

Динамика показателей окислительного стресса у больных, переносящих обострение бронхиальной астмы, на фоне ингаляционной терапии липосомальными препаратами

ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

A.V.Lisitsa, S.K.Soodaeva, I.A.Klimanov, A.G.Chuchalin

Changes of oxidative stress parameters in patients with exacerbation of asthma under the therapy with inhaled liposomal drugs

Summary

The paper presents results of original study investigating effects of inhaled phospholipids on oxidative stress markers in patients with exacerbation of bronchial asthma. Principal oxidative markers such as exhaled nitric oxide (NO_{exh}), total nitrate / nitrite concentration ($\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$) in exhaled breathe condensate (EBC) and in blood plasma were studied. Statistically significant changes of these parameters were found compared to placebo: decreased NO_{exh} ($55,4 \pm 42,7$ ppb vs $16,2 \pm 3,9$ ppb), $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ in EBC ($18,1 \pm 2,7$ $\mu\text{mol/l}$ vs $10,2 \pm 3,3$ $\mu\text{mol/l}$) and in plasma ($68,9 \pm 7,3$ $\mu\text{mol/l}$ vs $57,2 \pm 4,0$ $\mu\text{mol/l}$), increased antioxidant activity of plasma ($1,95 \pm 0,45$ RU vs $3,31 \pm 0,63$ RU).

Key words: oxidative stress, oxidants—antioxidants, bronchial asthma, liposomes.

Резюме

В статье изложены результаты оригинального исследования, целью которого было изучение влияния ингаляционного введения фосфолипидов на показатели окислительного стресса у пациентов с обострением бронхиальной астмы. Изучены основные маркеры окислительного стресса, такие как уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе (NO_{exh}), суммарная концентрация нитратов / нитритов ($\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ) и в плазме крови, уровень антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови. Показаны статистически значимые изменения указанных показателей: снижение уровня NO_{exh} ($55,4 \pm 42,7$ ppb vs $16,2 \pm 3,9$ ppb), $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ ($18,1 \pm 2,7$ мкмоль/л vs $10,2 \pm 3,3$ мкмоль/л) и в плазме крови ($68,9 \pm 7,3$ мкмоль/л vs $57,2 \pm 4,0$ мкмоль/л), а также повышение уровня АОА плазмы крови ($1,95 \pm 0,45$ отн. ед. vs $3,31 \pm 0,63$ отн. ед.) в сравнении с плацебо.

Ключевые слова: окислительный стресс, оксиданты—антиоксиданты, бронхиальная астма, липосомы.

Воздействие активных форм кислорода (АФК) считают универсальным механизмом повреждения как белковых, так и липидных компонентов биомембран [1]. В организме АФК образуются в реакциях с участием различных оксидаз, принимают участие в важных биологических процессах — апоптоз, фагоцитоз, воспаление и др. [2]. В норме в организме сохраняется баланс между концентрацией радикалов и активностью антиоксидантных защитных систем. Нарушение баланса в системе оксиданты—антиоксиданты приводит к избыточному накоплению свободных радикалов и реализации их повреждающего воздействия. Повреждения структуры биомембран и сопряженных с ними функций большинства транс- и околомембранных белков (ферментов, рецепторов, транспортных и др.) нарушают нормальное течение многих внутри- и внеклеточных обменных процессов и функционирование клетки в целом [3]. Вызванное окислительным повреждением ингибирование активности мембранных ферментов усугубляется изменениями физико-химических свойств липидного бислоя. Такой механизм лежит в основе процессов оксидативного стресса и является одним из ключевых звеньев патогенеза многих хронических воспалительных заболеваний, в т. ч. бронхиальной астмы (БА).

Имеющиеся данные о роли биомембран в жизнедеятельности клетки и об универсальном характере повреждений мембран при широком спектре патологических состояний [4] позволяют предполагать, что:

- репарация поврежденных мембран, независимо от этиологии повреждающего фактора, будет неспецифично приводить к нормализации клеточного метаболизма и восстановлению нормальному функционированию клетки в целом;
- такую неспецифическую "мембранную" терапию целесообразно включать в схему лечения многих хронических воспалительных заболеваний, одним из звеньев патогенеза которых является оксидативный стресс.

Наиболее универсальным мембранно-репарирующим агентом, способным устранять локальные дефекты мембраны, тем самым восстанавливая и ее функционирование, и работу клетки в целом, являются именно фосфолипиды — естественный структурообразующий и функциональный компонент всех биомембран.

В связи с этим разработка методик комплексной фармакотерапии БА с использованием ингаляционного введения липосомальных препаратов представляется чрезвычайно перспективной и актуальной.

Материалы и методы

Проведено простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, в котором участвовали 112 больных БА средней степени тяжести, из них 61 % составляли женщины (средний возраст — 52,5 ± 17,3 года). Пациенты были случайным образом разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 58 пациентов, получавших ингаляции липосомального препарата на основе фосфатидилхолина через компрессорный небулайзер 1 раз в сутки в дозе 1 250 мг (300 мг фосфолипидов) на фоне традиционной терапии обострения БА. Во 2-ю, контрольную, группу вошли 54 пациента, у которых лечение обострения БА было проведено по традиционной схеме. В качестве плацебо использовался 5%-ный раствор мальтозы, имеющий схожие органолептические свойства с раствором фосфатидилхолина. Длительность терапии составила 14 дней.

Критерии включения:

1. В исследовании участвовали мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет.
2. Диагноз БА должен был быть подтвержден документально, продолжительность заболевания ≥ 6 мес.
3. В исследование включались пациенты, подписавшие информированное согласие перед проведением любой специфической процедуры протокола; согласные выполнять все процедуры исследования; способные правильно использовать препарат и вести дневник его применения, способные к комплаенсу с исследовательской группой.
4. В исследовании участвовали пациенты с обострением БА. Показатели пиковой скорости выдоха находились в пределах 60–80 %_{долж.} после ингаляции 1 дозы бронхолитика через небулайзер, и значение сатурации кислорода при дыхании атмосферным воздухом — в пределах 91–95 % (обострение средней степени тяжести).
5. Все пациенты получали базисную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (иГКС) в неизменной дозе 200–800 мкг в сутки либо кромономы не менее 3 мес. до включения в исследование.

Критерии исключения:

1. Пациенты моложе 18 и старше 80 лет.
2. Пациенты с известной или предполагаемой гиперчувствительностью к любому из компонентов препарата.
3. Легкое интермиттирующее, персистирующее и тяжелое течение БА, согласно критериям GINA пересмотра 2002 г. [5].
4. Беременные или кормящие женщины.
5. Женщины фертильного возраста, не использующие надежные способы контрацепции.
6. Иммунотерапия, проводимая в момент исследования.
7. ОРВИ и / или обострение хронических заболеваний в течение 30 дней до начала исследования либо во время него.

8. Любое заболевание, кроме БА, из-за которого состояние пациента может ухудшиться.
9. Постоянный прием системных ГКС или курс стероидной терапии, проведенный менее чем за 1 мес. до настоящего исследования.
10. Интервал < 30 дней между настоящим и предыдущим обострением БА.
11. Участие в другом клиническом испытании того же вещества или любого другого препарата в течение 30 дней до включения в данное исследование.
12. Стаж курения > 10 пачек / лет.
13. Подозреваемая или известная алкогольная и / или наркотическая зависимость.
14. Госпитализация в отделение интенсивной терапии в связи с БА в анамнезе.
15. Терапия β-блокаторами, включая глазные капли.
16. Невыполнение требований медицинского персонала.

После включения пациента в исследование (основная группа) проводилась традиционная терапия обострения БА, а также ингаляции липосомом через небулайзер *PARI LC plus* (компрессор *PARI Boy N*, Германия) в дозе 350 мг (5 мл) 1 раз в сутки в течение 14 дней. В лечении применялись оксигенотерапия, β₂-агонисты либо М-холинолитики (или их комбинации) через небулайзер, ГКС перорально и / или парентерально, муколитики и отхаркивающие препараты, иногда препараты теофиллинового ряда и иГКС. До и после терапии измерялись показатели, предусмотренные протоколом.

При оценке эффективности учитывались показатели, перечисленные ниже.

1. Уровень NO в выдыхаемом воздухе (NO_{exh}). NO_{exh} определялся посредством хемолюминисцентного анализатора *Logan Research-2149* (Великобритания). Единые методики измерения, дыхательные маневры, требования к аппаратуре, технические и физиологические параметры были стандартизированы в консенсусе *Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations* [6]. Согласно рекомендациям Европейского респираторного общества, за норму принимался интервал значений от 0,6 до 12,0 ppb [7].
2. Суммарная концентрация нитратов / нитритов (Σ NO₃⁻ / NO₂⁻) в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Процедура сбора КВВ осуществлялась по методике, описанной *I.Horvath et al.* [8], утром, натощак, в положении сидя при спокойном равномерном дыхании. В настоящей работе применялся оригинальный прибор. Пробирка для сбора конденсата опускалась в охлаждающую емкость со льдом, способствующую конденсации паров. Перед сбором конденсата тщательно обрабатывалась полость рта. Процесс вдоха осуществлялся испытуемым через нос, а выдоха — через рот в Г-образную стеклянную трубку. Сбор конденсата завершался при накоплении 1 мл жидкости (порядка 15–20 мин при спокойном дыхании), после чего собранный КВВ замораживали

при -70°C и в последующем подвергали анализу. Нитраты восстанавливались до нитритов оригинальным кадмиевым восстановителем, и дальнейшее определение проводилось спектрофотометрическим методом с использованием реактива Грисса [9, 10].

- $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в плазме крови. Белки осаждали, используя 50%-ную трихлоруксусную кислоту. К 900 мкг сыворотки добавляли 100 мкг 50%-ной трихлоруксусной кислоты, перемешивали и центрифугировали при 6 000 об./мин в течение 20 мин. Супернатант отбирали и доводили pH до 9,0 1-молярным раствором NaOH. Нитраты восстанавливались до нитритов оригинальным кадмиевым восстановителем, и дальнейшее определение проводилось спектрофотометрическим методом с реактивом Грисса [10].
- Уровень антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови. АОА плазмы крови определяли по методу, разработанному в лаборатории молекулярной и клеточной радиобиологии НИИ медицинской радиологии РАМН (Обнинск). Он основан на спектрофотометрическом определении малонового диальдегида (МДА), образующегося в модельной системе в результате реакции перекисного окисления липосом лецитина, индуцированной ионами 2-валентного железа в присутствии анализируемого образца плазмы крови (0). АОА плазмы крови, определяемая в модельной системе "лецитин – ионы Fe_2^{+++} " по выходу продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК), отражает общее состояние антиоксидантной системы (АОС) организма. Преимущество этого методического подхода заключается в способности интегрально оценить такие компоненты АОС, как связывание и окисление ионов железа, перехват свободных радикалов, восстановление и разрушение гидро- и липоперекисей, образующихся в ходе реакции. Данные представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка АОА в относительных единицах.

Результаты и обсуждение

Динамика основных показателей окислительного стресса, изученных в данном исследовании, представлена в табл. 1.

У всех участников исследования уровень NO_{exh} был повышен, по сравнению с нормальными значе-

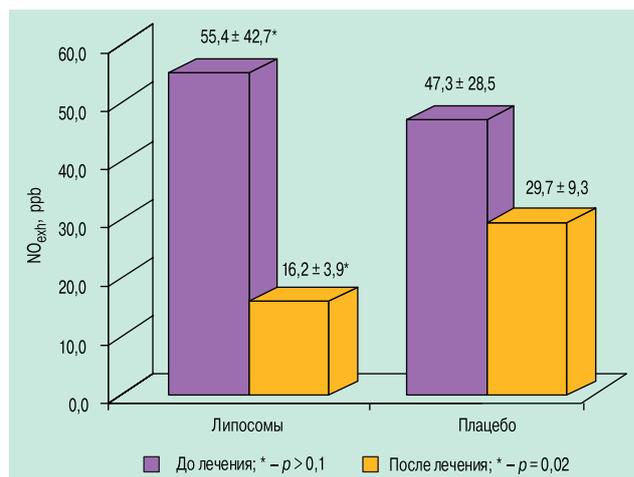


Рис. 1. Динамика концентрации NO в выдыхаемом воздухе в группах больных, получавших ингаляции липосом и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения

ниями. При поступлении в стационар в основной группе он составил $55,4 \pm 42,7$ ppb, в контрольной – $47,3 \pm 28,5$ ppb ($p > 0,1$).

Столь значительный разброс данных связан, по-видимому, со следующими факторами:

- наличие в исследуемой популяции различных форм заболевания (атопическая, эндогенная БА);
- различия в проводимой базисной терапии до поступления в стационар;
- различия в сроках с момента последнего обострения БА (чем меньше дней прошло с момента обострения, тем выше уровень NO_{exh}).

С учетом этим факторов возникла необходимость выявить группу пациентов с предельно высоким уровнем NO_{exh} (> 100 ppb).

К концу периода наблюдения уровень NO_{exh} значительно снизился в обеих группах, причем в группе пациентов, получавших ингаляции липосом, это снижение было статистически значимо более выражено, по сравнению с группой плацебо ($16,2 \pm 3,9$ vs $29,7 \pm 9,3$; $p = 0,02$), что подтверждает противовоспалительный эффект методики. Стоит отметить, что после проведенного курса терапии разброс данных относительного среднего значения значительно уменьшился, и более всего – в основной группе. Помимо этого, у пациентов с уровнем $\text{NO}_{\text{exh}} > 100$ ppb наблюдалось наиболее выраженное снижение данного показателя (в 4–4,5 раза), в то время как у пациентов со значениями NO_{exh} , близкими к среднему, снижение было не столь значительным (в 2–2,5 ра-

Таблица 1
Динамика основных маркеров воспаления в группах больных БА, получавших ингаляции липосом и плацебо соответственно

Показатель	Липосомы		Плацебо	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Уровень NO в КВВ, ppb	55,4 ± 42,7	16,2 ± 3,9	47,3 ± 28,5	29,7 ± 9,3
$\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ, мкмоль/л	18,1 ± 2,7	10,2 ± 3,3	17,5 ± 1,8	14,7 ± 3,4
$\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в плазме крови, мкмоль/л	68,9 ± 7,3	57,2 ± 4,0	67,5 ± 8,5	64,9 ± 9,1
АОА плазмы крови, отн. ед.	1,95 ± 0,45	3,31 ± 0,63	2,03 ± 0,51	2,24 ± 0,33

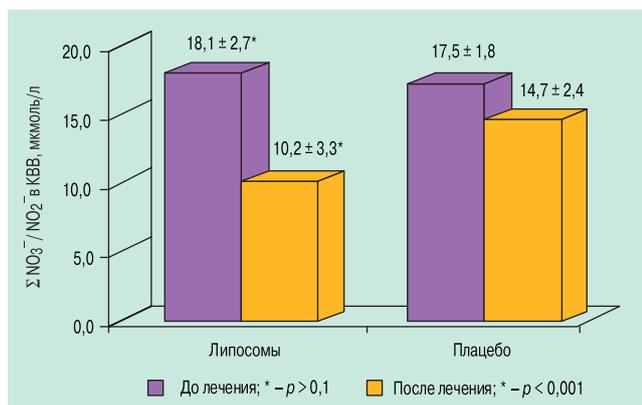


Рис. 2. Динамика концентрации $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в КВВ в группах больных, получавших ингаляции липосом и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения

за). Количество пациентов с исходно высоким уровнем NO_{exh} было примерно одинаковым в основной и контрольной группах ($n = 17$ и $n = 16$ соответственно).

Таким образом, можно сделать вывод, что выдыхаемый оксид азота является весьма лабильным показателем степени воспаления в респираторном тракте. Несмотря на кажущуюся простоту измерения, при определении его уровня возможны ошибки, а имеющийся значительный разброс данных указывает на вариабельность концентрации NO_{exh} у конкретных пациентов.

В связи с этим в настоящем исследовании было проведено изучение стабильных метаболитов оксида азота в КВВ для оценки эффективности проводимой терапии при обострении БА. Оценивалась $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ – интегральный показатель синтеза оксида азота в респираторном тракте, использование которого в качестве маркера активности воспалительного процесса при БА представляется наиболее предпочтительным.

При поступлении в стационар $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в КВВ была достоверно выше у пациентов обеих групп в сравнении с общепринятой нормой (до 5 мкмоль/л). В основной группе этот показатель составил $18,1 \pm 2,7$ мкмоль/л, в контрольной – $17,5 \pm 1,8$ мкмоль/л ($p > 0,1$; рис. 2).

При заборе материала использовался специальный загубник, чтобы предотвратить попадание слюны в КВВ. Помимо этого, для контроля содержания слюны в КВВ определяли уровень амилазы в образце, и при превышении порогового значения в 500 ед./л КВВ собирали повторно. Указанные измерения проводились, чтобы избежать ложноположительного результата (повышенной концентрации $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$).

К концу лечебного периода произошло выраженное снижение $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в группе больных, получавших ингаляции липосом, в то время как при применении плацебо этот показатель уменьшился незначительно ($10,2 \pm 3,3$ мкмоль/л vs $14,7 \pm 3,4$ мкмоль/л; $p < 0,001$; рис. 2). Полученные результаты указывают на выраженное подавление оксидативного стресса при применении препарата ингаля-

ции липосом по сравнению с плацебо при терапии обострения БА.

Для оценки взаимосвязи между уровнем NO_{exh} и $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ был проведен корреляционный анализ их зависимости в группе пациентов, получавших ингаляции липосом. Была выявлена умеренная положительная корреляция ($r = 0,45$; $p = 0,0004$; рис. 3).

Такой результат (т. е. отсутствие сильной прямой взаимосвязи между 2 указанными признаками) может быть обусловлен, в первую очередь, особенностями исследуемой выборки: у подавляющего большинства пациентов степень обострения БА была средней, близкой к тяжелой. При этом характер воспалительного ответа был безусловно более выраженным, чем, например, у амбулаторных пациентов с обострением БА средней степени, близкой к легкой.

Отсутствие сильной корреляции между NO_{exh} и $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ может быть также связано и с модификацией воспалительного ответа в респираторном тракте при указанных степенях тяжести обострения БА среднетяжелого течения, при котором меняется характер окислительного метаболизма. Зависимость при этом теряет линейный характер.

Несмотря на то, что распределение признаков в группе было близким к нормальному, был подсчитан коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r), значение которого составило 0,44 ($p = 0,00057$), что свидетельствует лишь о меньшей чувствительности этого параметра, по сравнению с коэффициентом линейной корреляции, и подтверждает предположение об отсутствии значимой корреляции между изучаемыми показателями.

В целях комплексной оценки антиоксидантного статуса организма в настоящем исследовании была проведена оценка $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в плазме крови и уровня антиоксидантной активности плазмы крови. Несмотря на то, что липосомы применялись ингаляционно и наибольший эффект был ожидаем

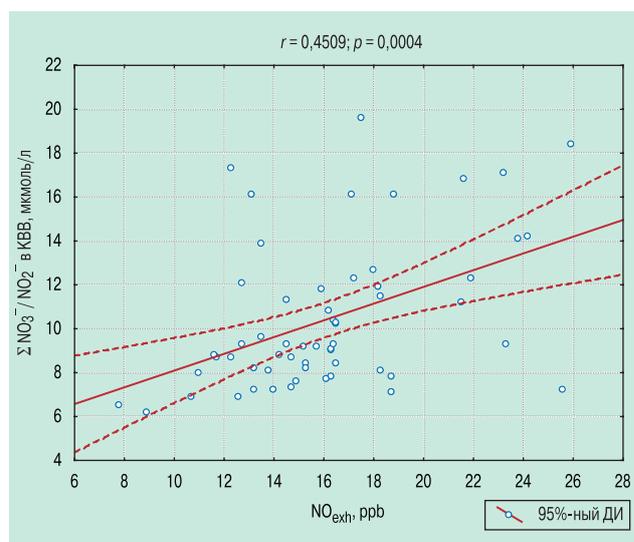


Рис. 3. График зависимости между уровнем оксида азота и $\Sigma \text{NO}_3^-/\text{NO}_2^-$ в КВВ после окончания периода лечения в группе больных, получавших ингаляции липосом

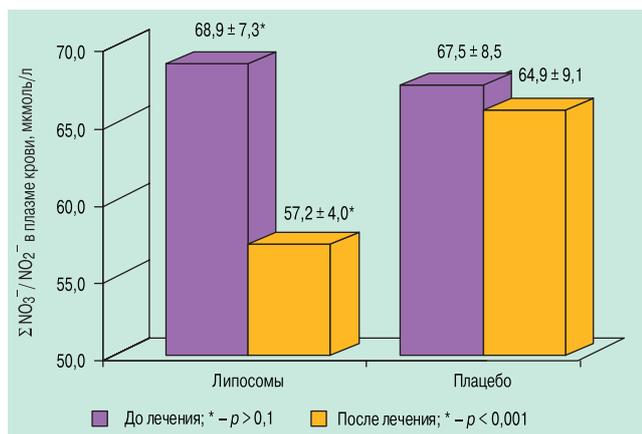


Рис. 4. Динамика $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в плазме крови в группах больных, получавших ингаляции липосом и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения

в месте введения, нельзя было исключить то обстоятельство, что подавление активности АФК и ПОЛ в респираторном тракте отразится на антиоксидантной системе организма в целом.

Согласно данным проведенных ранее исследований [11, 12], при обострении БА наблюдается гиперпродукция свободных радикалов в плазме крови и, соответственно, снижение ее АОА.

Уровень $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в плазме крови был выбран как маркер атопического воспаления для последующего сравнения с уровнем $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ.

Исходно у пациентов обеих групп значения данного показателя были повышены, составив $68,9 \pm 7,3$ мкмоль/л в основной группе и $67,5 \pm 8,5$ мкмоль/л ($p > 0,1$) – в контрольной (рис. 4).

По окончании периода лечения было зафиксировано статистически значимое снижение $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в плазме крови у пациентов, получавших ингаляции липосом, по сравнению с контрольной группой ($57,2 \pm 4,0$ vs $64,9 \pm 9,1$; $p < 0,001$) (рис. 4). Несмотря на незначительную разницу по изучаемому показателю между 2 группами в абсолютных величинах (7,7 мкмоль/л), достоверность полученного разли-

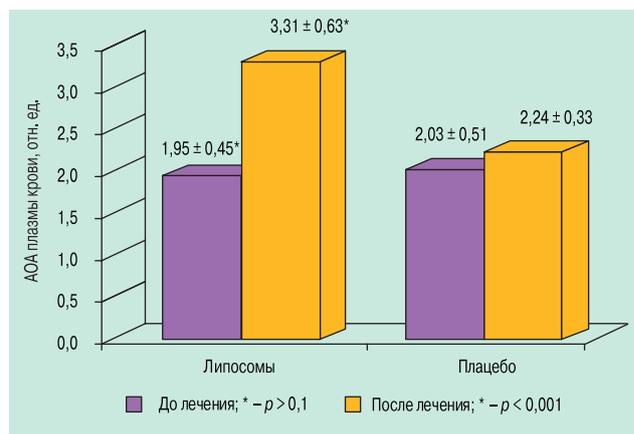


Рис. 6. Динамика АОА плазмы крови в группах больных, получавших ингаляции липосом и плацебо соответственно, до начала и после окончания периода лечения

чия довольно высока, что свидетельствует о значимом влиянии ингаляционного введения липосом на процессы воспаления и оксидативного стресса, сопровождающиеся генерацией активных форм азота в респираторном тракте.

Снижение концентрации радикалов в респираторном тракте сопровождается уменьшением их содержания также и в плазме крови. Полученные результаты могут быть связаны с репаративным действием фосфолипидов на мембраны поврежденных воспалением клеток и восстановлением морфофункциональной активности последних.

Таким образом, в ходе настоящего исследования были получены статистически значимые данные о снижении уровня $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ как в КВВ, так и в крови при использовании ингаляционного введения липосомальных препаратов в комплексной терапии обострения БА в сравнении с плацебо. В связи с этим представлялось чрезвычайно важным оценить корреляционную взаимосвязь между этими 2 показателями.

Была выявлена сильная положительная корреляция между $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ и в крови ($r = 0,73$;

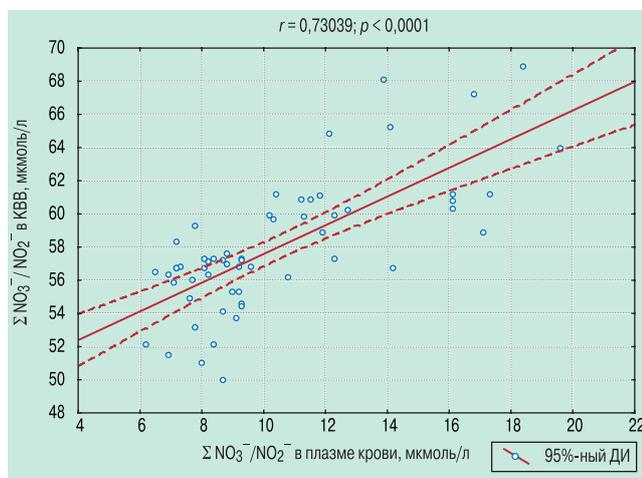


Рис. 5. График зависимости между $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ и в крови после окончания периода лечения в группе больных, получавших ингаляции липосом

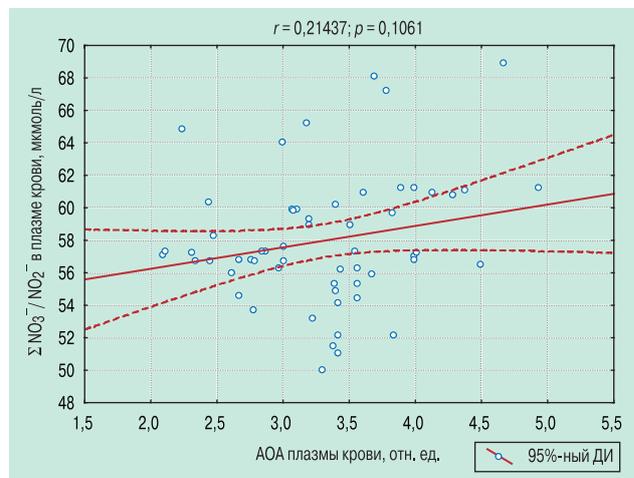


Рис. 7. График зависимости $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в плазме крови и АОА плазмы крови после окончания периода лечения в группе больных, получавших ингаляции липосом

$p < 0,0001$; рис. 5). Такая взаимосвязь может служить признаком того, что ингаляционное введение липосом оказывает не только местное противовоспалительное действие, но и влияет на процессы оксидативного стресса на уровне организма в целом.

Еще одним показателем, изученным в данном исследовании и характеризующим антиоксидантный статус организма, была АОА плазмы крови. Она оценивалась по уровню МДА в модельной системе, который считается интегральным показателем, отражающим уровень процессов ПОЛ в организме.

У всех обследованных пациентов при поступлении в стационар регистрировалось выраженное снижение АОА плазмы крови. В основной группе этот показатель составил $1,95 \pm 0,45$ отн. ед., в контрольной – $2,03 \pm 0,51$ отн. ед. ($p > 0,1$; рис. 6).

После курса проведенной терапии было отмечено статистически значимое повышение АОА в группе больных, получавших фосфатидилхолин, по сравнению с плацебо ($3,31 \pm 0,63$ отн. ед. vs $2,24 \pm 0,33$ отн. ед.; $p < 0,001$), хотя он и оставался более низким, чем в норме (рис. 6).

Чтобы оценить, насколько уменьшение продукции нитратов / нитритов, отмеченное выше, повышает уровень АОА, был проведен анализ корреляционной зависимости между этими показателями (рис. 7). Между этим показателями в плазме крови не было выявлено статистически значимой корреляционной связи ($r = 0,21$; $p > 0,1$). Полученные результаты указывают, что вклад $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в динамику уровня АОА плазмы чрезвычайно низок, и повышение последнего обусловлено действием липосомальных препаратов на какие-либо иные механизмы формирования уровня АОА плазмы крови.

Заключение

Таким образом, ингаляционное введение липосомальных препаратов в дополнение к традиционной терапии обострения БА приводит к статистически значимому снижению уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе, $\Sigma \text{NO}_3^- / \text{NO}_2^-$ в КВВ и плазме крови и повышению уровня АОА плазмы крови, что позволяет рекомендовать использование ингаляционного введения липосомальных препаратов на основе фосфатидилхолина для применения в комплексной терапии обострения БА в большинстве лечебно-профилактических учреждений.

Литература

1. *Bergamini C.M., Hunte C.* Lipids in membrane protein structures. *Biochim. Biophys. Acta* 2004; 1666: 2–18.
2. *Hanaski Y., Ogawa S., Fukui S.* The correlation between active oxygen scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radic. Biol. Med.* 1994; 16 (6): 845–850.
3. *Tampo Y.* Studies on membrane factors in iron supported lipid peroxidation. *Yakugaki Zasshi* 2000; 120: 387–396.
4. *Вознесенский Н.А.* Роль исследования выдыхаемого оксида азота в пульмонологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
5. NHLBI / WHO Workshop report: Global strategy for asthma management and prevention 2002. www.ginasthma.com
6. *Kharitonov S., Alving K., Barnes P.J.* Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 1683–1693.
7. *Запруднова Е.А.* Изучение динамики метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха у детей при атопии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.; 2002.
8. *Horvath I., Donnely L., Kiss A. et al.* Combined use of exhaled hydrogen peroxide and nitric oxide in monitoring asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: 1042–1046.
9. *Хараева З.Ф.* Свободно-радикальный статус фагоцитов больных стафилококковой инфекцией: регуляция иммуноцитокинами и антиоксидантами: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М.; 2003.
10. *Кутмин А.И., Марусин А.В.* Антиоксидантная активность плазмы крови у лиц с разной дозой редкоизирующего хронического облучения. *Бюл. экспер. биол.* 1999; 127 (прил. 1): 34–37.
11. *Болевич С.* Роль свободнорадикальных процессов в патогенезе бронхиальной астмы: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. М.; 1995.
12. *Kharitonov S.A., Barnes P.J.* Exhaled markers of pulmonary diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (3): 1693–1711.

Информация об авторах

Лисица Александр Валерьевич – к. м. н., научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: afox@mail.ru
Соодаева Светлана Келдибековна – д. м. н., проф., зав. лабораторией клинической и экспериментальной биофизики ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: soodaeva@mail.ru
Климанов Игорь Александрович – к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной биофизики ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-52-64.
Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России"; тел.: (495) 465-52-64.

Поступила 28.07.09
 © Коллектив авторов, 2010
 УДК 616.248-085.032.23