выдыхаемый воздух насыщается водяными парами, которые могут быть конденсированы при охлаждении. Хотя большая часть конденсата состоит из водяного пара, он также содержит различные частицы из дыхательных путей. Важно определить источник происхождения аэрозольных частиц (дыхательные пути или альвеолы), которые несут в себе протеины. Показано, что крупные дыхательные пути являются источником большей части выдыхаемой перекиси водорода (H_2O_2), что основывается на зависимости концентрации H_2O_2 от воздушного потока [56].

Количество аэрозолей, формирующихся в дыхательных путях, зависит от скорости воздушного потока и поверхностного натяжения внеклеточной выстилки. Чем выше скорость потока и меньше поверхностное натяжение, тем больше продукция

аэрозолей. Баланс между низкой скоростью и высоким поверхностным натяжением, который обнаруживается на уровне альвеол, определяет продукцию аэрозоля. Кроме того, турбулентные потоки облегчают формирование аэрозоля. Прохождение воздуха через систему охлаждения приводит к конденсации влаги, что делает возможным сбор выдыхаемого воздуха в жидкой или твердой форме.

Обычно процедура сбора КВВ в объеме 103 мл занимает 10-15 минут у взрослых и 15-20 минут у детей. Количество конденсата, получаемого при выдохе, различается в зависимости от минутной вентилиции. Концентрация H_2O_2 в выдыхаемом воздухе является величиной, зависящей от потока воздуха [56]. Важным определяющим фактором скорости формирования КВВ может быть влажность выдыхаемого воздуха. Так как большинство субстанций (например, нитриты) измеряются во всех отделах респираторного тракта, включая и носовые ходы, предотвращение смешивания выдыхаемого воздуха является важным шагом к получению правильного образца.

В настоящее время анализ КВВ является областью активных исследований. В КВВ присутствует большое количество различных маркеров воспаления, которые исследуются как возможные биомаркеры активности патологического процесса. Наиболее часто исследуют H_2O_2 . Пероксид водорода получается путем реакции супероксиданиона O_2^- при воздействии супероксиддисмутазы в некоторых клетках [25]. В дыхательных путях пероксид водорода высвобождается при воспалении. Источником являются нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги и эпителиальные клетки. Пероксид водорода является летучей молекулой, что было продемонстрировано при анализе КВВ некоторыми исследователями [37]. По литературным данным концентрация пероксида водорода в КВВ у здоровых некурящих лиц колеблется от 0 до 2,15 мкмоль/л в зависимости от метода определения [2, 50]. Более высокие концентрации обнаружены у людей старшего возраста, курильщиков и бывших курильщиков [2, 36, 50]. Циркадный ритм выдыхаемого пероксида водорода был отмечен у здоровых людей с наиболее высокими показателями в 12 и 24 ч., так же как и у больных ХОБЛ [50]. Обнаружено увеличение уровня H_2O_2 у больных БА, коррелирующее с тяжестью заболевания [19, 37, 55], а также при ХОБЛ, бронхоэктазах, муковисцидозе, респираторном дистресс-синдроме, аллергическом рините, общем переохлаждении, системном склерозе [40, 45, 49, 54, 57].

Отмечено повышение уровня кислотно-реактивных соединений тиобарбитуровой кислоты (маркера ПОЛ), снижение уровня глутатиона у пациентов с бронхиальной астмой (БА) по сравнению со здоровыми людьми. После курса терапии глюкокортикостероидами отмечалось снижение концентрации H_2O_2 , МДА и повышение уровня глутатиона [19]. Имелась взаимосвязь между выдыхаемой H_2O_2 и количеством эозинофилов в мокроте, гиперреактивностью дыхательных путей при

астме различной степени тяжести [37]. Также зафиксирована высокая положительная корреляция между уровнями H_2O_2 и соединениями тиобарбитуровой кислоты (МДА). Кроме того, важно отметить, что увеличение уровня H_2O_2 и МДА у больных БА и ХОБЛ было связано со снижением значения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) [26]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано значительное уменьшение уровня H_2O_2 в выдыхаемом воздухе пациентов с БА, которые получали лечение ингаляционными кортикостероидами, по сравнению с плацебо [19]. По данным I.Horvath et al. [37], концентрация H_2O_2 сохранялась повышенной у астматиков с тяжелым нестабильным течением этого заболевания, в то время как уровень выдыхаемого NO у таких больных после лечения кортикостероидами снижался. В качестве причины обнаруженной закономерности предполагается, что нейтрофилы, которые преобладают в бронхах, особенно при тяжелой астме, продуцируют увеличенное количество супероксидных радикалов.

Сигаретный дым вызывает поступление нейтрофилов и других клеток, участвующих в формировании воспалительного процесса, в нижних отделах дыхательных путей. Эти клетки продуцируют H_2O_2 , уровень которого в КВВ курящих людей был в 5 раз выше, чем у некурящих [49].

Другие медиаторы воспаления, получаемые при повышенной оксидантной и пероксидазной активности, привлекли значительное внимание как полезные биомаркеры у пациентов с БА. Уровень нитрита, стабильного конечного продукта метаболизма NO, у больных БА был выше по сравнению со здоровыми [35, 42]. K.Ganas et al. [35] также показали, что уровень нитритов/нитратов в КВВ достоверно повышен у больных atopической БА по сравнению со здоровыми и позитивно коррелировал с концентрацией H_2O_2 .

В последнее время изопростаны, продукты перекисного окисления арахидоновой кислоты в результате неэнзиматического действия активных форм кислорода, также были исследованы в КВВ больных БА как биомаркеры воспаления. Они относительно стабильны и специфичны для пероксидации липидов, что делает их потенциально убедительными биомаркерами оксидативного стресса. Наиболее часто исследуемым является 8-изопростан, принадлежащий к классу изопростанов F_2 . Исследование, проведенное у пациентов с легкой, среднетяжелой или тяжелой БА, выявило увеличение уровня 8-изопростана в КВВ по сравнению со здоровыми людьми [20, 21, 61]. Даже у пациентов с легкой БА уровень 8-изопростана был в 2 раза больше по сравнению со здоровыми, а у пациентов с тяжелой БА еще выше, независимо от дозы используемых кортикостероидов. Не выявлено корреляции между уровнем изопростана-8 и легочной функцией у пациентов с различной степенью тяжести заболевания.

Исследования, проведенные в последние годы, показали увеличение уровня цистеиновых лейкотриенов (ЛТ) и ЛТВ₄ в КВВ у пациентов с БА по

сравнению со здоровыми [20, 23, 61]. Лейкотриены высвобождаются из воспалительных клеток дыхательных путей, частично из тучных клеток и эозинофилов, и играют определенную роль при астматическом воспалении дыхательных путей. ЛТВ₄ формируется из арахидоновой кислоты в результате ферментативного гидролиза ЛТА₄, потенциального активатора нейтрофилов и провоспалительных медиаторов. Лейкотриены играют важную роль в патофизиологии БА, вызывая сокращение гладкой мускулатуры, повышение сосудистой проницаемости и гиперсекрецию слизи. Уровень лейкотриенов повышается с утяжелением БА. Однако не выявлено корреляции между этими медиаторами и уровнем ОФВ₁ у пациентов с тяжелой и среднетяжелой БА. T.Blankenburt et al. [22] показали, что концентрация ЛТВ₄ у больных atopической БА была достоверно выше, чем у здоровых. В других исследованиях уровень ЛТВ₄ в КВВ увеличивался с нарастанием тяжести БА у взрослых и детей [29].

pH дыхательных путей поддерживается с помощью баланса различных буферных систем, продукции и высвобождения кислот и оснований. J.Hunt et al. [39] использовали КВВ для определения pH в выдыхаемом воздухе у пациентов с БА и в контрольной группе. В этой группе значение pH было сравнимо с тем, которое определяется в мокроте и было сходно с pH в бронхоальвеолярном лаваже. В исследовании, проведенном K.Kostikas et al. [43], выявлено, что уровень pH меньше у больных БА по сравнению с контролем и коррелирует с концентрацией нитритов/нитратов. Важно отметить, что уровень pH нормализуется после применения кортикостероидов. Предполагают, что увеличение кислотности в просвете дыхательных путей может объяснить увеличение уровня выдыхаемого NO [30].

Нерешенным остается вопрос о роли оксидативного стресса в генезе гиперреактивности дыхательных путей – облигатного признака и одного из основных патогенетических механизмов БА. Отсутствуют данные о роли активных форм кислорода в процессе реализации холодовой бронхоконстрикции, что особенно актуально для регионов с континентальным климатом, в частности российского Дальнего Востока, Сибири и Крайнего Севера. Перспективным представляется исследование прогностических возможностей использования биохимических маркеров холодовой гиперреактивности дыхательных путей с точки зрения достижения контроля бронхиальной астмы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Особенности экспрессии активных форм кислорода клетками крови у больных хроническим бронхитом [Текст]/Л.М.Абдрахманова, У.Р.Фархутдинов, Р.Р.Фархутдинов//Тер. архив.-2001.-№3.-С.45-48.
2. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания [Текст]/Э.Х.Анаев, А.Г.Чучалин//Пульмонология.-2006.-№4.-С.12-20.
3. Свободнорадикальные реакции в организме

матерей и новорожденных в условиях герпесной патологии [Текст]/И.А.Андреевская//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2007.-Вып.26.-С.41-43.

4. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы. Патогенетические, клинические и терапевтические аспекты [Текст]/С.Болевич.-М.: Медицина, 2006.-253 с.

5. Особенности перекисного окисления липидов лимфоцитов при микстинфекции В и С [Текст]/А.Л.Бондаренко//Эпидемиология и инфекционные болезни.-2004.-№1.-С.33-36.

6. Состояние антиоксидантной системы у детей с хроническими и рецидивирующими бронхитами [Текст]/Васильева Е.М. [и др.]//Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 15-й: сборник тезисов.-М., 2005.-С.62.

7. Экологическая пульмонология (роль свободно-радикальных процессов) [Текст]/Б.Т.Величковский.-Екатеринбург, 2001.-С.4-28.

8. Показатели липидного обмена, фосфолипидов, системы "перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита" у больных хроническим катаральным необструктивным бронхитом [Текст]/С.А.Геронина//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2004.-Вып.19.-С.22-24.

9. Антиоксиданты в профилактике и коррекции холодового стресса [Текст]/В.А.Доровских, С.С.Целуйко, Е.А.Бородин.-Благовещенск: АГМА, 2001.-183 с.

10.Окислительный стресс (биохимический и патофизиологический аспекты) [Текст]/Н.К.Зенков, В.З.Ланкин, Е.Б.Меньщикова.-М., 2000.-С.56-58.

11.Нарушения оксидативного метаболизма при хронических бронхообструктивных заболеваниях легких у детей [Текст]/О.А.Лебедько, О.Е.Гусева, В.К.Козлов//Бюл. физиол. и патол. дыхания.-2007.-Вып.27.-С.12-13.

12.Поверхностно-активные свойства конденсата выдыхаемого воздуха (новый метод для изучения легочной функции) [Текст]/ Г.И.Сидоренко, Э.И.Зборовский, Д.И.Левина//Тер. архив.-1980.-Т.52.-С.65-68.

13.Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания [Текст]/С.К.Соодаева//Пульмонология.-2006.-№5.-С.122-126.

14.Перспективы применения антиоксидантов в клинике внутренних болезней [Текст]/Соодаева С.К. [и др.]//Атмосфера.-2004.-№1(12).-С.55-56.

15.Получение конденсата выдыхаемого воздуха и анализ маркеров заболеваний легких [Электронный ресурс]/А.Д.Таганович//БМЖ.-2002.-№2.-Режим доступа: <http://217.21.36.82/msmi/bmm/02.2002/5.html>

16.Состояние процессов свободнорадикального окисления и возможности их коррекции у больных неспецифическими заболеваниями легких [Текст]/У.Р.Фархутдинов: автореф. дис. ... д-ра мед. наук.-СПб., 2003.

17.Механизмы обструкции бронхов [Текст]/Г.Б.Федосеев.-СПб., 1995.-333 с.

18.Роль свободнорадикального окисления в повреждении генома факторами окружающей среды [Текст]/Л.В.Хрипач, Ю.А.Ревизова, Ю.З.Рахманин//Вестник РАМН.-2004.-№3.-С.16-18.

19. Inhaled glucocorticosteroids decrease hydrogen peroxide level in expired air condensate in asthmatic patients [Text]/Antczak A. [et al.]//Respir. Med.-2000.-Vol.94, №5.-P.416-421.

20. Increased exhaled cysteinyl-leukotrienes and 8-isoprostane in aspirin-induced asthma [Text]/Antczak A. [et al.]//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2002.-Vol.166.-P.301-306.

21. Increased exhaled 8-isoprostane in childhood asthma [Text]/Baraldi E. [et al.]//Chest.-2003.-Vol.124.-P.25-31.

22. Exhaled breath condensate as a sensitive diagnostic aid in asthma bronchiale [Text]/T.Blankenburg, S.Schaedlich, W.Schuelle//Eur. Respir. J.-2000.-Vol.16 (suppl. 31).-P.A1907.

23. Exhaled breath condensate eicosanoids and sputum eosinophils in asthmatic children: a pilot study [Text]/Bodini A. [et al.]//Pediatr. Allergy Immunol.-2004.-Vol.15.-P.26-31.

24. Optimizing hydrogen peroxide measurement in exhaled breath condensate [Text]/Brooks W.M. [et al.]//Redox Rep.-2006.-Vol.11.-P.78-84.

25. Lactoperoxidase and hydrogen peroxide metabolism in the airway [Text]/G.E.Conner, M.Salathe, R.Forteza//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2002.-Vol.166.-P.S57-S61.

26. Comparison between exhaled and sputum oxidative stress biomarkers in chronic airway inflammation [Text]/Corradi M. [et al.]//Eur. Respir. J.-2004.-Vol.24.-P.1011-1017.

27. Increased lipid peroxidation in patients with pulmonary hypertension [Text]/J.L.Cracowski, C.Cracowski, C.Bessard//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2001.-Vol.164, №6.-P.1038-1042.

28. Superoxide dismutases in the lung and human lung diseases [Text]/J.D.Crapo//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2003.-Vol.167, №12.-P.16-19.

29. Leukotrienes in exhaled breath condensate of children with asthma [Text]/Csoma Z. [et al.]//Eur. Respir. J.-2001.-Vol.18 (suppl. 33).-P.A358.

30. Endogenous airway acidification: implications for asthma pathology [Text]/R.M.Effros//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2001.-Vol.163.-P.293-294.

31. Reactive oxygen species and cell signaling: respiratory burst in macrophage signaling [Text]/H.J.Forman, M.Torres//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2002.-Vol.166, №12.-P.4-9.

32. Oxidative stress, human genetic variation, and disease [Text]/L.T.Forsberg, U.R.Faire, R.O.Morgenstern//Arch. Biochem. Biophys.-2001.-Vol.389.-P.84-93.

33. Inflammation, oxidative stress and systemic effects in mild chronic obstructive pulmonary disease [Text]/Foschino Barbaro M.P. [et al.]//Int. J. Immunopathol. Pharmacol.-2007.-Vol.20.-P.753-763.

34. Role of oxygen radicals on bronchial asthma [Text]/T.Fujisawa//Curr. Drug Target Inflamm. Allergy.-2005.-Vol.4, №4.-P.50-59.

35. Total nitrite/nitrate in expired breath conden-

sate of patients with asthma [Text]/Ganas K. [et al.]/Respir. Med.-2001.-Vol.95, №8.-P.649-654.

36.Increased exhalation of hydrogen peroxide in healthy subjects following cigarette consumption [Text]/Guatura S.B. [et al.]/San Paulo Med. J.-2000.-Vol.118.-P.93-98.

37.Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma [Text]/Horvath I. [et al.]/Am. J. Respir. Crit. Care Med.-1998.-Vol.158.-P.1042-1046.

38.Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions [Text]/I.Horvath, J.Hunt, P.J.Barnes//Eur. Respir. J.- 2005.-Vol.26.-P.523-548.

39.Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology [Text]/Hunt J.F. [et al.]/Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2000.-Vol.161.-P.694-699.

40.Hydrogen peroxide in breath condensate during a common cold [Text]/Jobsis Q. [et al.]/Mediators Inflamm.-2001.-Vol.10.-P.351-354.

41.Exhaled markers of pulmonary disease [Text]/S.A.Kharitonov, P.J.Barnes//Am. J. Respir. Crit. Care Med.-2001.-Vol.183.-P.1693-1722.

42.Dose-dependent onset and cessation of action of inhaled budesonide on exhaled nitric oxide and symptoms in mild asthma [Text]/Kharitonov S.A. [et al.]/Thorax.-2002.-Vol.57.-P.889-896.

43.pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases [Text]/Kostikas K. [et al.]/Eur. Respir. J.-2001.-Vol.18 (suppl. 33).-P.A1693.

44.The role of oxidative stress in ambient particulate matter-induced lung diseases and its implications in the toxicity of engineered nanoparticles [Text]/N.Li, T.Xia, A.E.Nel//Free Radic. Biol. Med.-2008.-Vol.44, №9.-P.1689-1699.

45.Exhaled H₂O₂ in steady state bronchiectasis: relationship with cellular composition in induced sputum, spirometry, and extent and severity of diseases [Text]/Loukides S. [et al.]/Chest.-2002.-Vol.121.-P.81-87.

46.Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease [Text]/W.D.MacNee//Proc. ATS.-2005.-Vol.2, №1.-P.50-60.

47.Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress [Text]/P.R.Montushi, P.J.Barnes, L.J.Roberts//Faseb.-2004.-Vol.18, №15.-P.791-800.

48.Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans [Text]/Mutlu G.M. [et al.]/Am. J.

Respir. Crit. Care Med.-2001.-Vol.164, №5.-P.731-737.

49.Increased content of thiobarbituric acid-reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking [Text]/Nowak D. [et al.]/Respir. Med.-1999.-Vol.93.-P.389-396.

50.Exhalation of H₂O₂ and thiobarbituric acid reactive substances (TBARs) by healthy subjects [Text]/Nowak D. [et al.]/Free Radic. Biol. Med.-2001.-Vol.30.-P.178-186.

51.The pathobiology of COPD [Text]/W.R.Pohl//Wien. Med. Wochenschr.-2005.-Bd.155.-S.85-89.

52.Oxidants in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Text]/Psarras S. [et al.]/Curr. Pharm. Des.-2005.-№ 1.-P.53-62.

53.Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD [Text]/I.Rahman, I.M.Adcock//Eur. Respir. J.-2006.-Vol.28.-P.219-242.

54.Effect of nasal triamcinolone on lower airway inflammatory markers in patients with allergic rhinitis [Text]/Sandrini A. [et al.]/J. Allergy Clin. Immunol.-2003.-Vol.111.-P.313-320.

55.Effect of montelukast on exhaled nitric oxide and nonvolatile markers of inflammation in mild asthma [Text]/Sandrini A. [et al.]/Chest.-2003.-Vol.124.-P.1334-1340.

56.The concentration of hydrogen peroxide in exhaled air depends on expiratory flow rate [Text]/Schleiss M.B. [et al.]/Eur. Respir. J.-2000.-Vol.16.-P.1115-1118.

57.Variability of exhaled hydrogen peroxide in stable COPD and matched healthy controls [Text]/Van Beurden W.C.J. [et al.]/Respiration.-2002.-Vol.69.-P.211-216.

58.Quantitative analysis of 8-isoprostane and hydrogen peroxide in exhaled breath condensate [Text]/Van Hoydonck P.G. [et al.]/Eur. Respir. J.-2004.-Vol.23.-P.189-192.

59.The biology of oxygen [Text]/P.D.Wagner//Eur. Respir. J.-2008.-Vol.31.-P.887-890.

60.Biomarkers of lipid peroxidation, airway inflammation and asthma [Text]/L.G.Wood, P.G.Gibson, M.L.Garg//Eur. Respir. J.-2003.-Vol.21.-P.177-186.

61.Leukotrienes and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of children with stable and unstable asthma [Text]/Zanconato S. [et al.]/J. Allergy. Clin. Immunol.-2004.-Vol.113.-P.257-263.

Поступила 02.06.2008