

Н. ГОЛЬДШТЕЙН¹, Г. РЕБЕРГ¹, Ф.-Р. КЛЕФИШ², Л. КОРКИНА³

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ИНГАЛЯЦИЯМИ ГАЗООБРАЗНОГО СУПЕРОКСИДА

¹ Отдел медико-биологических исследований G & L technology GmbH, Штандорф;² Медицинская клиника им. Р. Вирхова Гумбольдтского университета, Берлин;³ НИИ педиатрической гематологии, Москва

Согласно известным представлениям о токсичности супероксида и продуктов его превращений в клетках и тканях, предупреждение продукции или элиминация этих соединений долгое время рассматривались как необходимые меры защиты от супероксидзависимых функциональных и структурных повреждений [28]. Современная концепция о биологических функциях супероксида, однако, свидетельствует о существовании более сложных взаимоотношений между активными формами кислорода (в первую очередь супероксида) и физиологией клеток и тканей. Так, супероксид может быть вовлечен в ряд клеточных биохимических и физиологических процессов, имеющих функционально противоположную направленность. К ним относятся в первую очередь реакции инициирования липопероксидации и реакции обрыва цепей, деление клеток и их злокачественное перерождение и апоптоз, бактерицидная активность супероксида и его участие в процессах воспаления [28].

Противоречивые свойства супероксида проявляются также на физиологическом уровне. Повышенная продукция супероксида тканями мозга может быть причиной повреждения мозговых структур [13], тогда как ингаляции газообразного супероксида (ГС) при определенных условиях потенцируют болеутоляющее действие наркотических [16] и ненаркотических анальгетиков [17], понижают временной порог развития обонятельной реакции [10], а также модифицируют ферментативную активность моноаминоксидаз в различных регионах головного мозга у крыс [19]. Ранее было показано также, что ингаляции супероксидсодержащих газовых смесей способствуют активации лейкоцитов при фагоцитозе туберкулезных микобактерий, повышая тем самым устойчивость организма к их патогенному действию [4]. Более того, недавно было продемонстрировано, что атмосферный ГС может быть отнесен к жизненно необходимым факторам окружающей среды [18].

Тем не менее в ряде патологических процессов, таких как злокачественное перерождение клеток, нейродегенеративная и кардиоваскулярная патология, а также хронические воспалительные заболевания, супероксидзависимое свободнорадикальное повреждение тканей часто является важным патогенетическим фактором [21]. Так, принято считать, что окислительный стресс, вызванный супероксидом и другими активными формами кислорода, продуцируемыми альвеолярными макрофагами и лейкоцитами периферической крови, играет ключевую роль в патогенезе бронхиальной астмы [23, 24]. В частности, установлена причинная связь между развитием и поддержанием воспалительного процесса в тканях бронхов и легких, эндогенным окисли-

тельным стрессом и возникновением характерной для бронхиальной астмы гиперреактивности бронхов [18]. Это находит подтверждение в отрицательных корреляциях между усилением образования супероксида нейтрофилами периферической крови и некоторыми динамическими респираторными параметрами у астматиков [24]. Эндогенный окислительный стресс часто сопровождается нарушениями ферментативной антиокислительной защиты, преимущественно со стороны супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГП) [5]. У астматиков соответствующие ферментативные активности в периферической крови коррелируют с продолжительностью заболевания и состоянием больного. При этом, однако, применение антиоксидантов не всегда оказывается эффективным. В частности, это относится к некоторым низкомолекулярным антиоксидантам, применение которых у этих больных продемонстрировало противоречивые результаты [9, 30].

Возможен, однако, принципиально иной путь контролируемого уменьшения эндогенного окислительного стресса. Известно, что адаптация организма к кратковременному действию стрессоров повышает устойчивость к последующим более сильным или продолжительным стрессорным воздействиям различной природы. Механизмы такой адаптации включают, в частности, усиление пероксидации и индукцию антиокислительных защитных систем [20, 21]. Ранее нами была продемонстрирована терапевтическая эффективность ингаляции ГС у детей, больных бронхиальной астмой [2]. Для объяснения возможных механизмов физиологического и терапевтического действия ГС нами было высказано предположение, что ингаляция низкодозированного экзогенного ГС может играть роль своеобразного адаптогена, уменьшающего интенсивность хронического воспалительного процесса и уровень окислительного стресса, что может иметь следствием улучшение респираторной функции у больных бронхиальной астмой. В данной работе представлены результаты клинической проверки этой гипотезы.

Исследования проведены у 27 пациентов (из них 20 женщины), средний возраст 42 года, с клинически установленной атонической формой бронхиальной астмы и с продолжительностью заболевания более 120 мес. Одновременно обследовали группу из 8 здоровых добровольцев (в том числе 3 женщины), средний возраст 20,5 года, подвергавшихся аналогичному воздействию. У испытуемых обеих групп определяли лабораторные и биохимические показатели крови и респираторные параметры. Показания для вовлечения в исследование больных бронхиальной астмой являлись следующие критерии: возраст не старше 45 лет; клинически подтвер-

жденный диагноз атопической формы бронхиальной астмы с типичной картиной приступов, вызванных специфическими раздражителями; стабильные спирометрические показатели в течение 4 нед, предшествующих началу исследования; нарушения легочных функций в виде уменьшения отношения объема форсированного выдоха за 1 с к жизненной емкости легких (ОФВ₁/ЖЕЛ; тест Тиффно) и/или значение ОФВ₁ менее 80% от должного, и/или уровень обратимости бронхоспазма после ингаляции 200 мкг аэрозоля сальбутамола (повышение ОФВ₁) более чем на 15% выше базисного, и/или уменьшение ОФВ₁ на 20% после ингаляции не более 4 мг/мл раствора метахолина хлорида.

Критериями исключения больных и лиц контрольной группы были для астматиков системный прием стероидов менее чем за 3 мес до начала исследования или более 3 мес в предшествовавшем году, продолжающееся лечение антибиотиками, хронический бронхит, эмфизема или хроническое обструктивное заболевание легких с диагностируемыми повреждениями легочной паренхимы; для обеих групп сезонная аллергия и острое инфекционное заболевание дыхательных путей с клиническими проявлениями, беременность и кормление грудным молоком, эпилепсия, серьезная патология сердечно-сосудистой системы, почек и печени, а также онкологические и другие опасные для жизни заболевания.

ЖЕЛ, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), peak flow (PEF), ОФВ₁, ОФВ₁/ЖЕЛ, а также значения Ve_{75} , Ve_{50} и Ve_{max} определяли с помощью спирометра Pneumoscreen ("Erich Jaeger", Германия). Сальбутамоловый тест (Ventolin[®], Glaxo, Англия) и нагрузочный метахолиновый тест PC20 mc (methacholine chloride, ACIC, Канада) проводили спустя 12 ч после последнего приема лекарств [21].

Подсчет форменных элементов периферической крови проводили на счетчике Coulter counter (Франция). Кортизол сыворотки крови определяли радиоиммунным методом (RIA, Cat, No, IM 190 21, IBL GmbH, Германия). Содержание восстановленного глутатиона эритроцитов (Глу_{эри}), а также активности глутатионпероксидазы (ГП_{эри}, Е. С. 1. 11. 1.9) и глутатионредуктазы (ГР_{эри}, Е. С. 1. 6. 4. 2) эритроцитов определяли по описанным методам [8, 11, 20]. Активности супероксиддисмутазы (СОД_{эри}, Е. С. 1. 15. 1. 1.) и каталазы (Кат_{эри}, Е. С. 1. 11. 1. 6) эритроцитов, а также внеклеточной СОД плазмы крови (ЕС-СОД) измеряли, как это было описано в работах [7, 28]. Продукцию перекиси водорода активированными лейкоцитами определяли методом люминолзависимой хемилюминесценции (Люм-ХЛ) [29] на хемилюминометре, модель 1251 фирмы LKB (Швеция).

В экспериментальном генераторе (G & L technology GmbH, Германия) ГС генерировался в потоке медицинского кислорода, пропускаемого через область тихого коронарного разряда со скоростью 150—180 мл/мин. Напряжение постоянного тока 4 кВ подавалось на разрядный электрод из угольного волокна @sigrafil ("Sigri GmbH", Германия). Биохимически детектируемый ГС измеряли на расстоянии 10 мм от активной зоны электрода. Для определения скорости генерирования ГС использовали общепринятые реакции восстано-

вления нитросинего тетразолия и цитохрома С. Специфичность генерации супероксида была подтверждена ингибированием реакций СОД из эритроцитов быка, полученной от фирмы "Sigma Chemie GmbH", Германия. Определенная этими методами скорость образования ГС составляла в условиях комнатной температуры 21—24°C и при относительной влажности 65—70% приблизительно 0,25 мкМ/мин. Детально описание методов генерирования и измерения ГС описано ранее [14, 15]. Образование озона не превышало 0,05 мкМ/мин (измерено с помощью анализаторных трубок фирмы "Dräger", Германия).

Все пациенты получали ингаляции ГС дополнительно к общепринятой терапии бронхиальной астмы. Пациенты и добровольцы ингалировали ГС в течение 15 мин, сеанс 2—3 раза в неделю в течение 2 2-недельных циклов с 2-недельным перерывом между циклами. Спирометрические и лабораторные исследования были проведены перед началом и сразу после окончания каждого ингаляционного цикла. Кроме того, для оценки стабильности улучшения легочных функций спирографические исследования были проведены также спустя 8 нед после прекращения ингаляций.

Для выявления различий между изменениями в группах были использованы непараметрические тесты Вилкоксона для зависимых и Манна—Уитни для независимых переменных. Корреляции между переменными определяли с применением корреляционного анализа по Пирсону. Достоверными принимались различия со значениями $\alpha \leq 0,05$.

Нами были обнаружены изначальные достоверные различия между больными бронхиальной астмой и здоровыми испытуемыми по показателям уровня Глу_{эри}, Люм-ХЛ, а также активности СОД_{эри}. После завершения курса ингаляций ГС исходные различия в активности СОД_{эри} и Люм-ХЛ между этими группами исчезли, а различия в уровнях GSH_{эри} уменьшились до статистически незначимых (табл. 1). Было также показано, что в результате ингаляции ГС у больных достоверно снижались активность ГП_{эри}, а также активность СОД. Одновременно возрастали глутатионредуктазная активность эритроцитов, содержание кортизола в плазме и интенсивность Люм-ХЛ лейкоцитов периферической крови. У здоровых добровольцев было отмечено достоверное снижение активности СОД и возрастание Люм-ХЛ.

У больных бронхиальной астмой наблюдавшиеся биохимические изменения крови сопровождались улучшением легочных функций (табл. 2). Так, значения ОФВ₁ возросли на 14,6% ($p < 0,001$), Ve_{max} — на 7% (недостоверно), Ve_{50} — на 13,4% ($p < 0,05$) и Ve_{75} — на 25,1% ($p < 0,001$). Показатели сальбутамолового теста улучшились у 8 (29,6%) из 27 пациентов, уменьшение гиперреактивности бронхов в ответ на провокационный тест с метахолином наблюдалось у 12 (44%) больных. Интересно отметить, что у 4 из этих пациентов порог реакции на метахолин после окончания ингаляций ГС превысил нижнюю границу нормы.

Субъективное общее улучшение самочувствия отметили 23 (85%) пациента. Кроме того, 9 (33%) пациентов из 27 сообщили также о субъективном снижении чувствительности к действию таких ранее обычных для них внешних раздражителей, как холодный воздух, пыль и запах стирального порош-

Показатели окислительного стресса у испытуемых обеих групп перед началом и после окончания курса ингаляций ГС

Показатель	Пациенты (группа I)		Здоровые добровольцы (группа II)		Достоверность различий между группами I и II* (p)	
	исследование 1	исследование 2	исследование 1	исследование 2	исследование 1	исследование 2
ГП _{эри} (ед. акт/г Нв)	31,8 [28,8; 35,2]	26,3*** [24,8; 29,2]	33,7 [32; 36,3]	36,2 [32,6; 40]	нд	< 0,01
ГР _{эри} (ед. акт/г Нв)	8,3 [7,5; 10,1]	9,95*** [8,6; 11,29]	9,5 [8,7; 10,7]	10,9 [10; 12,9]	нд	нд
Глу _{эри} (мкМ/г Нв)	8,4 [7,1; 9,1]	7,7 [6,9; 8,9]	6,2 [5,9; 6,7]	6,7 [6,2; 6,9]	< 0,001	< 0,01
СОД _{эри} (мкг/мл крови)	34 [30; 43]	22,5*** [19,27]	28,5 [26; 31]	23* [20,5; 27,5]	< 0,02	нд
ЕС-СОД (мкг/мл плазмы)	2,2 [0,9; 3,3]	1,6** [0,8; 2,3]	2,6 [2,1; 3,5]	1,1** [0,5; 1,9]	нд	нд
Кат _{эри} (мкг/мл крови)	7400 [6500; 8700]	7700 [6600; 8400]	7350 [7000; 7850]	7300 [7150; 7450]	нд	нд
Люм-ХЛ (мВ)	385 [314; 605]	594*** [420; 709]	433 [378; 533]	616** [526; 657]	< 0,05	нд

Примечание. Здесь и в табл. 2: исследование 1 — исследование до начала ингаляций ГС; исследование 2 — сразу после окончания второго цикла ингаляций ГС. Данные приведены как медианы, в квадратных скобках приведены верхний и нижний квартили.

Звездочки — достоверность различий: одна — $p < 0,05$; две — $p < 0,01$; три — $p < 0,001$. * — тест Вилкоксона для независимых переменных. нд — отсутствие достоверных различий.

ка и/или парфюмерные запахи. Объективная оценка состояния здоровья в группе больных позволила к концу курса ингаляций ГС редуцировать основной курс медикаментозной терапии у 9 (33%) пациентов.

Исследование крови выявило в группе астматиков небольшое, однако достоверное (на 2,64%; $p < 0,05$) уменьшение лейкоцитоза, а также увеличение числа эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови (соответственно с $4,98 \cdot 10^{12}/л$ до $5,22 \cdot 10^{12}/л$ и с $2,05 \cdot 10^{11}/л$ до $2,54 \cdot 10^{11}/л$; в обоих случаях $p < 0,05$). Уровень кортизола возрос с 627 до 718 нмоль/л ($p < 0,01$). У здоровых добровольцев значения аналогичных лабораторных параметров были выражены значительно меньше или отсутствовали вообще.

Таблица 2

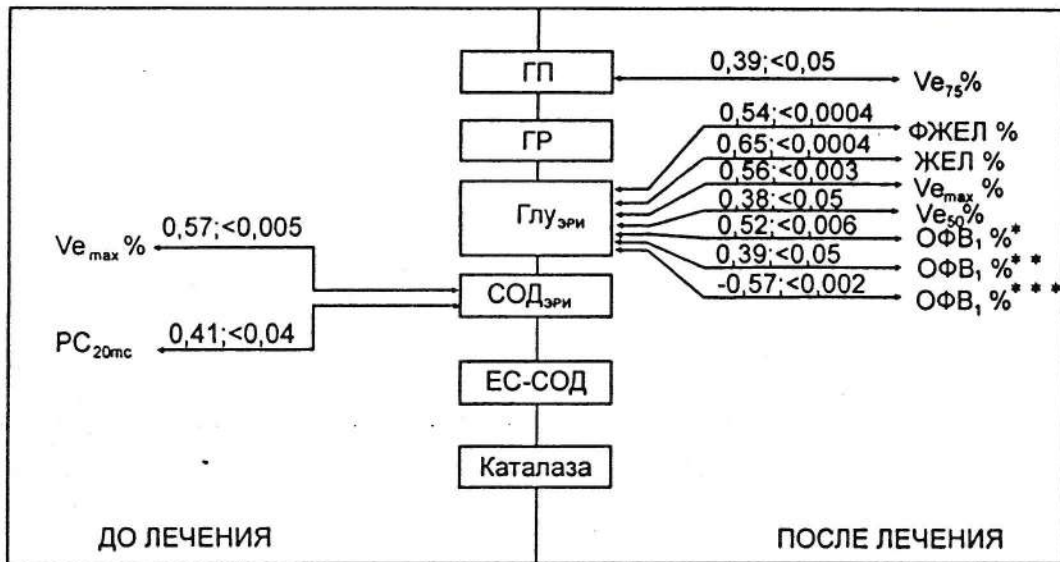
Спирометрические показатели (в %) у испытуемых обеих групп перед началом и после окончания курса ингаляций ГС

Показатель	Исследование 1	Исследование 2	Исследование 3
<i>Сальбутамоловый тест</i>			
ОФВ ₁ до дачи сальбутамола	72** [68; 77]	83 [69; 89]	82 [70; 91]
ОФВ ₁ после дачи сальбутамола	92** [87; 99]	97*** [89; 105]	100,5 [94; 110]
<i>Спирометрия</i>			
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	89* [85; 98]	92 [86; 100]	93 [85; 102]
ССВ	76* [60; 89]	84 [67; 92]	84 [72; 91]
Ve ₇₅	65* [55; 72]	68 [59; 79]	69,5 [59; 80]
Ve ₅₀	52* [34; 67]	59 [38; 74]	57 [44; 70]
Ve _{max}	48** [31; 64]	53 [44; 79]	53,5 [41; 76]

Примечание. Исследование 3 спустя 8 нед после окончания второго цикла ингаляций ГС; ССВ — средняя скорость выдоха. Одна звездочка — $p < 0,05$; две — $p < 0,01$ (исследование 1 по отношению к исследованию 2); три — $p < 0,01$ (исследование 2 по отношению к исследованию 3).

Известно, что СОД и ГП являются легко индуцируемыми ферментами и что уровень их активности в тканях обычно коррелирует с интенсивностью окислительного стресса [12]. Наблюдавшееся уменьшение активности этих ферментов после курса ингаляционной терапии ГС (соответственно на 33,8 и 17,3%) может быть интерпретировано как признак уменьшения характерного для больных бронхиальной астмой эндогенного окислительного стресса. Функционально с этим может быть связано уменьшение средних значений гиперреактивности бронхов и улучшение спирометрических показателей. В пользу клинического улучшения свидетельствует также уменьшение лейкоцитоза, что в свою очередь может быть следствием еще одного наблюдавшегося эффекта — повышения уровня эндогенного кортизола в крови. Интересно также отметить, что СОД-активность крови у астматиков до начала ингаляций ГС была в среднем на 19% выше, чем у здоровых добровольцев, хотя в данном случае нельзя исключить влияние возрастных различий между испытуемыми в обеих группах. В целом, однако, наши данные находятся в соответствии с концепцией существования причинно-следственной связи между эндогенным окислительным стрессом и бронхиальной астмой [20].

Нами была выявлена отрицательная корреляция между изменениями в активности СОД_{эри} и спирометрическими показателями у астматиков. Так, было обнаружено, что с уменьшением показателя СОД_{эри} возрастают значения Ve_{max} ($r = 0,57$; $p < 0,05$) и Ve_{50} ($r = 0,45$; $p < 0,05$). Исходно положительная корреляция между СОД_{эри} и показателем метахолинового теста PC_{20mc} ($r = 0,41$; $p < 0,04$) после курса лечения ГС исчезла (см. рисунок). Отмеченное может быть интерпретировано как уменьшение зависимости организма от факторов, стимулирующих гиперреактивность бронхов и активирующих антиокислительную защиту, в частности как уменьшение окислительного стресса. Улучшение спирометрических показателей и уменьшение гиперреак-



Корреляции между показателями антиокислительной защиты крови и респираторными показателями до и после воздействия ГС.

Звездочками отмечены данные, полученные в салбутамоловом тесте: одна — до теста; две — после теста; три — изменение показателей.

тивности бронхов развивалось на фоне повышения уровня эндогенного кортизола на 14,5% ($p < 0,01$), что имеет у данного контингента больных самостоятельное терапевтическое значение.

Отмечена также тенденция уменьшения в крови у астматиков уровня Глуэри после завершения ингаляций ГС (см. табл. 1). Как правило, повышенный уровень Глуэри также отражает повышенный уровень окислительного стресса в организме [31]. После ингаляций ГС корреляции между Глуэри и спирометрическими параметрами претерпевают у астматиков сложные изменения. Исходно положительные корреляции между Глуэри и Ve_{max} уступают после лечения место целому комплексу вновь сформированных корреляций между уровнем Глуэри и показателями спирометрии (см. рисунок). Единственная среди них отрицательная корреляция между Глуэри и салбутамоловым тестом представляет собой вполне логичное подтверждение влияния уменьшения окислительного стресса на улучшение функционального состояния больных.

Известно, что метаболизм глутатиона, в частности в фагоцитирующих клетках, контролируется ГП и ГР [22]. Повышение активности ГР может повысить величину пула Глуэри. В данной работе это нашло отражение в формировании положительных корреляций между изменениями активности ГР и такими легочными функциями, как $ОФВ_1$ ($r = 0,50$), ФЖЕЛ ($r = 0,50$) и ЖЕЛ ($r = 0,45$), во всех случаях $p < 0,01$. Об уменьшении уровня эндогенного окислительного стресса свидетельствует также снижение активности ГП. Разность между начальным и конечным значениями активности ГП находится в отрицательной корреляции с тестом Тиффно ($r = -0,34$; $p < 0,05$).

Люм-ХЛ лейкоцитов отражает в первую очередь способность этих клеток к образованию перекиси водорода, что в своей основе рассматривается как защитная реакция [29]. Исходно пониженный уровень Люм-ХЛ у астматиков может отражать функциональную недостаточность этих клеток. Физиологически аналогичную ответную реакцию — повы-

шение Люм-ХЛ — мы наблюдали как у астматиков, так и у здоровых добровольцев (см. табл. 1). Здесь интересно подчеркнуть, что исходно значительные и достоверные различия этого показателя у испытуемых обеих групп после ингаляций ГС исчезли (см. табл. 1).

Приведенные выше результаты демонстрируют возможность снижения эндогенного окислительного стресса путем ингаляционного воздействия низкими дозами ГС. Помимо бронхиальной астмы, этот физиотерапевтический по своей сути метод лечения может, по-видимому, найти успешное применение для лечения ряда других заболеваний бронхолегочной системы. В частности, более полувека назад было описано успешное применение сульфидсодержащих отрицательных газовых ионов для лечения фиброзно-продуктивных форм легочного туберкулеза [6]. Можно предположить, что в этом случае определенную лечебную роль может также играть активация эндогенных защитных механизмов, в частности фагоцитарной активности лейкоцитов [4]. Поскольку ГС рассматривается в качестве основного физиологически и терапевтически активного компонента пула отрицательных атмосферных ионов [14], применение обогащенной ГС воздушной смеси может найти широкое клиническое применение в терапии различных заболеваний бронхолегочной системы.

Физиологические механизмы ответных реакций на ингаляцию экзогенного ГС могут иметь различную природу. Во-первых, они могут носить адаптивный характер и активироваться не только супероксидом, но и теми ничтожно малыми количествами перекиси водорода, которая образуется в дыхательных путях в результате дисмутации супероксида [9]. Другой механизм системного действия ГС может быть связан с активацией системы гипоталамус — гипофиз — кора надпочечников и повышением уровня эндогенного кортизола в крови. Увеличение числа АКТГ-продуцирующих клеток после ингаляций ГС мы наблюдали также в гипофизе крыс [18]. Существенно отметить, что корти-

зол, помимо известного противовоспалительного действия, проявляет также умеренную антиоксидательную активность [5], что в свою очередь может способствовать уменьшению эндогенного оксидательного стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айрапетянц М. Г., Гуляева Н. В. // Вестн. АМН СССР. — 1988. — № 11. — С. 49—55.
2. Гольдштейн Н., Реберг Г., Клефш Ф. Р. // Пробл. туб. — 1997. — № 6. — С. 54—58.
3. Меерсон Ф. З., Пиенникова М. Г. Адаптация к стрессовым ситуациям и физическая нагрузка. — М., 1988.
4. Скардс И. Активация лейкоцитов. — Рига, 1968.
5. Сыромятникова Н. В., Гончарова В. А., Котенко Т. В. Метаболическая активность легких. — Л., 1987.
6. Чижжевский А. Л. Аэроионификация в народном хозяйстве. — М., 1960.
7. Aebi H. // Meth. Enzymol. — 1985. — Vol. 105. — P. 548—555.
8. Anderson M. E. // Ibid. — Vol. 113. — P. 548—555.
9. Anderson R., Hay J., Van-Wyc H. A., Theron A. // S. Afr. med. J. — 1983. — Vol. 63. — P. 649—652.
10. Aršavskis V., Goldšteins N., Arončika B. et al. // Latvijas Ārsts. — 1991. — N 2. — P. 77—80.
11. Carlberg J., Mannervic B. // Meth. Enzymol. — 1985. — Vol. 113. — P. 484—490.
12. Elstner E. F. Der Sauerstoff. Biochemie, Medizin. — Mannheim, 1990.
13. Essman W. B., Wollman S. B. // Oxygen Radicals: Systemic Events and Disease Processes / Eds D. K. Das, W. B. Essman. — Basel, 1990. — P. 172—192.
14. Goldstein N., Goldstein R., Merzlyak M. // Int. J. Biometeorol. — 1992. — Vol. 36. — P. 118—122.
15. Goldstein N., Lewin T. DE Pat. 19512228. — 1995.
16. Goldstein N., Lewin T., Kamensky A. et al. // Inflamm. Res. — 1996. — Vol. 45. — P. 473—478.
17. Goldstein N., Rehberg G., Voskresenskaya O. et al. // Schmerz. — 1997. — Bd 11, N 1. — S. 67.
18. Goldstein N., Arshavskaya T. // Biosciences. — 1997. — Vol. 52 c. — P. 396—404.
19. Goldstein N. DE Pat. 197 08 643 A1. — 1998.
20. Günzler W. A., Flohé L. // CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical Research / Ed. R. A. Greenwald. — Boca Raton, 1987. — P. 285—290.
21. Halliwell B. // Lancet. — 1994. — Vol. 344. — P. 721—724.
22. Hames M. N., Roos D. F. // Oxidative Stress / Ed. H. Sies. — London, 1985. — P. 115—130.
23. Hämäläinen A. // E. N. Soc. Biol. — 1994. — Vol. 188. — P. 321—331.
24. Jarhour N. N., Calhoun W. J. // J. Lab. clin. Med. — 1994. — Vol. 123. — P. 131—137.
25. Joyce D. P., Chapman K. R., Kesten S. // Chest. — 1996. — Vol. 109. — P. 697—701.
26. Kanazawa H., Kurichara N., Hirata K., Takeda T. // Ibid. — 1991. — Vol. 100. — P. 1319—1322.
27. Marklund S. L. // Meth. Enzymol. — 1990. — Vol. 186(B). — P. 260—265.
28. McCord J. M. // Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.). — 1995. — Vol. 209. — P. 112—117.
29. Merenyi G., Eriksen T. E., Lind J. // Photochem. and Photobiol. — 1985. — Vol. 41. — P. 203—208.
30. Powell C. V., Nash A. A., Powers H. J., Primhak R. A. // Pediat. Pulmonol. — 1994. — Vol. 18. — P. 34—38.
31. Trush M. F., Kensler T. W. // Free Radic. Biol. Med. — 1991. — Vol. 10. — P. 201—209.

Поступила 23.03.99

N. Goldstein, G. Rehberg, F.-R. Klefisch, L. Korkina. — ALTERED FUNCTIONAL AND BIOCHEMICAL PARAMETERS DURING TREATMENT OF PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA WITH INHALED GASEOUS SUPEROXIDE.

To investigate the impact of adaptive oxidative training with inhaled gaseous superoxide (GS) on endogenous oxidative stress (EOS) and lung function in asthmatics and healthy volunteers, short-term GS inhalation was repeated. The study involved 27 patients (median age 42 (34 to 44) years with atopic bronchial asthma and a median disease duration of 130 (120 to 180) months prior to the investigation and 8 healthy volunteers whose median age was 20.5 (18 to 25 years). The rates of GS generation at a distance of 1 cm from the source was 0.25 $\mu\text{mol}/\text{min}$. The examinees inhaled GS nasally over 15 minutes per session, on an average of 20 times over 2 periods of 4 weeks each. Spirometric studies, a methacholine challenge test, salbutamol test and blood cell count were performed, and blood antioxidative components were measured. There is evidence that GS inhalations in asthmatics cause an adaptive oxidative training and promote reductions in EOS, as well as activation of antiinflammatory mechanisms and improved spirometric parameters.