

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПРО- И АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОЙ ЛАВАЖНОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗАПАДНОЙ СИБИРИ, НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ И В ЯКУТИИ**Е.Л.Лазуткина¹, Л.М.Музыченко², Ю.С.Ландышев¹, Д.Д.Цырендоржиев^{3,4}**¹Амурская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития РФ, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95²НИИ молекулярной биологии и биофизики Сибирского отделения РАМН, 630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2³НИИ клинической иммунологии Сибирского отделения РАМН, 630091, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14⁴Новосибирский государственный медицинский университет Минздравсоцразвития РФ, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52**РЕЗЮМЕ**

Целью исследования являлось изучение про- и антиоксидантной активности бронхоальвеолярной лаважной жидкости у 47 больных смешанной формой бронхиальной астмы (аллергической и инфекционно-зависимой) из различных регионов России (Западной Сибири, Дальнего Востока и Якутии) для уточнения особенностей развития клинического течения заболевания в зависимости от места их проживания. Бронхоальвеолярную лаважную жидкость получали при проведении лечебно-диагностической бронхоскопии. Прооксидантную активность лаважной жидкости оценивали биоchemилуминесцентным методом, совокупную антиоксидантную активность определяли биоchemилуминесцентным методом по интенсивности и скорости расщепления 3% перекиси водорода, проводили расчет коэффициента соотношения в системе «оксидант-антиоксидант». Результаты исследования показали, что у больных бронхиальной астмой, проживающих в условиях Западной Сибири, Дальнего Востока и Якутии, развивается окислительный стресс *in situ*, в наибольшей мере выраженный у жителей Якутии. По мере усугубления тяжести астмы происходит смещение баланса прооксидантной/антиоксидантной активности бронхоальвеолярной лаважной жидкости в сторону оксидантной системы, что свидетельствует об усилении окислительного стресса. Исследование баланса в системе «оксиданты-антиоксиданты» в бронхоальвеолярной лаважной жидкости больных бронхиальной астмой позволяет объективно оценивать воспаление непосредственно в очаге патологического процесса, что дает возможность не только понять механизмы развития болезни, но и провести патогенетическое обоснование лечения данной категории больных.

Ключевые слова: бронхиальная астма, бронхоальвеолярный лаваж, свободно-радикальное окисление, активные метаболиты кислорода, окислительный стресс.

SUMMARY**THE COMPARISON OF PRO- AND ANTIOXIDANT ACTIVITY OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE FLUID IN****BRONCHIAL ASTHMA PATIENTS LIVING IN WESTERN SIBERIA, THE FAR EAST AND YAKUTIA****E.L.Lazutkina¹, L.M.Muzychenko², Yu.S.Landyshev¹, D.D.Tsyrendorzhiev^{3,4}**¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation²Research Institute of Molecular Biology and Biophysics of Siberian Branch RAMS, 2 Timakova Str., Novosibirsk, 630117, Russian Federation³Research Institute of Clinical Immunology of Siberian Branch RAMS, 14 Yadrintsevskaya Str., Novosibirsk, 630091, Russian Federation⁴Novosibirsk State Medical Academy, 52 Krasnyy Ave., Novosibirsk, 630091, Russian Federation

The aim of the research was to study pro- and antioxidant activity of bronchoalveolar lavage fluid in 47 patients with the mixed form of bronchial asthma (allergic and infection-dependent) from different regions of Russia (Western Siberia, the Far East and Yakutia) to clarify the features of the disease clinical course development depending on the place of living. Bronchoalveolar lavage fluid was obtained while doing medical and diagnostic bronchoscopy. The pro-oxidant activity of lavage fluid was estimated with biochemiluminescent method, the total antioxidant activity was found with biochemiluminescent method according to the intensively and 3% hydrogen peroxide splitting rate, the coefficient of the ratio «oxidant-antioxidant» was calculated. The results of the research showed that patients with bronchial asthma living in Western Siberia, the Far East and Yakutia have the development of oxidative stress *in situ* which dominates among the citizens of Yakutia. With asthma getting more severe there is a shift of the balance of pro-oxidant/antioxidant activity of bronchoalveolar lavage fluid towards the oxidant system, which proves the intensification of the oxidative stress. The study of the balance in the system «oxidants-antioxidants» in bronchoalveolar lavage fluid of patients with bronchial asthma allows to estimate the inflammation objectively straight in the nidus of the pathologic process. This gives an opportunity not only to understand the mechanisms of the disease development but also to give a pathogenetic justification of the treatment of this category of patients.

Key words: bronchial asthma, bronchoalveolar lavage fluid, free-radical oxidation, reactive oxygen species, oxidative stress.

В патогенезе развития и прогрессирования бронхиальной астмы (БА), в основе, которой лежит атопическое (реагиновое) воспаление, важную роль играют процессы свободно-радикального окисления [1, 5, 6]. Смещение баланса про- и антиоксидантов в сторону усиления оксидантов запускают процессы свободно-радикального окисления, что влечет за собой оксидативное повреждение клеток и тканей [3]. При воспалительных заболеваниях, в том числе легких, в результате развития окислительного стресса легочная ткань подвергается значительному разрушению. Ее уязвимость при окислительном стрессе, прежде всего, обусловлена структурными и функциональными особенностями респираторного тракта и легочной ткани, которые обладают наибольшей площадью контакта с экзогенными оксидантами – атмосферным кислородом и загрязнителями воздуха (озоном, оксидами азота, серы и углерода, компонентами выхлопных газов, табачного дыма и т.д.) [10]. В конечном итоге, все эти поллютанты индуцируют процессы свободно-радикального окисления [8]. Кроме того, в дыхательных путях высока возможность эндогенной гиперпродукции оксидантов: ненасыщенные жирные кислоты легочной ткани служат субстратом для реакций перекисного окисления липидов, запуск которых обеспечивается усилением генерации активных метаболитов кислорода ключевыми эффекторными клетками воспаления и аллергии – нейтрофилами, макрофагами, лимфоцитами и эозинофилами за счет действия на них различных поллютантов, аллергенов, микроорганизмов и т.д. [8, 9].

В настоящее время роль свободно-радикального окисления и окислительного стресса в патогенезе БА достаточно хорошо изучена [10, 12]. Анализ научной литературы показывает, что практически все исследования в этом направлении сконцентрированы на выяснение системного характера реализации процессов свободно-радикального окисления в развитии БА. Однако имеются данные, полученные при использовании методов индуцированной мокроты, в то же время являющихся, как указывают некоторые авторы [12], трудоемкими и не позволяющими получить достаточную информацию о воспалительном процессе в дистальных отделах респираторного тракта. В последние годы разработаны новые методы оценки воспалительного процесса, в том числе для мониторингирования процессов свободно-радикального окисления при БА. Простым и неинвазивным методом для получения образцов из нижних отделов дыхательных путей является исследование конденсата выдыхаемого воздуха [14, 17]. Однако, на наш взгляд, для оценки характера течения и выяснения закономерностей развития различных процессов в респираторном тракте и в тканях легких (*in situ*), в том числе у больных БА, одним из наиболее объективных методов может быть исследование бронхоальвеолярной лаважной жидкости (БАЛЖ), получаемой при проведении лечебно-диагностической

бронхоскопии.

В настоящее время методы бронхоскопии широко используются в клинической практике для диагностики и лечения больных БА, в результате чего появилась возможность осуществлять морфологическое исследование биоптатов бронхов, получать легочные клетки и биологическую жидкость (смывы) для исследования не только их структурных и функциональных свойств, но и оценивать характер гуморального ответа при данной патологии [4, 5].

Таким образом, целью настоящего исследования являлось изучение про- и антиоксидантной активности БАЛЖ для уточнения особенностей развития клинического течения БА у больных, проживающих в различных регионах России (в Западной Сибири, на Дальнем Востоке и в Якутии).

Материалы и методы исследования

Всего были обследованы 47 больных смешанной формой БА (аллергической и инфекционно-зависимой), в том числе 19 мужчин и 26 женщин. Из них 12 пациентов (1 группа) проживали в Новосибирской области, 17 больных (2 группа) – в Республике Саха (Якутия), все эти пациенты проходили лечение в клинике ФГБУ «Научный центр клинической и экспериментальной медицины» СО РАМН (г. Новосибирск). 18 больных (3 группа) проживали в Амурской области и находились на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Амурской областной клинической больницы (г. Благовещенск). Возраст больных варьировал от 25 до 62 лет (средний возраст составил $45,7 \pm 3,4$ лет).

При поступлении в стационар всем больным проводилось комплексное обследование с применением клинических, рентгенологических, функциональных и лабораторных методов исследования. Особое внимание 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 (частота приступов удушья за сутки, частота ночных эпизодов диспноэ, наличие или отсутствие кашля, характер кашля и мокроты, виновные триггеры, наличие или отсутствие симптомов интоксикации).

Все пациенты 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.

Исследовали про- и антиоксидантную активность БАЛЖ, полученную у больных БА при проведении лечебно-диагностической бронхоскопии, выполненной по стандартной методике [11]. БАЛЖ центрифугировали при 1000 об/мин в течение 10 минут для получе-

ния чистой бесклеточной жидкости.

Прооксидантную активность БАЛЖ ($\times \text{имп}/10^3 \text{ L}/20 \text{ мин}$) оценивали биохемилюминесцентным методом по Д.Н.Маянскому [7]. Совокупную антиоксидантную активность БАЛЖ (усл. ед.) определяли биохемилюминесцентным методом по интенсивности и скорости расщепления 3% перекиси водорода по методу А.И.Журавлева и А.И.Журавлевой [2]. Для объективной оценки баланса в системе «оксиданты–антиоксиданты» рассчитывали коэффициент соотношения (K_c , усл. ед.) по формуле [7]:

$$K_c = (\text{ПОА}/\text{АОА}) \times 100,$$

где ПОА – прооксидантная активность БАЛЖ, АОА – антиоксидантная активность БАЛЖ.

Все измерения проводили с помощью биохемилюминометра СКИФ-0306М (СКТБ «Наука», Красноярск). В качестве люминофора был использован очищенный препарат люминола (5-амино-2,3-дигидрофталазиндион-1,4) фирмы «Serva» (США).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с применением стандартных методов вариационной статистики с определением среднего значения (M) и стандартной ошибки среднего (m). Сравнение рядов проводилось с использованием t -критерия Стьюдента, в случаях ненормального распределения – с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Различия между сравниваемыми показателями считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Предварительный анализ клинического состояния обследованных пациентов показал, что среди больных БА, проживающих в Якутии, лица с тяжелой степенью заболевания составили 52,9%, у остальных пациентов (47,1%) установлена средняя степень тяжести астмы (табл. 1). Количество больных тяжелой астмой в группах из Новосибирской и Амурской областей было несколько ниже – 27,3% ($\chi^2=1,09$; $p > 0,05$) и 38,8% ($\chi^2=0,69$; $p > 0,05$), соответственно. В то же время в группах пациентов, проживающих в Новосибирской и Амурской областях, в основном преобладали больные со средней степенью тяжести заболевания (54,5 и 55,6%, соответственно).

Таблица 1

Распределение больных БА, проживающих в различных регионах России, в зависимости от тяжести клинического течения заболевания

Группы больных	Степень тяжести пациентов (абс/%)		
	легкая	средняя	тяжелая
1 (n=12)	2 (18,2%)	6 (54,5%)	4 (27,3%)
2 (n=17)	-	8 (47,1%)	9 (52,9%)
3 (n=18)	1 (5,6%)	10 (55,6%)	7 (38,8%)

Анализ результатов оценки прооксидантной и антиоксидантной активности БАЛЖ проводили как в целом в группе, так и в зависимости от степени тяжести

заболевания. Результаты исследования показали, что прооксидантная активность БАЛЖ лиц, проживающих в Новосибирской области, в среднем достоверно была ниже, чем у пациентов в других группах. При этом стоит отметить, что наибольшее значение прооксидантной активности БАЛЖ было зафиксировано у больных 2 группы, т.е. у пациентов, проживающих в Республике Саха (Якутия). В то же время было установлено, что антиоксидантная активность БАЛЖ у больных 1 группы была наибольшей, а у пациентов 2 группы – наименьшей (табл. 2).

Таблица 2

Прооксидантная (ПОА) и антиоксидантная (АОА) активность БАЛЖ больных БА, проживающих в различных регионах России ($M \pm m$)

Группы	ПОА, $\times \text{имп}/10^3 \text{ L}/20 \text{ мин}$	АОА, усл. ед
1 (n=12)	$0,56 \pm 0,05$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-3} < 0,05$	$7,57 \pm 0,31$ $p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,05$
2 (n=17)	$0,74 \pm 0,06$ $p_{2-3} < 0,01$	$6,42 \pm 0,30$
3 (n=18)	$0,62 \pm 0,06$	$6,54 \pm 0,30$

При оценке результатов расчета соотношения прооксидантной и антиоксидантной активности БАЛЖ больных разных групп было выявлено: в 1 группе средние значения K_c в среднем составили $7,8 \pm 1,0$ усл. ед. и статистически достоверно отличались от показателей, установленных у больных 2 ($p=0,015$) и 3 ($p=0,04$) групп; у пациентов 2 и 3 группы K_c в среднем, соответственно, составил $12,8 \pm 1,65$ и $11,7 \pm 1,6$ усл. ед. (рис. 1). Установлено, что у больных 2 и 3 групп баланс оксидантов и антиоксидантов смещен в сторону оксидантов, что свидетельствует об усилении окислительного стресса.

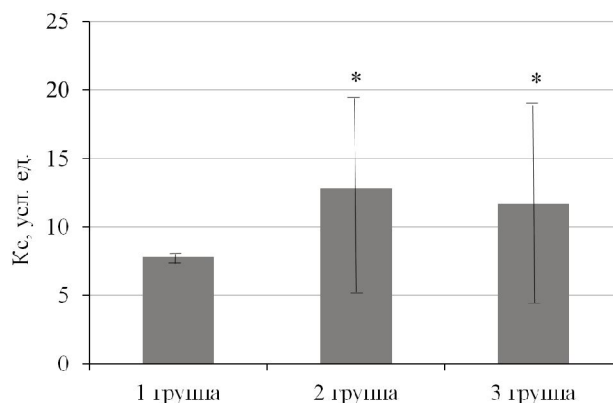


Рис. 1. Соотношение прооксидантной и антиоксидантной активности БАЛЖ (K_c) больных БА, проживающих в различных регионах России ($M \pm SD$).

Примечание: здесь и на следующем рисунке * – статистически достоверные различия по сравнению с данными у пациентов 1 группы ($p < 0,05$).

Результаты исследования прооксидантной и антиоксидантной активности БАЛЖ больных БА, проживающих в различных регионах России, в зависимости от степени тяжести заболевания, представлены в таблице 3. Так, во всех группах больных БА наблюдается повышение прооксидантной и снижение антиокси-

дантной активности БАЛЖ по мере утяжеления течения болезни. При этом у больных 1 группы (жители Новосибирской области) параметры прооксидантной активности БАЛЖ были достоверно ниже, а антиоксидантной активности – выше, чем у пациентов во 2 и 3 группах.

Таблица 3

Показатели прооксидантной (ПОА) и антиоксидантной (АОА) активности БАЛЖ больных БА разных групп в зависимости от степени тяжести заболевания ($M \pm m$)

Группы	Показатели	Степень тяжести БА		
		Легкая	Средняя	Тяжелая
1 (n=12)	ПОА, $\times \text{имп}/10^3 \text{ L}/20 \text{ мин}$	$0,3 \pm 0,1 (2)$	$0,51 \pm 0,01 (6)$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$	$0,77 \pm 0,02 (4)$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$
	АОА, усл. ед.	$8,7 \pm 0,25 (2)$	$8,1 \pm 0,19 (6)$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,01$	$6,25 \pm 0,18 (4)$ $p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,01$
2 (n=17)	ПОА, $\times \text{имп}/10^3 \text{ L}/20 \text{ мин}$	-	$0,53 \pm 0,02 (8)$ $p_{2-3} < 0,05$	$0,92 \pm 0,05 (9)$
	АОА, усл. ед.	-	$7,68 \pm 0,21 (8)$ $p_{2-3} < 0,05$	$5,31 \pm 0,22 (9)$ $p_{2-3} < 0,05$
3 (n=18)	ПОА $\times \text{имп}/10^3 \text{ L}/20 \text{ мин}$	$0,2 (1)$	$0,56 \pm 0,03 (10)$	$0,94 \pm 0,07 (7)$
	АОА, усл. ед.	$8,6 (1)$	$7,24 \pm 0,24 (10)$	$5,26 \pm 0,21 (7)$

Примечание: в скобках – количество больных (абс. значения).

Результаты расчета Кс у больных разных групп показали, что по мере усугубления тяжести болезни происходит смещение баланса прооксидантной и антиоксидантной активности БАЛЖ в сторону оксидантной системы, что свидетельствует об усилении окислительного стресса (рис. 2).

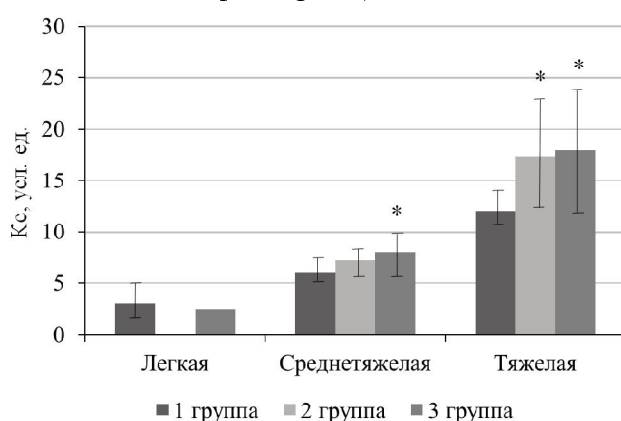


Рис. 2. Соотношение прооксидантной и антиоксидантной активности БАЛЖ (Кс) больных БА, проживающих в различных регионах России, в зависимости от степени тяжести заболевания ($M \pm SD$).

В целом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у больных БА, проживающих в условиях Западной Сибири, Дальнего Востока и Якутии развивается окислительный стресс *in situ*.

Как известно, в физиологических условиях в системе «оксиданты–антиоксиданты» сохраняется равновесие. Нарушение этого баланса в пользу оксидантов приводит к развитию окислительного стресса – избыточной продукции активных метаболитов кислорода на фоне недостаточности антиоксидантной защиты [13, 15, 16]. Неконтролируемая генерация активных метаболитов кислорода и их производных вызывает повреждение белков, нуклеиновых кислот, ферментов, биологических мембран и возникновение клеточных мутаций, что может привести к гибели клеток или их злокачественному перерождению [18]. Окислительный 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 [12]. Наиболее наглядно

эта особенность проявляется при заболеваниях органов дыхания, в том числе БА.

Таким образом, исследование баланса в системе «оксиданты-антиоксиданты» в БАЛЖ при БА позволяет объективно оценивать ситуацию непосредственно в очаге патологического процесса, что дает возможность не только понять механизмы развития болезни, но и провести патогенетическое обоснование лечения данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болевич С.Б. Бронхиальная астма и свободнорадикальные процессы: патогенетические, клинические и терапевтические аспекты. М.: Медицина, 2006. 253 с.
2. Журавлев А.И., Журавлева А.И. Сверхслабое свечение сыворотки крови и его значение в комплексной диагностике. М.: Медицина, 1975. 128 с.
3. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимические и патофизиологические аспекты. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. 343 с.
4. Зиновьев С.В. Морфометрическая характеристика легочных макрофагов, содержащихся в бронхоальвеолярном лаваже у пациентов с бронхиальной астмой // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2010. Вып.38. С.42–44.
5. Лазуткина Е.Л., Ландышев Ю.С., Цырендоржиев Д.Д. Функциональное состояние клеток бронхоальвеолярной лаважной жидкости больных бронхиальной астмой различной степени тяжести // Якут. мед. журн. 2012. №3. С.18–21.
6. Лебедько О.А., Гусева О.Е., Козлов В.К. Нарушения оксидативного метаболизма при хронических бронхообструктивных заболеваниях легких у детей // Бюл. физиол. и патол. дыхания. 2007. Вып.27. С.12–13.
7. Маянский Д.Н., Цырендоржиев Д.Д., Макарова О.П. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. Ч.2. Определение биосидности лейкоцитов. Методические рекомендации. Новосибирск, 1996. 47 с.
8. Маянский Д.Н. Лекции по клинической патологии: руководство для врачей, 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 464 с.
9. Соодаева С.К. Окислительный стресс и антиоксидантная терапия при заболеваниях органов дыхания // Пульмонология. 2006. №5. С.122–126.
10. Соодаева С.К., Климанов И.А. Нарушения окислительного метаболизма при заболеваниях респираторного тракта и современные подходы к антиоксидантной терапии // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2009. №1. С.34–38.
11. Ткачёва С.И. Дифференцированная эндобронхиальная диагностика и терапия в комплексном лечении больных бронхиальной астмой // Лечение и профилактика заболеваний органов дыхания / В.Ф.Ушаков, С.И.Ткачева, Г.Ф.Паламарчук. СПб., Благовещенск: АОКС, 1998. С.7–70.
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. Forsberg L., de Faire U., Morgenstern R. Oxidative stress, human genetic variation, and disease // Arch. Biochem. Biophys. 2001. Vol.389, №1. P.84–93.

14. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol.163, №7. P.1693–1722.

15. MacNee W.D. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. 2005. Vol.2, №1. P.50–60.

16. Montuschi P.R., Barnes P.J., Roberts L.J. 2nd. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress // FASEB J. 2004. Vol.18, №15. P.1791–1800.

17. Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans / G.M.Mutlu [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol.164, №5. P.731–737.

18. Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD // Eur. Respir. J. 2006. Vol.28, №1. P.219–242.

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. Zhuravlev A.I. *Sverkhslaboe svechenie syvorotki krovii ego znachenie v kompleksnoy diagnostike* [Superweak blood serum glow and its significance in complex diagnostics]. Moscow: Meditsina; 1975.
3. 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.
4. Zinov'ev S.V. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2010; 38:42–44.
5. Lazutkina E.L., Landyshev Yu.S., Tsyrendorzhiev D.D. *Yakutskiy meditsinskiy zhurnal* 2012; 3:18–21.
6. Lebed'ko O.A., Guseva O.E., Kozlov V.K. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniya* 2007; 27:12–13.
7. Mayanskiy D.N., Tsyrendorzhiev 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.
8. Mayanskiy D.N. *Leksii po klinicheskoy patologii: rukovodstvo dlya vrachey, 2-e izdanie* [Lectures about clinical pathology: manual for doctors, 2-nd edition]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008.
9. Soodaeva S.K. *Pul'monologiya* 2006; 5:122–126.
10. Soodaeva S.K., Klimanov I.A. *Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya* 2009; 1:34–38.
11. Tkacheva S.I. *Differentsirovannaya endobronkhial'naya diagnostika i terapiya v kompleksnom lechenii bol'nykh bronkhial'noy astmoy. V kn.: Ushakov V.F., Tkacheva S.I., Palamarchuk G.F. Lechenie i profilaktika zabolevaniy organov dykhaniya* [Differentiated endobronchial diagnostics and therapy in the complex treatment of patients with bronchial asthma. In: Ushakov V.F.,

Tkacheva S.I., Palamarchyuk G.F. The treatment and prophylaxis of respiratory diseases]. St. Petersburg, Blagoveshchensk: AOKS; 1998. pp.7–70.

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

13. Forsberg L., de Faire U., Morgenstern R. Oxidative stress, human genetic variation, and disease. *Arch. Biochem. Biophys.* 2001; 389(1):84–93.

14. Kharitonov S.A., Barnes P.J. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163(7):1693–1722.

15. MacNee W.D. Pulmonary and systemic oxidant/an-

tioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2(1):50–60.

16. Montuschi P.R., Barnes P.J., Roberts L.J 2nd. Iso-prostanates: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J.* 2004; 18(15):1791–1800.

17. Mutlu G.M., Garey K.W., Robbins R.A., Danziger L.H., Rubinstein I. Collection and analysis of exhaled breath condensate in humans. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164(5):731–737.

18. Rahman I., Adcock I.M. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 28(1):219–242.

Поступила 29.11.2012

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, Associated professor of Department of Hospital Therapy,
Amur State Medical Academy,
95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation.

E-mail: amurlaz@mail.ru