

М. Н. Палей, А. В. Притворова, А. В. Вьюшина, Е. В. Евсюкова

УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В ТЕРАПИЮ АНТИОКСИДАНТОВ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — одно из самых распространенных заболеваний человека. Смертность от ХОБЛ неуклонно растет и к 2020 г., по прогнозам экспертов ВОЗ, может занять третье место среди причин летальности в мире [1]. Для хронической обструктивной болезни легких характерно развитие необратимой бронхиальной обструкции с преимущественным поражением дистальных отделов дыхательных путей, паренхимы легких и формированием эмфиземы.

Особую роль в патогенезе ХОБЛ играет окислительный стресс, возникающий в результате избыточного образования активных форм кислорода (АФК) в условиях хронической гипоксии, воспаления и воздействия содержащихся в сигаретном дыме реактивных радикалов кислорода и азота [2]. Нарушение характерного для нормы баланса между интенсивностью свободно-радикального окисления (СРО) и антиоксидантной защиты (АОЗ) приводит к окислительной деструкции белков, липидов, углеводов, нуклеиновых кислот, а также к активации молекулярных механизмов, запускающих воспалительный процесс в легочной ткани [3–6].

Воспаление при ХОБЛ носит системный характер, приводя к развитию кахексии, потере скелетной мускулатуры, анемии, остеопорозу, депрессии и повышенному риску сердечно-сосудистых заболеваний [7; 8]. Кроме того, в условиях возникающей хронической гипоксии подавляется функция элементов митохондриальной дыхательной цепи и нарушается энергетический обмен на клеточном уровне. Это сопровождается развитием тканевой гипоксии и определяет морфофункциональные расстройства не только дыхательной, но и других систем организма больных ХОБЛ.

Постоянно прогрессирующее течение хронической обструктивной болезни легких сопровождается значительным ухудшением качества жизни пациентов: снижением толерантности к физическим нагрузкам, ограничением в повседневной деятельности, нарастанием одышки и т. д.

Таким образом, одна из приоритетных задач современной терапии ХОБЛ — улучшение качества жизни больных [1]. Это диктует необходимость поиска оптимальной комбинации лекарственных средств, способных оказать позитивное влияние на клиническое течение ХОБЛ и качество жизни пациентов.

Учитывая основные механизмы патогенеза заболевания, для улучшения течения и исхода ХОБЛ перспективным представляется применение препаратов, обладающих

Палей Марина Николаевна — заочный аспирант, С.-Петербургский государственный университет; e-mail: mnpaley@mail.ru

Притворова Анастасия Вадимовна — ст. лаборант, Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН; e-mail: sts@infran.ru

Вьюшина Анна Вадимовна — канд. биол. наук, Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН; e-mail: sts@infran.ru

Евсюкова Елена Владимировна — д-р мед. наук, профессор, С.-Петербургский государственный университет; e-mail: eevs@yandex.ru

© М. Н. Палей, А. В. Притворова, А. В. Вьюшина, Е. В. Евсюкова, 2013

как антиоксидантными, так и антигипоксическими свойствами. Подобный механизм действия имеет убихинон (коэнзим Q10) [9; 10], который синтезируется в организме из аминокислоты тирозин при участии витаминов В₂, В₃, В₆, В₁₂, С, фолиевой и пантотеновой кислот, а также ряда микроэлементов. Большая часть коэнзима Q10 синтезируется в печени и частично поступает извне с продуктами питания. В условиях острой гипоксии экзогенный убихинон проникает через биологические мембраны и встраивается в митохондриальную цепь, способствуя восстановлению ее электрон-транспортной функции. Антиоксидантное действие убихинона сходно по своему механизму с таковым у токоферолов [11].

Получена восстановленная форма кофермента — убихинол (биологически активная добавка к пище «Кубинол» фирмы «Витамакс», Россия). Убихинол содержит две дополнительные гидроксильные группы, что делает его растворимым и обеспечивает высокую биологическую доступность и проникающую способность. Кроме того, «Кубинол» обогащен биологически доступной формой витамина С, лецитином и изофлавононами сои. Присутствие этих веществ способствует усвоению Q10, усиливает его антиоксидантные свойства и пролонгирует действие [12].

Цель настоящего исследования — изучить, влияет ли включение БАД «Кубинол» в комплексную терапию больных ХОБЛ на качество их жизни.

Материалы и методы. Обследовано 49 больных ХОБЛ различной степени тяжести в фазе ремиссии заболевания. Диагноз выставляли на основании оценки клинической картины и результатов исследования функции внешнего дыхания (ФВД) в соответствии с классификацией ХОБЛ по степени тяжести заболевания (GOLD 2003).

Первую (I) группу составили 25 человек, из которых у 4-х имелась первая стадия ХОБЛ, у 8 — вторая, у 9 — третья и у 4-х — четвертая. Средний возраст пациентов составил $59,40 \pm 1,46$ лет, средний индекс курения — $45,18 \pm 2,60$ пачек/лет. Пациенты I группы получали «Кубинол» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 30 дней.

Группа сравнения (II) — 24 человека, не получавшие «Кубинол». Среди них 4 больных с первой стадией заболевания, 9 — со второй, 8 — с третьей, 3 — с четвертой. Средний возраст пациентов II группы составил $59,54 \pm 0,99$ лет, средний индекс курения — $49,92 \pm 3,64$ пачек/лет.

В период исследования пациенты обеих групп, имевшие первую и вторую стадии заболевания, не получали бронхолитическую и противовоспалительную терапию, тогда как больные с третьей и четвертой стадией ХОБЛ принимали тиотропия бромид («Спирива») по 18 мкг в сутки и беродуал по потребности.

Контрольную группу составили 23 здоровых некурящих добровольца, не имеющих хронической бронхолегочной патологии и аллергических заболеваний.

Перед началом и на 30-й день наблюдения оценивали клиническое состояние больных ХОБЛ и показатели функции внешнего дыхания до и после проведения бронхолитической пробы с помощью спирометра «Диамант». Определяли насыщение гемоглобина кислородом (SaO_2) до начала лечения, на 30-й день терапии «Кубинолом» и через 14 дней после отмены «Кубинола» в первой группе, а также в 1-й, 30-й и 45-й день наблюдения в группе сравнения. Исследование проводили с помощью пульсоксиметра «NIKSU» (модель MD300 C1, производитель Beijing Choice Electronic Technology Co., Ltd. China). В эти же сроки осуществляли забор венозной крови для исследования окислительной модификации белков (ОМБ) и количества восстановленных тиолов, а также оценивали качество жизни (КЖ) пациентов.

Для количественного определения продуктов окислительной модификации белков применяли метод, основанный на реакции взаимодействия карбонильных производных окисленных аминокислотных остатков белков с 2,4-динитрофенилгидразином (2,4-ДНФГ) с образованием 2,4-динитрофенилгидразонов, которые регистрировали спектрофотометрически [13]. Перед исследованием сыворотку разводили физиологическим раствором 1:10. Содержание белка в сыворотке крови измеряли по методу Лоури. Для исследования уровня спонтанной ОМБ к 50 мкл разведенной сыворотки приливали 0,95 мл 0,01М Na-К-фосфатного буфера. Для определения стимулированной ОМБ количество буфера уменьшали до 0,75 мл. В качестве стимулирующей системы Фентона в пробу добавляли 0,1 мл смеси 10мМ Fe²⁺ и ЭДТА (1:1) и 0,1 мл 0,1М H₂O₂. Ставили две параллельные пробы, одна из которых служила контролем. Конечный объем проб составлял 1 мл. Контрольные и опытные пробы инкубировали в течение 15 минут при 37° С, после чего в пробы добавляли 1 мл холодной 20% ТХУ для осаждения белка, затем в опытные пробы добавляли 1 мл 0,1М 2,4-динитрофенилгидразина для окрашивания продуктов ОМБ, а в контрольные добавляли 1 мл 2М HCl. Окрашивание проводили в течение одного часа при комнатной температуре. Затем пробы центрифугировали при 200g в течение 10 мин в центрифуге К-26. Осадок дважды промывали 2–3 мл смеси этанола: этилацетат (1:1), высушивали и растворяли в 3 мл 8М мочевины с добавлением 1 капли 2М HCl.

Продукты реакции — карбонильные производные белков, образовавшиеся на стадии инициации процесса, регистрировали при длине волны 270 нм, а на стадии элонгации — при 363 нм. Количество продуктов ОМБ выражали в единицах оптической плотности, рассчитанной на 1 мг белка (Е/мг белка). Для оценки стимулированной ОМБ использовали величину приращения ОМБ, вычитая из значений, полученных в пробе после индукции реактивом Фентона, значения спонтанной ОМБ. Измерения проводили на спектрофотометре СФ 26.

Спонтанная (СП) ОМБ — показатель, характеризующий базальный уровень окисленных белков. Индуцированная (ИНД) ОМБ указывает на наличие субстрата для свободно-радикальных процессов, т. е. выступает показателем устойчивости системы к перекислению.

Количество восстановленных тиолов определяли по методу В.В. Соколовского и соавт. [14]. Результаты выражали в мкМ в расчете на 1 мл. Уровень восстановленных тиолов характеризует работу многих компонентов антиоксидантной системы.

Качество жизни больных ХОБЛ изучали с помощью русскоязычной версии опросника SF-36 (Medical Outcomes Study 36-item short form health survey), разработанного в 1992 г. американскими докторами J. E. Ware и C. D. Sherbourne в Центре изучения медицинских результатов США. SF-36 предназначен для использования в клинической практике и научных исследованиях для оценки общего здоровья населения у больных в возрасте от 14 лет и старше [15–17].

Российская версия опросника SF-36 была создана сотрудниками Межнационального Центра исследования качества жизни (МЦИКЖ, Санкт-Петербург). Она обладает надежными психометрическими свойствами и приемлема для проведения популяционных исследований качества жизни в России [18–21].

SF-36 — общий опросник здоровья, он может быть использован для оценки качества жизни здоровых и больных различными заболеваниями. Он содержит 8 показателей здоровья, которые более всего подвержены влиянию заболевания и лечения.

Опросник состоит из трех логически построенных звеньев: 36 пунктов, 8 шкал, каждая из которых объединяет в себе от 2 до 10 пунктов. Вопросы отражают общую самооценку здоровья в динамике за последний год, а также 8 сфер здоровья. Полученные ответы в результате обработки формируют 8 шкал.

Количественно оцениваются следующие показатели:

- физическое функционирование (Physical Functioning — PF), отражающее степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок (самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей и т. п.);
- ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning — RP) — влияние физического состояния на повседневную ролевую деятельность (работу, выполнение повседневных обязанностей);
- интенсивность боли (Bodily pain — BP) и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью, включая работу по дому и вне дома;
- общее состояние здоровья (General Health — GH) — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения;
- жизненная активность (Vitality — VT) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным;
- социальное функционирование (Social Functioning — SF) определяется степенью, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение);
- ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional — RE), предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности (включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества и т. п.);
- психическое здоровье (Mental Health — MH) характеризует настроение, наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций.

Подсчет баллов производится с помощью прилагающейся расчетной таблицы. Показатели могут колебаться от 0 до 100, при этом 100 — это лучший из возможных значений и представляет полное здоровье, а минимальное — 0, которое свидетельствует о наихудшем состоянии параметров КЖ.

Формула вычисления значений: [(реальное значение показателя) — (минимально возможное значение показателя)]: (возможный диапазон значений) × 100.

Таким образом рассчитывался реальный диапазон значений по каждой шкале в процентах от возможного диапазона для каждого показателя.

Статистическую обработку материала проводили с помощью стандартного приложения прикладных программ «Statistica» v6 для персонального компьютера IP 166 ММХ. Достоверность различий между средними величинами параметров определяли с помощью непараметрических критериев Вилкоксона (для зависимых выборок) и U-критерия Манна—Уитни (для независимых выборок). Корреляционный анализ проводили путем вычисления коэффициента Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Результаты исследований и обсуждение. Результаты исследования показали, что качество жизни больных ХОБЛ в фазу ремиссии заболевания снижено, причем больные имели низкие значения показателей по всем шкалам опросника (табл. 1).

Таблица 1. Показатели качества жизни (%) до и после применения «Кубинола» у больных ХОБЛ

Показатели качества жизни (25 больных)	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
До лечения	50,8±5,0	21,0±6,7	64,9±5,6	33,4±3,7	42,4±4,1	59,0±3,9	35,1±8,4	48,6±3,7
Через 30 дней лечения	59,0±4,7	32,0±7,7	82,1±5,1	39,2±3,1	48,6±3,4	72,5±3,5	49,3±9,3	57,0±2,5
Через 14 дней после лечения	58,4±4,7	32,0±8,1	82,5±4,9	39,5±3,2	48,4±3,3	71,1±3,5	46,7±9,4	56,6±2,6
P_1	<0,001	<0,05	<0,01	=0,001	<0,01	<0,001	<0,05	<0,001
P_2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: достоверность различий между показателями до лечения и через 30 дней лечения — P_1 , через 30 дней лечения и через 14 дней после его окончания — P_2 .

Было отмечено снижение общего состояния здоровья (GH), которое выражалось в ограничении выполнения повседневной работы вследствие ухудшения физического (RP) и эмоционального (RE) состояния. При этом даже в фазу ремиссии заболевания больные чувствовали себя утомленными, лишенными жизненной энергии, ощущали постоянную тревогу за перспективы лечения.

Установлено, что чем больше степень тяжести ХОБЛ, тем ниже показатели КЖ: физическое функционирование (PF) ($R = -0,68$, $p < 0,05$), ролевое физическое функционирование (RP) ($R = -0,51$, $p < 0,05$), общее состояние здоровья (GH) ($R = -0,50$, $p < 0,05$), жизненная активность (VT) ($R = -0,40$, $p < 0,05$) и социальное функционирование (SF) ($R = -0,40$, $p < 0,05$).

Снижение качества жизни у больных ХОБЛ наблюдается на фоне активации свободно-радикального окисления. Так, у больных ХОБЛ в фазу ремиссии заболевания увеличены показатели спонтанной ОМБ на стадии инициации процесса и значительно снижены на стадии элонгации по сравнению со здоровыми людьми. При этом повышение степени ОМБ происходит на фоне истощения антиоксидантной защиты, о чем свидетельствует низкий уровень восстановленных тиолов (табл. 2).

Однако к 30-му дню лечения «Кубинолом» отмечено снижение уровня спонтанной окислительной модификации белков на стадии инициации процесса, уровень которого достигает такого у здоровых людей. Кроме того, при дополнительной стимуляции свободно-радикального окисления в модели металл-катализируемого окисления *in vitro* увеличивается прирост карбонильных производных (индуцированная ОМБ) в начальной стадии процесса, что указывает на наличие дополнительных резервов для окисления. В то же время через 14 дней после окончания приема «Кубинола» у больных ХОБЛ постепенно нарастает спонтанная ОМБ на стадии инициации процесса по сравнению с данными на 30-й день лечения ($0,016 \pm 0,004$ Е/мг против $0,011 \pm 0,004$ Е/мг, $P = 0,05$), тогда как на стадии элонгации показатели ОМБ по-прежнему не отличаются от таковых у здоровых людей. Таким образом, в результате применения «Кубинола» произошла нормализация свободно-радикальных процессов, что практически сохраняется в течение последующих двух недель.

Таблица 2. Изменение показателей ОМБ и уровня восстановленных тиолов у больных ХОБЛ при включении «Кубинола» в базисную терапию

Этапы определения показателей ОМБ и тиолов	Показатели ОМБ				Тиолы мкМ/л
	270 нм		363 нм		
	Спонтанная (Е/мг)	Индукцированная (Е/мг)	Спонтанная (Е/мг)	Индукцированная (Е/мг)	
Здоровые	0,011±0,002	0,131±0,008	0,020±0,003	0,153±0,013	0,524±0,012
I группа до лечения	0,025±0,005	0,114±0,010	0,013±0,002	0,146±0,007	0,417±0,015
Через 30 дней лечения	0,011±0,004	0,125±0,011	0,016±0,002	0,138±0,007	0,363±0,011
Через 14 дней после лечения	0,016±0,004	0,127±0,018	0,023±0,008	0,149±0,006	0,370±0,012
P_1	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,001
P_2	<0,05	<0,001	>0,05	>0,05	=0,001
P_3	=0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: достоверность различий между показателями у здоровых и больных ХОБЛ — P_1 , до лечения и через 30 дней лечения — P_2 , через 30 дней лечения и через 14 дней после его окончания — P_3 .

Анализ показателей качества жизни пациентов, проведенный в эти же сроки, выявил значительное улучшение у больных, получавших «Кубинол» (табл. 1). Так, к концу лечения повышаются все показатели КЖ, отражающие как физический компонент здоровья (PF, RP, BP, GH), так и психологический (MH, RE, SF, VT). Эти изменения сохраняются и через 14 дней после отмены препарата.

Возможно, уменьшение интенсивности СРО и деградации белков на фоне комплексного лечения с применением «Кубинола» способствует уменьшению выраженности системного воспаления, улучшению энергетического обмена клеток и их энергозависимой функциональной активности и, как следствие, оказывает положительное влияние на функцию внешнего дыхания и качество жизни больных ХОБЛ. Так, анализ корреляционных связей показал, что чем ниже спонтанная ОМБ на стадии инициации на фоне применения «Кубинола», тем выше показатели функции внешнего дыхания (ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, МОС₅₀, МОС₇₅) ($R = -0,40, p < 0,05$). В свою очередь, улучшение функции внешнего дыхания способствует повышению оксигенации крови. Об этом свидетельствуют положительные корреляции показателей ФВД с SaO₂: ЖЕЛ ($R = 0,63, p < 0,05$), ФЖЕЛ ($R = 0,70, p < 0,05$), ОФВ₁ ($R = 0,70, p < 0,05$), тест Тиффно ($R = 0,57, p < 0,05$), ПОСвд. ($R = 0,56, p < 0,05$), МОС₅₀ ($R = 0,61, p < 0,05$), МОС₇₅ ($R = 0,40, p < 0,05$).

Кроме того, выявлены положительные корреляции показателей ФВД со многими показателями КЖ, но в большей степени со шкалами физического здоровья (PF, RP, GH). Так, коэффициенты корреляции показателя физического функционирования (PF) с ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ₁, тестом Тиффно, ПОСвд., МОС₅₀, МОС₇₅ составили соответственно 0,60 ($p < 0,05$), 0,64 ($p < 0,05$), 0,71 ($p < 0,05$), 0,61 ($p < 0,05$), 0,60 ($p < 0,05$), 0,66 ($p < 0,05$) и 0,63 ($p < 0,05$).

У больных, не получавших «Кубинол» в комплексной терапии ХОБЛ, показатели окислительной модификации белков и уровень восстановленных тиолов остались без значимых изменений, при этом отмечена тенденция к усилению СРО (табл. 3).

Таблица 3. Показатели ОМБ и уровень восстановленных тиолов у больных ХОБЛ, получавших комплексную терапию без «Кубинола»

Этапы определения показателей ОМБ и тиолов	Показатели ОМБ				Тиолы мкМ/л
	270 нм		363 нм		
	Спонтанная (Е/мг)	Индукцированная (Е/мг)	Спонтанная (Е/мг)	Индукцированная (Е/мг)	
Здоровые	0,011±0,002	0,131±0,008	0,020±0,003	0,153±0,013	0,524±0,012
II группа до лечения	0,029±0,005	0,108±0,013	0,020±0,003	0,126±0,010	0,384±0,016
Через 30 дней лечения	0,034±0,004	0,111±0,008	0,018±0,003	0,119±0,008	0,379±0,018
Через 45 дней	0,038±0,005	0,111±0,008	0,018±0,002	0,113±0,009	0,376±0,016
P_1	=0,001	>0,05	>0,05	=0,05	<0,001
P_2	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
P_3	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание: достоверность различий между показателями у здоровых и больных ХОБЛ — P_1 , до лечения и через 30 дней лечения — P_2 , через 30 дней лечения и через 14 дней после его окончания — P_3 .

При этом на 45-й день наблюдения снизились показатели физического функционирования (PF) с 46,3±4,0% до 43,1±3,7% ($P < 0,05$), общего состояния здоровья (GH) с 36,9±2,1% до 33,7±1,8% ($P < 0,05$) и психического здоровья (MH) с 53,0±2,2% до 49,0±2,1% ($P < 0,01$). Полученные данные указывают на прогрессирующее снижение физической активности пациентов, что затрудняет их повседневную деятельность, отрицательно влияет на психологическое состояние и способствует возникновению проблем в различных сферах жизнедеятельности.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об эффективности включения в комплексную терапию ХОБЛ биологически активной добавки «Кубинол», обладающей как антиоксидантным, так и антигипоксическим свойствами. Применение «Кубинола» оказывает положительное влияние на физическое и психологическое здоровье больных ХОБЛ.

Литература

1. Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease — GOLD), пересмотр 2008 г. / пер. с англ. М.: Издательский холдинг «Атмосфера», 2009. 100 с.
2. Mak J. C. W. Pathogenesis of COPD. Part II: Oxidative-antioxidative imbalance // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2008. Vol. 12, N 4. P. 368–374.
3. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. 2005. Vol. 2, N 1. P. 50–60.

4. *Tetley T. D.* Inflammatory cells and chronic obstructive pulmonary disease // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* 2005. Vol. 4, N 6. P. 607–618.
5. *MacNee W.* Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. Vol. 2, N 4. P. 258–266.
6. *MacNee W., Tuder R. M.* New paradigms in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease I // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009. Vol. 6, N 6. P. 527–531.
7. *Celli B. R., MacNee W., Agusti A. G.* et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23, N 6. P. 932–946.
8. *Agusti A. G.* Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. Vol. 2, N 4. P. 367–370.
9. *Донченко Г. В.* Биохимия убихинола (Q). Киев: Наукова думка, 1988. 240 с.
10. *Littarru G. R., Tiano L.* Bioenergetic and antioxidant properties of coenzyme Q10: recent developments // *Mol. Biotechnol.* 2007. Vol. 37, N 1. P. 31–37.
11. *Крылов В. Н., Лукьянова Л. Д.* Антигипоксическое действие экзогенного убихинона (коэнзима Q) // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты: сб. / под ред. Л. Д. Лукьяновой и И. Б. Ушакова. М., 2004. С. 188–513.
12. Вездесущий коэнзим — настоящее чудо // Журнал дистриб. комп. Витамакс 2010. № 4. С. 22–25.
13. *Levine R. L., Carland D., Oliver C. N.* et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins // *Methods Enzymol.* 1990. Vol. 186. P. 464–478.
14. *Соколовский В. В., Кузьмина В. С., Москадынова Г. А., Петрова Н. Н.* Спектрометрическое определение тиолов в сыворотке крови // *Клин. лаб. диагностика.* 1997. № 11. С. 20–21.
15. *Ware J. E., Kosinski M., Bayliss M. S.* et al. Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: Summary of results from the Medical Outcomes Study // *Medical Care.* 1995. Vol. 33, N 4. P. 264–279.
16. *Ware J. E., Kosinski M.* Interpreting SF-36 summary health measures: a response // *Quality of life research.* 2001. Vol. 10, N 5. P. 405–413.
17. *Ware J. E., Sherbourne C. D.* The MOS 36-Item short-form health survey // *Medical care.* 1992. Vol. 30, N 6. P. 473–483.
18. *Ионова Т. И., Новик А. А., Гандек Б.* и др. Качество жизни здорового населения Санкт Петербурга // Тез. докл. Всерос. конф. с междунар. участием «Исследование качества жизни в медицине». СПб., 2000. С. 54–57.
19. *Чучалин А. Г., Белевский А. С., Смоленов И. В.* и др. Качество жизни больных бронхиальной астмой в России: результаты многоцентрового популяционного исследования // *Пульмонология.* 2003. № 5. С. 88–96.
20. *Чучалин А. Г., Белевский А. С., Овчаренко С. И., Королева И. А.* Качество жизни пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: можем ли мы ожидать большего? (Результаты национального исследования ИКАР–ХОБЛ) // *Пульмонология.* 2006. № 5. С. 19–27.
21. *Шмелев Е. И.* и др. Качество жизни больных хроническими обструктивными болезнями легких // *Пульмонология.* 1998. № 2. С. 79–81.

Статья поступила в редакцию 5 декабря 2012 г.