

Ю. М. Гольденберг, А. Н. Кокосов, В. П. Мищенко, И. В. Редчиц

СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОЕ ОКИСЛЕНИЕ В ГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Медицинский стоматологический институт, г. Полтава, Всесоюзный НИИ пульмонологии,
г. Ленинград

Широкая распространенность болезней органов дыхания, возрастающая частота инвалидизации и смертности от этих заболеваний, недостаточная эффективность общепринятой терапии [30, 62, 79] предопределяют интерес к различным звеньям их этиопатогенеза. Особое место в нем занимают процессы свободнорадикального окисления (СРО), поскольку легкие представляют собой наиболее крупную биологическую мембрану, аэрогематический барьер которой обеспечивается главным образом фосфолипидами и липопероксидами, их структурной организацией [77].

Молекулярные механизмы развития некоторых видов легочной патологии, обусловленных рядом экзогенных факторов, тесно связаны с активацией свободнорадикальных реакций в тканях легких и воздухоносных путей [46]. Основными источниками свободных радикалов являются ферментативно «активированные» токсины, клетки и нечеточные активаторы воспаления [46, 108], а также экзогенные факторы, в частности токсические примеси атмосферы, такие как озон, двуокись азота, фиброгенные пыли и т. д. [10, 103, 112].

Активация СРО извращает адоренцепторную чувствительность, активирует эндогенную фосфолипазу A_2 , изменяет обмен арахидоновой кислоты. В условиях дисбаланса бета-адоренергической системы отмечается неконтролируемое образование свободных радикалов, что поддерживает воспалительный процесс и способствует его хронизации [77]. В обзоре А. В. Кубышкина [48] показана важная роль СРО в процессах хемотаксиса, активации нейтрофилов и альвеолярных макрофагов, угнетения антипротеазной активности, нарушении ресинтеза эластина, что приводит к изменению метаболизма соединительной ткани и её разрушению. Липоперекиси разрушают эндотелиальный барьер легкого. При интенсивной воспалительной реакции свободные радикалы из гранулоцитов реагируют с клеточными мембранами и инициируют СРО, что приводит к разрушению тех из них, которые повреждены патологическим процессом [92]. Аналогичные сведения приводятся по данным экспериментальных исследований [68, 88, 94, 100].

Однако в литературе представлены и сведения о том, что липоперекиси служат естественными регуляторами проницаемости и ионного транспорта биомембран [80] и их уровень может определять механизм регуляции биоэнергетических реакций митохондрий тканей с аэробным путем энергетического обмена [69]. Некоторыми авторами [12, 45] увеличение уровня свободных радикалов рассценивается не только как патогенный, но и как физиологический процесс, о чем, по их мнению, свидетельствует наличие липоперексидов в интактных тканях в крайне незначительных (примерно 10^{-7} /мг), но стабильных количествах. Ю. Н. Кожевниковым [39] реакции СРО признаются вторичными, обусловленными пространственной дезориентацией белково-липидных комплексов биомембран, т. е. представляющими отражение защитно-приспособительных реакций организма на клеточном уровне, характерной чертой которых является возможность выхода из-под контроля гомеостатических систем. Автором подчеркивается, что в реакции СРО происходит разрушение

только некробиотически измененных функционально неполноценных клеток, следствием чего является их обезвреживание. Braunstein [93] отмечает возможность защиты легких путем секреции свободных радикалов. Описан механизм разрушения свободными радикалами инфекционных агентов, нейтрализация альфа-1-протеиназного ингибитора, ведущего ингибитора лейкоцитарной эластазы и ингибитора активатора плазминогена [109].

О различной роли процессов СРО в зависимости от их интенсивности указывают А. С. Сейканов и др. [68]. По их данным слабая стимуляция СРО активирует тканевое дыхание, а выраженная — ингибирует этот процесс.

Приведенные сведения хорошо коррелируют с разработанной для клинических и особенно профилактических целей четырехэтапной схемой формирования и развития ХНЗЛ [40—42], в которой I этап («риск развития заболеваний») и IV («облигатные осложнения») не имеют четких внутриэтапных разграничений, что может приводить к мысли и о единстве патогенетических механизмов, их обуславливающих и определяющих, в то время как на II и III этапах («предболезнь» и «клинически выраженная болезнь» соответственно) эти различия достаточно велики и обусловлены наличием (либо отсутствием) воспалительного процесса в бронхолегочном аппарате, бронхообструктивным синдромом, сенсibilизацией, их взаимосвязью и степенью выраженности и т. д. В связи с вышеуказанным, представляют интерес представленные в литературе сведения о функциональном состоянии системы «СРО — антиоксидантная система (АОС)» в увязке с основными этапами формирования и развития ХНЗЛ.

По литературным данным на первом из них (I) взаимодействие экзо- и эндогенных факторов риска обуславливает активацию СРО. Особое значение в этом придается табакокурению [84]. Табачный дым усиливает продукцию супероксидного аниона [105], перекиси водорода [98, 110], ингибирует альфа-1-антитрипсин [96], легко повреждает гиалуроновую кислоту — основную макромолекулу внеклеточного тканевого матрикса [99]. По данным Anderson et al. [89], уровень перекисных процессов в крови у курильщиков был в 1,5 раза выше, чем у некурящих. В значительном количестве работ показана активация СРО под воздействием ультрафиолетового облучения, ряда химических соединений, проникающих в организм с воздухом или пищей, в частности четыреххлористого углерода, двуокиси серы, озона, которые под действием солнечной радиации, инициирующей фотохимические реакции окисления, приводят к накоплению в атмосфере свободных радикалов — возникает фотохимический смог [1, 56, 104]. Способствует активации СРО интенсивная физическая нагрузка и длительное пребывание на холодном воздухе [44, 96, 106], а также сенсibilизация организма [24, 49], работа в условиях повышенной запыленности [10, 20, 38, 52], злоупотребление алкоголем [9, 74, 90], ОРВИ [29], длительная гипероксия, возникающая при продолжительных ингаляциях кислорода [96].

Важную роль играет и время экспозиции повреждающих

факторов. Так, при длительном их воздействии происходит или срыв систем адаптации, что закономерно сопровождается активацией СРО, или выработка механизмов долговременных систем адаптации, что проявляется ингибированием процессов СРО [2]. Таким образом, функциональное состояние СРО может служить индикатором компенсации этих систем. О фазовом развитии процессов СРО при воздействии повреждающих факторов сообщают и другие авторы [70].

На активацию процессов СРО у лиц с риском хронического бронхита указывает М. Е. Рождественский [67]. Состоянию АОС у этих лиц посвящены единичные исследования, данные которых носят разрозненный характер. Так И. Нактинис и др. [53] указывают на снижение концентрации аскорбиновой кислоты в крови курильщиков. Э. Давидавичене и др. [21] отмечают снижение уровня церулоплазмينا у лиц, угрожаемых по развитию хронического бронхита, а С. А. Сторожок [74] — уменьшение активности супероксиддисмутазы (СОД) при алкогольной интоксикации. Очевидно, что, несмотря на единство представлений о снижении активности АОС, этот вопрос требует дальнейшего изучения и систематизации.

В доступной литературе нами выявлены единичные сообщения о состоянии СРО и АОС на этапе предболезни. Так, по данным некоторых авторов [75, 86] у больных предастмой отмечена активация СРО, что проявляется увеличением концентрации малонового диальдегида (МДА), а также снижением уровня активности СОД и церулоплазмينا. Г. Б. Федосеевым и др. [83] подтверждаются эти результаты, однако по их данным концентрация церулоплазмينا при предастме возрастает.

В эксперименте хронизация воспалительного процесса сопровождается значительным уменьшением содержания альфа-токоферола и повышением на 47,5 % уровня МДА в тканях легких [33].

Собственно БОД сопровождается, по представлениям большинства авторов, активацией СРО и истощением АОС [15, 17, 47, 57]. Этот процесс обусловлен накоплением в тканях легких агрессивного кислорода в результате фагоцитарной деятельности клеток крови [22, 36], изменением уровня цАМФ под воздействием аллергенов [58]. При воспалительных заболеваниях органов дыхания развивается дисбаланс между протеиназами и их ингибиторами за счет усиленного высвобождения протеолитических ферментов из фагоцитарных клеток и патогенных микроорганизмов [64], а также локальной инактивации ингибиторов [34]. В результате усиливается разрушающее действие ферментов (эластазы, коллагеназы и др.) на все компоненты соединительной ткани легких и стимулируются процессы кининогенеза с последующим повышением сосудистой проницаемости и развитием бронхоспазма [37, 76, 101]. Одним из главных механизмов местного повреждения ингибиторов протеолиза является окислительная инактивация их активного центра эндогенными оксидантами, продуцируемыми активированными нейтрофилами и альвеолярными макрофагами [26]. Кроме того, высокие концентрации липоперекисей (более 10^{-5} моль) могут подавлять фагоцитарную активность макрофагов [72, 81].

Высокий уровень СРО отмечается при острой пневмонии [6, 25, 35], что может сопровождаться развитием токсикоза у детей раннего возраста [66]. Снижение уровня антиоксидантов может обуславливать затяжное течение этого заболевания [57], при этом интенсивность свободнорадикальных реакций прогрессивно нарастает [23].

Существенную роль СРО играет в формировании бронхиальной обструкции [82]. Так, по данным В. А. Жмурова и др. [26] у больных с катаральным необструктивным бронхитом на фоне роста уровня СРО отмечается адаптационное усиление АОС, тогда как при наличии бронхообструктивного синдрома активность АОС падает, особенно в периоде ремиссии воспалительного процесса. Эти сведения подтверждаются исследователями [60, 87], отметившими усиление СРО при всех формах НЗЛ, но особенно выраженное у больных бронхиальной астмой, где этот процесс возрастает в 1,5—3,5 раза. В. М. Стригиным и др. [73] обнаружено увеличение содержания диеновых конъюгатов у больных бронхиальной астмой, тогда как у больных хроническим бронхитом этот показатель не превышал нормы. В то же время

[11, 16] показана активация СРО при хроническом бронхите. У больных бронхиальной астмой активация СРО не зависит от клинко-патогенетического варианта заболевания [86], однако уровень взаимоотношений СРО — АОС обусловлен выраженностью воспаления и степенью дыхательной недостаточности [75, 77] и играет важную роль в характеристике течения заболевания [7, 8].

Ткань легких обеспечена основными компонентами физиологической АОС [111], которые, благодаря иерархической организации, образуют цепь защитных барьеров от воздействия различного рода перекисей [14, 27, 91, 95, 97]. Подробное описание этих звеньев выходит за пределы настоящего обзора, однако необходимо подчеркнуть, что развитие болезней органов дыхания закономерно сопровождается депрессией АОС. Это проявляется снижением уровня церулоплазмينا на всех этапах развития бронхиальной астмы [51], уменьшением внутриклеточного содержания меди, что лимитирует антирадикальную активность СОД [83, 86], а также падением уровня токоферола [60, 87, 107]; у больных хроническим бронхитом зарегистрировано уменьшение уровня аскорбата [55, 65]. Косвенным подтверждением может служить и положительный эффект от применения синтетических и природных антиоксидантов для лечения этой группы заболеваний [3, 18, 32, 63, 85]. Высокая активность СРО и истощение АОС характеризуют и нагноительные заболевания легких [31, 50, 59, 78].

Формирование осложнений на IV этапе ХНЗЛ сопровождается утратой специфических (нозологических) черт легочной патологии в рамках хронической обструктивной болезни легких, основными признаками которой являются преимущественно бронхогенный диффузный пневмосклероз, обструктивная эмфизема легких, легочная и (или) легочно-сердечная недостаточность [40]. В патогенезе этих процессов и на данном финальном (IV) этапе хронической обструктивной патологии легких продолжает существенную роль играть СРО. Продукты свободнорадикальных реакций при диффузном пневмосклерозе накапливаются в тканях легких [13, 19, 47], причем применение антиоксидантов замедляет этот процесс [13]. Гипоксия обуславливает высокий уровень СРО у больных с легочной недостаточностью [17, 54]. Индукция реакций перекисидации у этих больных сопровождается не только патологическими изменениями биомембран бронхолегочного аппарата, но и структурно-функциональной трансформацией мембран эритроцитов [71, 80], повышением синтеза метгемоглобина и сульфгемоглобина [102], что в свою очередь приводит к микроциркуляторным расстройствам и нарушению кислородтранспортной функции крови, усугублению тканевой гипоксии [43] и формированию хронического легочного сердца [4]. По данным ряда авторов [5, 17, 28, 54, 61] нарастание степени дыхательной недостаточности сопровождается пропорциональным усилением процессов СРО. Активность АОС по данным специальных исследований [5, 28] носит фазовый характер, усиливаясь на ее ранних стадиях и снижаясь на терминальной, а по данным С. П. Григорьева [17] снижается последовательно, что подтверждается прогрессивным уменьшением активности каталазы [61, 78] и количества токоферола [5]. Декомпенсация легочного сердца сопровождается повышением уровня токоферола в крови, вероятно, за счет нарушения процессов потребления [87].

Таким образом, многочисленные исследования подтверждают важную роль дисбаланса системы СРО — АОС на всех этапах формирования и развития болезней органов дыхания и указывают на необходимость своевременного выявления нарушений и адекватной их коррекции на достаточно ранних этапах развития неспецифической бронхолегочной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Ж. И., Оксенгендлер Т. И. // Человек и противоокислительные вещества. — Л., 1985. — С. 25—35.
2. Айрапетянц М. Г., Гуляева Н. В. // Вестн. АМН СССР. — 1988. — № 11. — С. 49—55.

3. *Алекперов М. А., Агашева Н. Э., Селимханова Х. Х., Кулиев Ф. А.* // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Сборник резюме.— Киев, 1990.— № 52.
4. *Александров О. В.* // Микроциркуляция в клинике внутренних болезней.— М., 1983.— С. 4—9.
5. *Александров О. В., Григорьев С. П., Джанжагава М. С. и др.* // Рукопись депонир. редколлегией журнала «Тер. арх.» — 1989.— 20 С. Д18784.
6. *Аматуни В. Г., Сафарян М. Д.* // Журн. экспер. и клин. мед.— 1982.— № 5.— С. 414—418.
7. *Аматуни В. Г., Сафарян М. Д.* // Тер. арх.— 1984.— № 8.— С. 81—85.
8. *Аматуни В. Г., Егоян А. К., Нариманов М. З., Зильфян А. В.* // Там же.— 1989.— № 3.— С. 34—37.
9. *Балаклеевский А. И., Смелянская Г. Н., Климкович В. А. и др.* // Здравоохран. Белоруссии.— 1986.— № 7.— С. 52—55.
10. *Безрукавникова Л. М., Архипова О. Г., Нейфах Е. А., Бурлакова Е. Б.* // Всесоюзный биохимический съезд, 5-й: Тезисы сообщений.— М., 1986.— Т. 3.— С. 97.
11. *Безрукавникова Л. М., Архипова О. Г., Нейфах Е. А., Бурлакова Е. Б.* // Вопр. мед. химии.— 1988.— № 3.— С. 18—21.
12. *Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте* / Бурлакова Е. Б., Алексеенко А. В., Молочкина Е. М. и др.— М., 1975.
13. *Бондарев И. М., Кунцян А. Д., Селицкая Р. П. и др.* // Эффективность различных методов лечения больных туберкулезом.— М., 1981.— С. 104—109.
14. *Виру А. А.* // Лаб. дело.— 1984.— № 11.— С. 643—646.
15. *Вологодина А. В.* // Механизмы повреждения и регуляции восстановительных процессов.— Новосибирск, 1988.— С. 3—4.
16. *Гельфер Л. Ф., Каторкина Л. И., Новинская Л. А., Садовская Е. И.* // Сов. мед.— 1987.— № 8.— С. 8—10.
17. *Григорьев С. П.* Состояние системы «перекисное окисление липидов — антирадикальная активность» у больных хроническим бронхитом с хронической легочной недостаточностью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1989.
18. *Гольденберг Ю. М.* Клеточный и плазменный компоненты гемостаза у больных хронической пневмонией и пути коррекции: Дис. ... канд. мед. наук.— Киев, 1981.
19. *Гурьева И. Г., Андржеек Н. И., Смирнова Н. А. и др.* // Пробл. туб.— 1984.— № 4.— С. 59—64.
20. *Гусев В. А., Даниловская Е. В.* // Вопр. мед. химии.— 1987.— № 5.— С. 9—15.
21. *Давидавичене Э., Демшине И., Могилевская Г. А.* // Актуальные вопросы профилактики неинфекционных заболеваний.— Вильнюс, 1984.— С. 18—21.
22. *Дуглас С. Д., Куль П. П.* Исследование фагоцитоза в клинической практике: Пер. с англ.— М., 1983.
23. *Ермаков Е. В., Новоженев В. Г.* // Всесоюзный съезд терапевтов, 19-й, Тезисы докладов.— М., 1987.— Ч. 1.— С. 195—196.
24. *Жаркова Л. П.* Зависимость клинических проявлений аллергического (экссудативно-катарального) диатеза от состояния процессов перекисного окисления липидов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Смоленск, 1986.
25. *Жапарханова Р. С.* // Патология органов дыхания и реактивность организма.— Алма-Ата, 1987.— С. 118—121.
26. *Жмуров В. А., Кислицина Н. А., Кашуба Э. А. и др.* // Рукопись депонир. редколлегией журнала «Тер. арх.» — 1989.— 9 С. Д18814.
27. *Журавлев А. И.* // Физико-химические основы авторегуляции в клетках.— М., 1968.— С. 7—14.
28. *Заикин В. Н.* // Научные труды Рязан. мед. ин-та.— 1983.— Т. 77.— С. 19—23.
29. *Зенков Н. К.* // Актуальные вопросы патофизиологии.— Новосибирск, 1985.— С. 11.
30. *Зубрицкий М. К., Змачинская Н. Ф., Суслов П. С.* // Белорусский Респ. съезд терапевтов, 7-й, Тезисы докладов.— Минск, 1984.— С. 67—68.
31. *Зыбина Н. П.* Показатели обмена липидов и состояние системы «перекисное окисление липидов — антиоксиданты» при легочной патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1983.
32. *Иванюта О. М., Панасюк А. В.* // Пробл. туб.— 1984.— № 10.— С. 47—51.
33. *Казарян П. А., Арустамян Э. З.* // Перекисное окисление липидов в норме и патогенезе различных заболеваний.— Ереван, 1988.— С. 63—66.
34. *Каминская Г. О.* // Пробл. туб.— 1985.— № 5.— С. 63—71.
35. *Камышников В. С.* // Лабораторная диагностика.— М., 1985.— С. 68—69.
36. *Карр Я.* Макрофаги: Пер. с англ.— М., 1987.
37. *Кац Г. Л., Тарнопольская Л. В., Мальцева Н. В.* // Сов. мед.— 1987.— № 1.— С. 72—74.
38. *Кислицына Н. С., Привалова Л. И.* // Антиоксидантные системы организма при экспериментальной и клинической патологии.— Свердловск, 1987.— С. 88—97.
39. *Кожевников Ю. Н.* // Вопр. мед. химии.— 1985.— № 5.— С. 2—7.
40. *Кокосов А. Н.* // Белорусский респ. съезд терапевтов, 7-й, Тезисы докладов.— Минск, 1984.— С. 90—92.
41. *Кокосов А. Н.* // Острые и хронические заболевания органов дыхания.— Рязань, 1986.— Ч. 1.— С. 149—151.
42. *Кокосов А. Н., Александрова Н. И., Степанова Н. Г.* // Клин. мед.— 1991.— № 2.— С. 96—99.
43. *Колб В. Г., Камышников В. С., Зубовская Е. Т.* // Регуляторно-приспособительные механизмы в норме и патологии.— Л., 1986.— С. 70—73.
44. *Колесникова Л. И., Куликов В. Ю., Луценко М. Т. и др.* // Адаптация человека в различных климато-географических и производственных условиях.— Новосибирск, 1981.— Т. 2.— С. 117—118.
45. *Коломийцева И. К., Кузин А. М.* // Роль перекисей и кислорода в начальных стадиях радиобиологического процесса.— М., 1960.— С. 26—31.
46. *Коркина Л. Г., Снигирева Т. В., Клегерис А. М.* // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Сборник резюме.— Киев, 1990.— № 62.
47. *Котенко Т. В., Двораковская И. В., Зыбина Н. Н.* // Клин. мед.— 1983.— № 11.— С. 76—80.
48. *Кубышкин А. В.* // Сов. мед.— 1989.— № 6.— С. 26—30.
49. *Лозицкий И. В.* // Проблемы патологии в эксперименте и клинике.— Львов, 1985.— Вып. 7.— С. 6—7.
50. *Махмудов И. М.* // Физиология и патология органов дыхания.— Душанбе, 1984.— С. 89—90.
51. *Мелешко В. Е., Угрин О. М.* // Актуальные проблемы гемостаза в клинической практике.— М., 1987.— С. 253.
52. *Мищенко Т. М.* // Влияние химических и физических факторов окружающей среды на организм.— Алма-Ата, 1988.— С. 97—99.
53. *Нактинис И., Ругявичус М.* // Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины.— Каунас, 1981.— С. 134—135.
54. *Наровлянская С. Е.* Зависимость между перекисным окислением липидов и дыхательной недостаточностью при легочном туберкулезе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1986.
55. *Невзгода Н. А.* // Проблемы патологии в эксперименте и клинике.— Львов, 1981.— Т. 5.— С. 34—35.
56. *Новиков Н. И., Преображенская Т. Н.* // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Сборник резюме.— Киев, 1990.— № 45.
57. *Новоженев В. Г., Вязицкий П. О., Ермаков Е. В. и др.* // Тер. арх.— 1989.— № 3.— С. 84—87.
58. *Носкова И. В.* // Бронхиальная астма / Под ред. Г. Б. Федосеева.— Л., 1989.— С. 23—24.
59. *Петренко Е. П.* // Актуальные проблемы медицины и здравоохранения.— Алма-Ата, 1982.— С. 111—112.
60. *Погосян Е. Ш., Лорецян С. Ш.* // Перекисное окисление липидов в норме и патогенезе различных заболеваний.— Ереван, 1988.— С. 117—120.
61. *Прибылова Н. Н., Шклярова Б. С., Барбашина Т. А.* // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й:

- Сборник резюме.— Киев, 1990.— № 48.
62. Путов Н. В. // Проблемы пульмонологии.— Л., 1985.— Вып. 9.— С. 5—11.
 63. Олехнович В. М., Крылов В. И., Сорогин В. П., Жогин С. В. // Педиатрия.— 1982.— № 2.— С. 34—35.
 64. Ребров А. П. // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Сборник резюме.— Киев, 1990.— № 977.
 65. Редчиц И. В., Селихова Л. Г. // Новые методы диагностики и реабилитации больных неспецифическими заболеваниями легких.— М., Барнаул.— 1985.— С. 144—145.
 66. Резник Б. Я., Бирюков В. С., Налбандян Р. М., Симонян М. А. // Педиатрия.— 1984.— № 9.— С. 16—19.
 67. Рождественский М. Е. // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Сборник резюме.— Киев, 1990.— № 978.
 68. Сейланов А. С., Попов Т. А., Конев В. В. // Журн. экспер. и клин. мед.— 1983.— № 2.— С. 108—112.
 69. Семенов В. Л. // Пат. физиол.— 1989.— № 2.— С. 17—20.
 70. Семенюк А. В., Колесникова Л. И. // Актуальные вопросы патофизиологии.— Новосибирск, 1985.— С. 7—9.
 71. Сергеева Е. А. Морфофизиологические особенности эритроцитов у больных хроническим бронхитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 1987.
 72. Стальная И. Д. Современные методы биохимии.— М., 1987.
 73. Стригин В. М., Трубников Г. В., Попова Л. Н. // Тер. арх.— 1983.— № 3.— С. 77—81.
 74. Сторожок С. А. // Антиоксидантные системы организма при экспериментальной и клинической патологии.— Свердловск, 1987.— С. 128—133.
 75. Субботина Т. Ф. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе и клинике бронхиальной астмы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Л., 1986.
 76. Сушкин А. Г. // Пробл. туб.— 1983.— № 6.— С. 41—46.
 77. Сыромятникова Н. В., Гончарова В. А., Котенко Т. В. Метаболическая активность легких.— Л., 1987.
 78. Ткачишин В. С. // Всесоюзный конгресс по болезням органов дыхания, 1-й: Сборник резюме.— Киев, 1990.— № 78.
 79. Тыщевский В. И. // Проблемы пульмонологии.— Л., 1985.— Вып. 9.— С. 12—15.
 80. Чаша Т. В., Шиляев Р. Р., Кузьменко Г. Н. // Вопросы гематологии в детском возрасте.— Иваново, 1983.— С. 31—35.
 81. Чучалин А. Г. // Тер. арх.— 1986.— № 6.— С. 15—20.
 82. Федосеев Г. Б., Жихарев С. С., Минеев В. В. // Там же.— 1984.— № 12.— С. 71—75.
 83. Федосеев Г. Б., Эмануэль В. Л., Жихарев С. С. // Клин. мед.— 1989.— № 12.— С. 44—48.
 84. Щербатенко Л. А., Андреев В. М., Жунгин П. Д., Пыргарь Д. П. // Казан. мед. журн.— 1988.— № 6.— С. 436—437.
 85. Хмелевский Ю. В., Кахновер Н. Б., Корницкая А. И. // Врач. дело.— 1981.— № 5.— С. 31—35.
 86. Эмануэль В. Л., Емельянов А. В., Кручина-Богданова Е. С. // Этиология, патогенез, клиника, лечение и профилактика бронхиальной астмы.— Л., 1989.— С. 42—47.
 87. Яковлева О. Я., Пентюк А. А. // Врач. дело.— 1984.— № 10.— С. 39—42.
 88. Ярош А. М. // Бюлл. экспер. биол.— 1984.— № 4.— С. 486—488.
 89. Anderson R., Theron A. J., Ras G. J. // Lung.— 1988.— N 3.— P. 149—159.
 90. Badawy A. // Brit. J. Alcohol. Alcoholism.— 1980.— Vol. 15, N 1.— P. 28—44.
 91. Barckow D., Schirop T. // Atemwegs u. Lungenkr.— 1987.— Bd. 13, N 11.— S. 527—533.
 92. Bertrand Y. // Intensive Care Med.— 1985.— Vol. 11, N 2.— P. 56—60.
 93. Braunstein G. // Presse méd.— 1988.— Vol. 17, N 28.— P. 1433—1437.
 94. Brown G. M., Donaldson K. // Thorax.— 1988.— Vol. 43, N 2.— P. 132—139.
 95. Buckley B. J. // J. Appl. Physiol.— 1987.— Vol. 63, N 1.— P. 359—367.
 96. Cordier J. F. // Bull. Europ. Physiopath. resp.— 1987.— Vol. 23.— P. 273—274.
 97. Cross C. E., Halliwell B., Allen A. // Lancet.— 1984.— Vol. 1.— P. 1328—1330.
 98. Davies J., Bernard Y. E. // Virchow's Arch. Abt. A. Path. Anat.— 1982.— Bd 398.— S. 109—117.
 99. McDevitt C. A., Beck G. J., Ciunga M. J., O'Brien J. // Lung.— 1989.— Vol. 167, N 4.— P. 237—245.
 100. Hussain M. Z., Bhatnagar R. S. // Biochem. biophys. Res. Commun.— 1979.— Vol. 89, N 1.— P. 71—76.
 101. Kanner E. E., Renzetti A. D., Klauber M. R. et al. // Amer. J. Med.— 1979.— Vol. 67, N 1.— P. 44—50.
 102. Kiyomi K., Hiroko K., Toshio A. // Arch. Biochem.— 1984.— Vol. 229, N 1.— P. 7—14.
 103. Menzel D. // Free Radicals in Biology.— London, 1974.— P. 201—204.
 104. Nuytinck J. K. S. Oxygen Free Radicals Shock.— Basel, 1986.— P. 185.
 105. Richter A. M., Abboud R. T., Johal Sh., Fera T. A. // Lung.— 1986.— Vol. 164.— P. 233—242.
 106. Parkes D. C., Eling T. E. // Biochem. J.— 1978.— Vol. 146.— P. 549.
 107. Ziemiński S., Panczenko-Krezowska B., Kowalska M. et al. // Pol. Tyg. lek.— 1984.— Vol. 39, N 9.— P. 281—288.
 108. Seakamp A., Lalonde Ch., Zhu D., Demling R. // J. Appl. Physiol.— 1988.— Vol. 65, N 3.— P. 1210—1216.
 109. Stief T. W., Aab A., Lenz P., Heinburger N. // Haemostas. Thrombos.— 1988.— Vol. 18, Suppl. 2.— P. 76.
 110. Tannel A., Gousset Ph. et al. // Rev. franc. Mal. resp.— 1983.— Vol. 11, N 3.— P. 301—315.
 111. Taylor J., Oky L. // Amer. Rev. resp. Dis.— 1982.— Vol. 126, N 3.— P. 476—482.
 112. Waller R. E., Lawther P. I. // Brit. med. J.— 1957.— Vol. 2.— P. 1473—1475.