

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF BIOMARKERS OF THE INFLAMMATORY PROCESSES OF RESPIRATORY TRACT

**Z. Imetova
R. Kalmatov
B. Abdurakhmanov**

Summary. Review and analysis of literature data on the possibilities of using biological markers for the timely diagnosis of pathology of the lungs and respiratory tract indicates the discovery of a number of new molecules involved in the pathogenesis of local manifestations of diseases of the upper respiratory tract. Non-invasive methods for studying the composition of exhaled air condensate are widely used as methods for the clinical evaluation of inflammation and oxidative stress in the distal respiratory tract for respiratory diseases. This approach allows to detect early changes at the molecular level with the defeat of various departments of the respiratory system, which in turn makes it possible to scientifically substantiate the prognostic criteria of the inflammation risk, occupational and production-related diseases of the respiratory system, and also provides opportunities for the development and improvement of efficient methods of diagnosis and therapy.

Keywords: respiratory tract, bronchial asthma, exhaled breath condensate, oxidative stress, biomarkers.

Иметова Жазгул Букарбаевна

Преподаватель, Ошский государственный университет
jazgul80@mail.ru

Калматов Романбек Калматович

Д.м.н., Ошский государственный университет
krkmkmc@gmail.com

Абдурахманов Бактыяр Омурбекович

К.м.н., врач-радиолог, Ошская межобластная детская клиническая больница, Ошский государственный университет

Аннотация. Обзор и анализ литературных данных о возможностях использования биологических маркеров для своевременной диагностики патологии легких и дыхательных путей, указывает на обнаружение ряда новых молекул, участвующих в патогенезе местных проявлений заболеваний верхних дыхательных путей. Неинвазивные методы исследования состава конденсата выдыхаемого воздуха, широко используются в качестве методов клинической оценки воспаления и оксидативного стресса в дистальных отделах респираторного тракта при заболеваниях дыхательных путей. Применение этого подхода позволяет выявлять ранние изменения на молекулярном уровне при поражении различных отделов системы дыхания, что в свою очередь дает возможность научно обосновать прогностические критерии риска развития воспалительных, профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний органов дыхания, а также предоставляет широкие возможности для разработки и совершенствования эффективных способов диагностики и терапии.

Ключевые слова: дыхательные пути, бронхиальная астма, конденсат выдыхаемого воздуха, оксидативный стресс, биомаркеры.

Введение

Достоверно известно, что в организме больного с заболеваниями верхних дыхательных путей наблюдаются изменения на клеточно-молекулярном уровне, практически не встречающихся в норме. [1, 34]. Данные сдвиги определяются с помощью лабораторного изучения биологических образцов: жидкости, получаемой при бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ), крови, проб ткани легкого. Для выявления специфических диагностических биомаркеров, необходимы ясные представления о ключевых звеньях молекулярных механизмов воспалительных процессов дыхательной системы, локальных иммунологических механизмах и особенностях процессов свободно-радикального окисления (СРО) в легких и верхних дыхательных путях. Главным звеном патологического процесса при развитии вышеперечисленных заболеваний является хроническое воспаление, часто связанное со структурными изменениями в стенке дыхательных путей.

В последние годы общепризнанным является болезнетворное влияние химически токсических факторов окружающей среды на иммунную систему человека. Биологически активные вещества, выделяющиеся клетками дыхательных путей и воспалительного инфильтрата, играют несомненно основную роль в патогенезе воспалительных событий большинства заболеваний дыхательной системы.[29]. Эпителий дыхательных путей представляет собой барьер между внешней средой и тканями организма, поэтому продукция провоспалительных цитокинов клетками эпителия играет важнейшую роль в патогенезе легочных заболеваний [17].

Совершенствование подходов для ранней диагностики патологии с учетом современных представлений о молекулярно-клеточных основах патологии легких и верхних дыхательных путей, необходимо так как лечение заболевания на ранних стадиях позволяет существенно предотвратить ремоделирование дыхательных путей и развитие не-

обратимого повреждения дыхательных путей у больных с бронхиальной астмой легкой и средней степени тяжести.

Цель исследования

Анализ литературных данных о целесообразности и возможностях использования биологических маркеров для своевременной диагностики заболеваний органов дыхания.

Общепризнанные методы, такие как спирометрия и пикфлоуметрия основаны на обнаружении нарушений бронхиальной проходимости и оценивают только функциональные нарушения. Исследование же клеток и медиаторов воспаления дыхательных путей проводится с использованием бронхоскопии с БАЛ и биопсией, этот подход рассматриваются как «золотой стандарт» оценки воспаления. Однако метод обладает рядом неудобств для пациента — инвазивный, травматичный, что ограничивает его повторное использование.

В последние годы проводится поиск неинвазивных методов [21]. Предметом активных исследований является анализ КВВ и поиск биологических маркеров, получаемых с помощью этой пробы для диагностики заболеваний ВДП. В нем можно обнаружить большое количество различных маркеров воспаления, которые исследуются как возможные биомаркеры активности патологического процесса.

Известно, что секрет дистальных отделов респираторного тракта содержит нелетучие и более 200 летучих соединений, которые составляют первую линию защиты от оксидантов, аллергенов, микробной и бактериальной инфекции. Качественные и количественные характеристики этих соединений отражают степень повреждения дыхательных путей, воспалительных изменений и эффективность лечения и могут быть использованы для контроля динамики заболеваний легких и ВДП [29].

Сидоренко Г.И. и др. было разработано устройство, с помощью которого собирают конденсат при обычном дыхании человека, снизив до минимума загрязнение его слюной. Авторами были проведены исследования по идентификации летучих субстанций, в частности оксида азота [2]. В последние годы проводились исследования по определению нелетучих макромолекулярных соединений, присутствующих в выдыхаемом воздухе — протеинов, липидов, оксидантов и нуклеотидов. Эти макромолекулы могут выступать в качестве биомаркеров различных патологических процессов, происходящих в ВДП.

В последние годы усилия исследователей были сконцентрированы на определении окиси азота, цитокинов, эйкозаноидов в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ), продуктов ПОЛ и активных форм кислорода (АФК) в КВВ

[18]. При этом выдыхаемый воздух насыщается водяными парами, которые могут быть конденсированы при охлаждении, также содержит различные частицы из дыхательных путей.

Наиболее часто исследуют H_2O_2 . Пероксид водорода получается путем реакции супероксиданиона O_2^- при воздействии супероксиддисмутазы в некоторых клетках [11]. В дыхательных путях пероксид водорода, являясь летучей молекулой, высвобождается при воспалении, его источником являются нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги и эпителиальные клетки [18, 22]. Показано, что крупные дыхательные пути являются источником большей части выдыхаемой перекиси водорода (H_2O_2), что основывается на зависимости концентрации H_2O_2 от воздушного потока [32]. Количество аэрозолей, формирующихся в дыхательных путях, зависит от скорости воздушного потока и поверхностного натяжения внеклеточной выстилки. Чем выше скорость потока и меньше поверхностное натяжение, тем сильнее продукция аэрозолей. Баланс между низкой скоростью и высоким поверхностным натяжением, который обнаруживается на уровне альвеол, определяет интенсивность продукции аэрозоля. Показано, что турбулентные потоки облегчают формирование аэрозоля, а прохождение воздуха через систему охлаждения приводит к конденсации влаги, что делает возможным сбор выдыхаемого воздуха в жидкой или твердой форме [3, 23].

Количество конденсата, получаемого при выдохе, различается в зависимости от минутной вентиляции. Концентрация H_2O_2 в выдыхаемом воздухе является величиной, зависящей от потока воздуха [32].

Обнаружено увеличение уровня H_2O_2 у больных БА, коррелирующее с тяжестью заболевания [4], а также при ХОБЛ, бронхоэктазах, муковисцидозе, респираторном дистресс-синдроме, аллергическом рините, общем переохлаждении, системном склерозе [31].

Отмечено повышение уровня кислотнореактивных соединений тиобарбитуровой кислоты — ПОЛ, снижение уровня глутатиона у пациентов с БА по сравнению со здоровыми людьми. После курса терапии глюкокортикостероидами отмечается снижение концентрации H_2O_2 , малонового диальдегида (МДА) и повышение концентрации глутатиона [4].

Отмечена взаимосвязь между концентрацией выдыхаемой H_2O_2 и количеством эозинофилов в мокроте, гиперреактивностью дыхательных путей при астме различной степени тяжести [18]. Также зафиксирована высокая положительная корреляция между уровнями H_2O_2 и соединениями тиобарбитуровой кислоты, в частности МДА. Важно отметить, что увеличение уровня H_2O_2 и МДА у больных БА

и ХОБЛ связано со снижением значения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) [12].

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании продемонстрировано значительное уменьшение уровня H_2O_2 в выдыхаемом воздухе пациентов с БА, которые получали лечение ингаляционными кортикостероидами, по сравнению с плацебо [4]. По данным Horvath I. et al. (1998), концентрация H_2O_2 сохраняется повышенной у астматиков с тяжелым нестабильным течением этого заболевания, в то время как уровень выдыхаемого NO у таких больных после лечения кортикостероидами снижался. В качестве причины выявленной закономерности предполагается, что нейтрофилы, которые преобладают в бронхах, особенно при тяжелой астме, продуцируют увеличенное количество супероксидных радикалов [18].

Другие медиаторы воспаления, уровни которых выявляются при повышенной оксидантной и пероксидазной активности в организме, также привлекли внимание исследователей в качестве полезных биомаркеров у пациентов с БА. Показано, что уровень нитрита — стабильного конечного продукта метаболизма NO — у больных БА выше по сравнению со здоровыми людьми [15, 21]. Ganias K. et al. (2001) показали, что уровень нитритов/нитратов в КВВ достоверно повышен у больных atopической БА по сравнению со здоровыми и позитивно коррелирует с концентрацией H_2O_2 [15].

В последнее время в качестве маркеров воспаления в КВВ у больных БА также изучались изопростаны, продукты перекисного окисления арахидоновой кислоты в результате неэнзиматического действия активных форм кислорода. Эти вещества относительно стабильны и специфичны в отношении процесса пероксидации липидов, что делает их потенциально убедительными биомаркерами оксидативного стресса. Наиболее часто исследуется 8-изопростан, принадлежащий к классу изопростанов F2 [25, 26].

Исследование с участием пациентов с легкой, среднетяжелой или тяжелой БА, выявило увеличение уровня 8-изопростана в КВВ по сравнению со здоровыми людьми [5]. Показано, что и у больных с легкой БА уровень 8-изопростана в 2 раза больше по сравнению со здоровыми, а у больных с тяжелой степенью заболевания еще выше, независимо от дозы используемых кортикостероидов [5, 25].

Исследования, проведенные в последние годы, продемонстрировали увеличение уровня цистеиновых лейкотриенов В (ЛТВ) и ЛТВ4 в КВВ у пациентов с БА по сравнению со здоровыми [7]. При этом установлено, что лейкотриены высвобождаются из воспалительных клеток

дыхательных путей, частично из тучных клеток и эозинофилов, и играют определенную роль при астматическом воспалении дыхательных путей. ЛТВ4 формируется из арахидоновой кислоты в результате ферментативного гидролиза ЛТА4, потенциального активатора нейтрофилов и провоспалительных медиаторов [24]. Лейкотриены играют важную роль в патогенезе БА, вызывая сокращение гладкой мускулатуры, повышение сосудистой проницаемости и гиперсекрецию слизи. Установлено, что уровень лейкотриенов повышается с утяжелением БА. Blankenburg T. et al. (2000) показали, что концентрация ЛТВ4 у больных atopической БА достоверно выше, чем у здоровых [6]. В других исследованиях было продемонстрировано, что уровень ЛТВ4 в КВВ увеличивался с нарастанием тяжести БА у взрослых и детей [13].

В качестве еще одного из параметров может быть использован показатель pH дыхательных путей, который поддерживается с помощью баланса различных буферных систем, продукции и высвобождения кислот и оснований. J. Hunt et al. (2000) использовали КВВ для определения pH выдыхаемого воздуха у пациентов с БА. Было показано, что у больных БА значение pH сравнимо с уровнем, определяемым в мокроте и сходно с уровнем pH в бронхоальвеолярном лаваже [19]. Предполагают, что увеличение кислотности в просвете дыхательных путей может объяснить увеличение уровня выдыхаемого NO [15, 36].

Таким образом, полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что уровни малонового диальдегида, NO, 8-изопростана, тиобарбитуровой кислоты и других метаболитов, выявляемых в слизи и выдыхаемом воздухе, дают возможность оценить тяжесть БА, особенности ее течения [8, 10, 38].

Наиболее часто с использованием этих методов измерялась парциальная концентрация оксида азота (NO) в выдыхаемом воздухе, и было показано, что уровень данного показателя может быть использован как маркер эозинофилии мокроты [9, 16]. Установлено, что относительное содержание эозинофилов в составе мокроты более 3% ассоциировано с большей величиной ответа на терапию кортикостероидами, в то время как больные с неэозинофильной астмой (при относительном содержании эозинофилов в мокроте менее 3%) хуже реагируют на такое лечение [27]. Недавно было показано, что такой клинически значимый пороговый уровень эозинофилии мокроты связан с пороговым значением парциальной концентрации NO в выдыхаемом воздухе 42 миллиардных доли (ppb — parts per billion). Эти данные могут быть применены в клинической практике для дифференциальной диагностики эозинофильной и неэозинофильной бронхиальной астмы, а также для безопасной, быстрой и неинвазивной оценки эффективности противовоспалительной терапии [31].

Метод был подвергнут дальнейшему усовершенствованию, в результате чего стала возможна оценка вклада центральной и периферической составляющих в общую парциальную концентрацию NO в выдыхаемом воздухе с учетом вентиляционной гетерогенности. В то же время Williamson P.A. et al. (2011) предложили новый метод коррекции уровня продукции NO в дыхательных путях, который позволяет более точно оценить уровень альвеолярной продукции NO, а также уровень эозинофилии [35].

Некоторые исследователи полагают, что кроме оценки парциальной концентрации NO в выдыхаемом воздухе и эозинофилии важна концентрация Ne-лизина (карбоксиметиллизина), маркера хронического воспаления и оксидативного стресса в альвеолярных эпителиальных клетках, которая может быть измерена в индуцированной мокроте. Уровень этого маркера в значительной мере повышен у больных БА [20].

В последнее время также было обнаружено несколько новых биомаркеров, выявляемых в выдыхаемом воздухе, уровни которых связаны с воспалением, в том числе эндотелин-1, эотаксин-1, RANTES и пероксид водорода [36, 37]. Было показано, что уровни выдыхаемых оксида углерода (II) (CO) и NO изменяются в зависимости от типа используемой бронхопровокационной ингаляционной пробы (проба с метахолином или проба с аллергеном), а именно: воспалительный стимул, то есть воздействие аллергена, оказывает прямой положительный эффект на уровень NO, однако не влияет на уровень CO [29, 32].

Заключение

Тщательный анализ литературных данных показал, что выявлены немало новых молекул, играющих патогенетически важную роль в развитии местных проявлений заболеваний верхних дыхательных путей. Эти достижения в изучении патофизиологии заболевания, в особенности

клеточных и молекулярных механизмов, которые лежат в основе патогенеза резистентной формы заболевания, в перспективе могут быть использованы для обоснования новых направлений терапии заболеваний легких и ВДП.

Встречающиеся данные свидетельствуют, и о повышенном уровне заболеваемости болезнями дыхательных путей у лиц, подвергающихся влиянию болезнетворных факторов профессиональной деятельности, в частности, у работающих в непосредственном контакте с техническими жидкостями, подвергающихся воздействию частиц дизельных выхлопов, усиление симптомов со стороны дыхательной системы у работников металлообрабатывающей промышленности, что, по мнению авторов, в значительной мере обусловлено изменениями профиля ряда факторов защиты, «иммунных белков».

В связи с особенностями применения и отсутствием нарушений психологического комфорта для обследуемых все больше специалистов отдают предпочтение использованию неинвазивных методов исследования. Выявление ранних изменений на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях позволит получить информацию о направленности действия изучаемых факторов, позволит наметить пути их патогенетически обоснованной коррекции и даст возможность научно обосновать прогностические критерии риска развития воспалительных, профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний органов дыхания.

Таким образом, изучение такой социально значимой группы болезней, как заболевания дыхательных путей, с точки зрения системной биологии позволяет по-новому взглянуть на патогенез заболевания за счет более детального подхода к анализу каждого компонента в динамике, а также предоставляет широкие возможности для разработки и совершенствования эффективных способов диагностики и терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мамонтова Т.В., Кайдашев Т. В. Новые аспекты апоптоза мононуклеарных клеток в патогенезе атопической бронхиальной астмы // Аллергология. — 2005. — № 4. — С. 15–23.
2. Сидоренко Г.И., Зборовский Э. И., Левина Д. И. Поверхностно-активные свойства конденсата выдыхаемого воздуха (новый метод для изучения легочной функции) // Тер. архив. — 1980. — Т. 52. — С. 65–68.
3. Таганович А. Д. Получение конденсата выдыхаемого воздуха и анализ маркеров заболеваний легких // БМЖ. — 2002. — № 2. <http://217.21.36.82/msmi/bmm/02.2002/5.html>
4. Antczak A., Kurmanowska Z., Kasielski M., Nowak D. Inhaled glucocorticosteroids decrease hydrogen peroxide level in expired air condensate in asthmatic patients // *Respir. Med.* — 2000. — Vol.94, № 5. -P.416–421.
5. Baraldi E., Ghio L., Piovani V. et al. Increased exhaled 8-isoprostane in childhood asthma // *Chest.* — 2003. — Vol.124. — P. 25–31.
6. Blankenburg T., Schaedlich S., Schuelle W. Exhaled breath condensate as a sensitive diagnostic aid in asthma bronchiale // *Eur. Respir. J.* — 2000. — Vol.16 (suppl. 31).-P.1907.
7. Bodini A., Peroni D., Vicentini L. et al. Exhaled breath condensate eicosanoids and sputum eosinophils in asthmatic children: a pilot study // *Pediatr. Allergy Immunol.* — 2004. -Vol.15. — P. 26–31.

8. Breton C. V., Byun, H.-M., Wang, X. et al. Wainwright DJ, Bury SB. (2011). DNA methylation in harginase–nitric oxide synthase pathway is associated with exhaled nitric oxide in children with asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — Vol.184. — P. 191.
9. Chini L., Monteferrario E., Graziani S., Moschese V. Novel treatments of asthma and allergic diseases // *Paediatr. Respir. Rev.* — 2013. — Nov 5. [Epub ahead of print]
10. Cloots R. H., Sankaranarayanan S., DeTheije C. C. et al. Ablation of Arg1 in hematopoietic cells improves respiratory function of lung parenchyma, but not that of larger airways or inflammation in asthmatic mice // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* — 2013. — Vol.5. — P364–376.
11. Conner G. E., Salathe M., Forteza R. Lactoperoxidase and hydrogen peroxide metabolism in the airway // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2002. — Vol.166. — P. 57–61.
12. Corradi M., Pignatti P., Manini P. et al. Comparison between exhaled and sputum oxidative stress biomarkers in chronic airway inflammation // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol.24. — P.1011–1017.
13. Csoma Z. Leukotrienes in exhaled breath condensate of children with asthma // *Eur. Respir. J.* — 2001. — Vol.18 (suppl. 33). — P.358.
14. Effros R. M. Endogenous airway acidification: implications for asthma pathology // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol.163. — P. 293–294.
15. Ganas K., Loukides S., Papatheodorou G. et al. Total nitrite/nitrate in expired breath condensate of patients with asthma // *Respir. Med.* — 2001. — Vol.95, № 8. — P. 649–654.
16. Ghosh S., Erzurum S. C. Nitric oxide metabolism in asthma pathophysiology // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2011. — Vol.11. — P. 1008–1016.
17. Holgate S. T. The airway epithelium is central to the pathogenesis of asthma // *Allergol. Int.* — 2008. — Vol.57. — P. 1–10.
18. Horvath I., Donnelly L. E., Kiss A. et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol.26. — P. 523–541.
19. Hunt J. F., Fang K., Malik R. et al. Endogenous airway acidification. Implications for asthma pathophysiology // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol.161. — P. 694–699.
20. Kanazawa H., Kyoh S., Asai K., Hirata K. Validity of measurement of two specific biomarkers for the assessment of small airway inflammation in asthma // *J. Asthma.* — 2010. — Vol. 47. — P. 400–406.
21. Kharitonov S., Barnes P. Exhaled markers of pulmonary disease // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol.183. — P. 1693–1722.
22. Mathias L.J., Khong S. M., Spyroglou L. et al. Alveolar macrophages are critical for the inhibition of allergic asthma by mesenchymal stromal cells // *J. Immunol.* — 2013. — Vol.191 (12). — P. 5914–5924.
23. Mc Cord J. M. Oxygen derived free radicals in postischemic tissue injury // *N. Engl. J. Med.* — 1985. — Vol.312. — P. 159–163.
24. Menges T., Engel J. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with posttraumatic complications // *Crit. Care Med.* — 1999. — Vol.27, № 4. — P. 733–740.
25. Moncada S., Palmer R., Higgs A. Nitric oxide: Physiology, Pathophysiology and Pharmacology // *Pharmacol. Rev.* — 1991. — Vol. 43. — P. 109–142.
26. Montushi P.R., Barnes P.J., Roberts L. J. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress // *Faseb.* — 2004. — Vol.18, № 15. — P. 791–800.
27. Pavord I.D., Brightling C. E., Woltmann G., Wardlaw A. J. Non-eosinophilic corticosteroid unresponsive asthma // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 2213–2214.
28. Pelaia G., Renda T., Gallelli L. et al. Molecular mechanisms underlying airway smooth muscle contraction and proliferation: implications for asthma // *Respiratory Medicine.* — 2008. — Vol. 102 (8). — P. 1173–1181.
29. Raphael G.D., Metcalfe D. D. Mediators of airway inflammation // *Eur. J. Respir. Dis.* — 1986. — Vol. 147. — P. 44–56.
30. Sandrini A., Ferreira I. M., Jardim J. R. et al. Effect of nasal triamcinolone on lower airway inflammatory markers in patients with allergic rhinitis // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol.111. — P. 313–320.
31. Schleich F.N., Seidel L., Sele J. et al. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count 6~<3% in a cohort of unselected patients with asthma // *Thorax.* — 2010. — Vol. 65. — P. 1039–1044.
32. Schleiss M.B., Holz O., Behnke M. et al. The concentration of hydrogen peroxide in exhaled air depends on expiratory flow rate // *Eur. Respir. J.* — 2000. — Vol.16. — P. 1115–1118.
33. Tang W., Smith S. G., Beaudin S. et al. IL-25 and IL-25 receptor expression on eosinophils from subjects with allergic asthma // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2014. — Vol.163 (1). — P. 5–10.
34. Williamson P.A., Clearie K., Menzies D. et al. Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD // *Lung.* — 2011. — Vol.189. — P. 121–129.
35. Zietkowski Z., Skiepkowski R., Tomasiak-Lozowska M. et al. Anti-IgE therapy with omalizumab decreases endothelin-1 in exhaled breath condensate of patients with severe persistent allergic asthma // *Respiration.* — 2010. — Vol. 80. — P. 534–542.
36. Zietkowski Z., Skiepkowski R., Tomasiak-Lozowska M.M. et al. Rantes in exhaled breath condensate of patients with severe persistent allergic asthma during omalizumab therapy // *Int. Arch. Allergy Immunol.* — 2011. — Vol. 154. — P. 25–32.
37. Zuo L., Otenbaker N. P., Rose B. A., Salisbury K. S. Molecular mechanisms of reactive oxygen species-related pulmonary inflammation and asthma // *Mol. Immunol.* — 2013. — Vol.1. — P. 57–63.

© Иметова Жазгул Букарбаевна (jazgul80@mail.ru),

Калматов Романбек Калматович (krkmkmc@gmail.com), Абдурахманов Бактыяр Омурбекович.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»