

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Мадиева Л.С., Мамашалиева С.Б., Бакирова Р.Е., Муравлёва Л.Е., Ибраева Л.К.

Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», Караганда, e-mail: bakir15@mail.ru

В статье представлен обзор по изучению патогенеза бронхиальной астмы (БА). Анализ литературных данных выявил достаточную изученность дисбаланса свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной системы в формировании воспаления при БА. В статье выделены основные вопросы механизмов хронического воспалительного ответа при воздействии активных форм кислорода у больных с БА. У пациентов с БА восстановление активных форм кислорода происходит не полностью, а с образованием пероксида водорода и липоперексидов, являющихся высокореактивными. Активные формы кислорода, модифицируя белки, липиды, нуклеиновые кислоты, приводят к разрушению функций органов и систем организма. Избыточная продукция активных форм кислорода способствует развитию оксидативного стресса, который сопровождается как бронхоспастическим синдромом, так и хронизацией воспалительных процессов в легких. Анализ данных литературы установил присутствие антител к пуринергическим компонентам на фоне дисбаланса пуринергической системы у пациентов с БА. Сделан вывод о необходимости дальнейшего изучения патогенеза БА, а именно провести оценку окислительной модификации белков, пуриновых оснований, нейтрофильных ловушек при бронхиальной астме, что позволит сформировать новые подходы к лечению патологии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, активные формы кислорода, окислительная модификация белков, пуриновые основания, внеклеточные нейтрофильные ловушки.

SOME ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA: LITERATURE REVIEW

Madieva L.S., Mamashalieva S.B., Bakirova R.Y., Muravlyova L.Y., Ibraeva L.K.

National joint-stock company "Medical University of Karaganda", Karaganda, e-mail: bakir15@mail.ru

The article provides a review of the pathogenesis of bronchial asthma (BA). An analysis of the literature data revealed that the imbalance in the free radical oxidation of lipids and the antioxidant system in the formation of inflammation in AD is well understood. The article highlights the main issues of the mechanisms of the chronic inflammatory response when exposed to reactive oxygen species in patients with AD. In patients with AD, the restoration of reactive oxygen species does not occur completely, but with the formation of hydrogen peroxide and lipoperoxides, which are highly reactive. Active forms of oxygen, modifying proteins, lipids, nucleic acids lead to the destruction of the functions of organs and systems of the body. Excessive production of reactive oxygen species contributes to the development of oxidative stress, which is accompanied by both bronchospastic syndrome and chronic inflammatory processes in the lungs. Analysis of the literature data established the presence of antibodies to purinergic components against the background of an imbalance of the purinergic system in patients with AD. It is concluded that it is necessary to further study the pathogenesis of AD, namely, to evaluate the oxidative modification of proteins, purine bases, neutrophilic traps in bronchial asthma, which will allow the formation of new approaches to the treatment of pathology.

Keywords: bronchial asthma, reactive oxygen species, oxidative modification of proteins, purine bases, extracellular neutrophilic traps.

В связи с широкой распространенностью, высоким уровнем инвалидизации, значительными экономическими расходами бронхиальная астма (БА) является серьезной проблемой для здравоохранения во всех странах мира, в том числе и в Республике Казахстан. Так, с 2013 по 2017 г. отмечается рост заболеваемости БА с 56,3 до 97,2 на 100 000 населения страны. В РК около 1 млн людей страдают только бронхиальной астмой и наиболее высокая распространенность отмечается в детском возрасте. Данная цифра основана только на официальной статистике, и она гораздо ниже истинной заболеваемости [1].

Причина роста заболеваемости зависит от многих факторов: интенсивности аллергизации населения, загрязнения окружающей среды, изменения пищевого статуса населения, иммунной реактивности организма, генетической предрасположенности и т.д.

БА – это заболевание, характеризующееся воспалением дыхательных путей с наличием свистящих хрипов, экспираторной одышки, заложенности в груди, дыхательного дискомфорта, которые изменяются во времени и по интенсивности. В развитии заболевания имеют значение внутренние и внешние факторы риска. К внутренним факторам риска развития БА относятся: наследственная предрасположенность, гиперреактивность воздухоносных путей, пол, национальность, а к внешним: профессиональные поллютанты, факторы окружающей среды и различные аллергены [2]. Несмотря на многочисленные исследования, проведенные по изучению патогенеза бронхиальной астмы, остаются недостаточно освещенными некоторые вопросы развития и прогрессирования заболевания. В связи с этим целью данного исследования явилось провести анализ литературных данных, касающихся патогенеза бронхиальной астмы, и определить их наиболее актуальные аспекты.

В патогенезе БА имеет значение хроническое воспаление в дыхательных путях с гиперсекрецией слизи, отеком слизистой воздухоносных путей, бронхоспазмом, ведущими к бронхиальной обструкции. В развитии персистирующего воспаления дыхательных путей принимают участие различные клетки крови, а именно активированные эозинофилы, тучные клетки, макрофаги, лимфоциты, нейтрофилы. Данные клетки стимулируют выделение биологически активных веществ, которые способствуют появлению и персистированию воспаления. Хроническое воспаление воздухоносных путей вызывает развитие ремоделирования стенки бронхов с перерождением ее соединительнотканной и мышечной структур, гиперплазией гладкой мускулатуры, эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрацией слизистой, увеличением количества и активности слизистых желез, трансформацией бокаловидных клеток. Вследствие воздействия разных ирритантов на воздухоносные пути и легкие повышается проницаемость эпителиальных клеток, снижается активность мерцательного эпителия, что тем самым приводит к повреждению бронхиального дерева. Повышение проницаемости слизистой дыхательных путей приводит к проникновению различных агентов в подслизистый слой, где поллютанты взаимодействуют с гладкомышечными клетками, фибробластами, тучными клетками, эозинофилами, лимфоцитами и нейтрофилами [3].

Мощная окислительная способность различных ингалируемых поллютантов является одним из механизмов, приводящих развитию БА [4; 5]. В физиологических условиях жизнедеятельности организма скорость образования активных форм кислорода (АФК) сбалансирована активностью антиоксидантной системы (АОС). Это равновесие подвижно,

имеется некоторое смещение этого равновесия в направлении антиоксидантной защиты, но при воздействии различных факторов отмечается закономерное усиление образования АФК, когда баланс равновесия сдвигается влево с усилением процессов ПОЛ. В связи с достаточностью буферной емкости АОС отклонение равновесия влево устанавливается постепенно по мере истощения резервов АОЗ [6]. Данное отклонение равновесия в системе биологического окисления в сторону перекисного окисления с синхронным истощением антиоксидантной защиты организма получило название окислительного или оксидативного стресса [7; 8]. АФК обладают высокой активностью и вступают в окислительную реакцию с липидами, белками, углеводородами, что приводит к повреждению тканей организма. АФК являются супероксид-анионный радикал, гидроксильный радикал, пероксильный радикал, алкоксильный радикал, а к производным АФК относятся пероксид водорода, липопероксиды. Пероксид водорода, являющийся источником гидроксильных радикалов, образуется из супероксиданион радикала, выделяемого клетками воспаления в легких. В данном процессе участвует супероксиддисмутаза (СОД) [9-11]. Полное восстановление кислорода до воды требует большого расхода энергии, в связи с чем у больных БА восстановление АФК происходит не полностью и приводит к образованию пероксида водорода и липоперекисей [9; 12; 13]. При контакте различных поллютантов с фагоцитами АФК образуются в значительном количестве, кроме этого, сами фагоцитирующие клетки имеют существенные системы производства АФК. Клетки-фагоциты осуществляют бактерицидную способность путем действия АФК внутри фаголизосом. При выбросе АФК из клетки в окружающее ее пространство совершается цитотоксический эффект фагоцитирующих клеток [9]. В дыхательных путях и легких имеются следующие ферменты-антиоксиданты: супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, глутатионтрансфераза, глутамилцистеинсинтаза, глутаредоксины, тиоредоксины, перосиредоксины и др. [9; 12; 14; 15]. В последнее время установлено, что АФК модифицируют не только липидные компоненты клеточных мембран, но и их белковый слой [16; 17]. Кроме этого, АФК, обладая высокой токсичностью, могут сами по себе участвовать в развитии и поддержании воспаления при бронхиальной астме [18]. Избыточное образование АФК с развитием оксидативного стресса способствует появлению и прогрессированию бронхоспазма и хронизации воспалительных изменений в органах дыхания [19-22]. Наиболее ранним и стабильным признаком поражения тканей организма при воздействии АФК является окислительная модификация белков (ОМБ) [4; 6; 23-25]. Выявлено, что при чрезмерном разрушении лейкоцитов с повышением содержания во внеклеточном пространстве миелопероксидазы благоприятствует развитию бронхоспазма [24].

При воздействии АФК нарушается изначальное строение белков и образуются крупные белковые агрегаты или фрагментированные белковые молекулы. Агрегация белков происходит под воздействием гидроксильного радикала, а фрагментация белков с генерацией низкомолекулярных фрагментов осуществляется при взаимодействии пероксидного радикала с супероксидным анионом. Фрагментации белков содействуют также радикалы липидов. При этом, вследствие воздействия АФК, нарушается нативная конформация домена белков с увеличением количества гидрофобных молекул на поверхности глобул с образованием крупных белковых фрагментов [23; 26]. При окислительном стрессе продукты ОМБ образуются быстрее, и они менее изменчивы, чем малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, шиффовые основания, являющиеся продуктами перекисного окисления липидов (ПОЛ) [23]. Возникновение и прогрессирование БА провоцирует активация процессов ПОЛ и ОМБ [5; 27; 28]. Неспецифическая гиперреактивность дыхательных путей при БА развивается и поддерживается за счет нейтрофильного воспаления воздухоносных путей с активацией оксидативного стресса и персистенции воспаления [29]. ОМБ способствует возникновению антигенных свойств у гранулоцитов, а пероксидация липидов приводит к увеличению образования хемотаксических факторов защиты - тромбоксана и лейкотриенов, которые усиливают миграцию фагоцитов [9]. Возможное самоусиление активности фагоцитирующих клеток в очаге воспаления содействует продолжению воспалительного процесса и созданию «порочного круга» воспаления. Биологически активные вещества, тромбоксан и лейкотриены приводят к отеку слизистой оболочки бронхов, нарушению микроциркуляции и равновесия в β -адренергической системе, что вызывает развитие гиперчувствительности и гиперреактивности бронхов [9; 30; 31]. Выявлено, что в развитии бронхоспастического синдрома и медиаторного воспаления при БА принимают активное участие аденозин и его продукты гидролиза - пуриновые нуклеотиды (аденозинмонофосфата, аденозиндифосфата (АМФ, АДФ)). Однако выявленные данные по воздействию пуринергической системы на аденилциклазную систему цАМФ с активацией альфа-адренорецепторов, холинергических рецепторов недостаточны для обособления данного патогенетического варианта БА [32]. Пуриновые нуклеотиды нарушают чувствительность адрено- и холинорецепторов при регулирующей роли аденилциклазы и изменении уровня внутриклеточного цАМФ. Установлено, что аденозинтрифосфат с пуриновыми нуклеотидами, активируя холинорецепторы, приводят к увеличению образования слизи у пациентов с БА. Ввиду того что АМФ, АДФ преобразовывают холинорецепторы, нет необходимости подразделения адренергического дисбаланса, холинергического типа клинко-патогенетических вариантов БА [31; 32]. Нарушение равновесия пуринергической системы у больных с БА с

образованием антител к пуринергическим компонентам не позволяет выделять и аутоиммунный клинико-патогенетический тип заболевания. Установлено, что для уменьшения воздействия пуринергической системы и ее медиаторов на циклазную и адренергическую структуры необходимо провести метаболическую коррекцию нарушения обмена пуринов у больных с БА [32]. Так, Курбанов А.К., Амонова Д.Э. [33] установили наличие метаболического механизма развития эндогенной БА, чему свидетельствовало наличие тесной взаимосвязи между содержанием мочевой кислоты и бронхиальной проходимостью на разных уровнях. Авторы предлагают гипопуриновую диету для лечения больных с БА [33].

Выявлено, что в дыхательных путях внеклеточные нуклеотиды входят в основные компоненты мукоцилиарного очищения [34]. Внеклеточные нуклеотиды принимают участие в захвате и удалении микроорганизмов из дыхательных путей и легких. Через стимулирование P2Y2 рецепторов бокаловидных клеток и усиление гидратации муцина путем активации A2B и P2Y2 рецепторов клеток мерцательного эпителия нуклеотиды/нуклеозиды в органах дыхания участвуют в секреции муцина [34; 35]. При содействии внеклеточной эктонуклеотиддифосфорилазы или CD39 АТФ превращается в АМФ во внеклеточной среде, а АМФ преобразуется в аденозин с помощью экто-5'-нуклеотидазы или CD73 [36]. В последнее время активно изучается функция внеклеточного аденозина в патогенезе и прогрессировании заболеваний органов дыхания. Аденозин активирует высвобождение провоспалительных цитокинов, что способствует персистенции воспалительного процесса в легких. В связи с воздействием аденозина на различные структуры низкие концентрации аденозина вызывают больший дилатационный эффект, чем при действии гистамина [37]. При БА наблюдается нарушение равновесия между образованием и распадом аденозина, приводящее к разрушению лимфоцитарных мембран, накоплению таких токсичных продуктов, как аммиак, перекись водорода, супероксидный анион, мочевая кислота. Защитная роль нейтрофильных гранулоцитов обусловлена дегрануляцией и синтезом АФК, опосредующих тяжесть аллергических форм заболевания [38]. К вероятным биохимическим маркерам развития патологии органов дыхания относят также хемокин легких (хемокиновый лиганд CCL20), белки сурфактанта А и D, дефензины, белок клеток Клара, интерлейкин-19 и другие [39].

В результате проведенных научных исследований по изучению патогенеза БА в настоящее время выделяют 6 фенотипов БА: аллергическая БА, неаллергическая БА, аспириновая БА, БА с поздним дебютом, БА с фиксированной обструкцией дыхательных путей, БА у больных с ожирением. Однако сохраняется необходимость определения новых фенотипов тяжелой БА с использованием различных маркеров [40; 41]. Установлено, что

наиболее вероятными механизмами развития тяжелого течения заболевания являются нарушение равновесия цитокинов, наступление резистентности к глюкокортикостероидам (ГКС), ангиогенез и ремоделирование бронхиальной стенки, детерминация иммунного ответа в направлении Th2-звена. В бронхоальвеолярных смывах у пациентов с тяжелой БА, получавших системные ГКС, выявлено преобладание нейтрофильных гранулоцитов. У больных, не получавших системные ГКС, установлена эозинофилия [40].

Нейтрофилы, прикрепившиеся к базальной мембране или волокнам соединительной ткани слизистого слоя бронхов, после поглощения различных поллютантов выбрасывают содержимое нейтрофильных гранул через еще не закрытую фагоцитарную вакуоль во внешнюю среду, тем самым осуществляя незавершенный фагоцитоз. Данный феномен, названный регургитацией нейтрофилов, при сильном ее проявлении может способствовать повреждению тканей. Стимулированные нейтрофилы приводят к резкой (50-кратной) интенсификации потребления кислорода, агрегации иммуноглобулина G, что вызывает дальнейшее образование перекисей. Кроме того, агрегаты иммуноглобулинов могут приобрести свойства аутоантигенов. При затяжных приступах БА активированные при оксидативном стрессе нейтрофильные гранулоциты способствуют самоподдержанию повреждения тканей. Активация липоксигеназой производных арахидоновой кислоты, наиболее активным из которых является лейкотриен B₄, также представляет определенный интерес [42]. В связи с тем что около 55% случаев БА катализируется активацией эозинофильного воспаления, а другая связана с нейтрофильным воспалением, является актуальным изучение дополнительных воспалительных профилей заболевания [43]. Эозинофильное воспаление при БА характеризуется аллергией, поздним дебютом БА, недостаточной эффективностью ингаляционных ГКС. Эозинофильное воспаление при БА проявляется T2 эндотипом заболевания с преобладанием Th2 лимфоцитарного ответа (аллергическая БА) и / или высокой активностью врожденных лимфоидных клеток второго типа – ILC2 клеток, которые принимают участие в патогенезе как неаллергического, так и аллергического вариантов БА. Th2, ILC2 клетки повышают уровни интерлейкина 5 (IL5), играющего важную роль в формировании неконтролируемого эозинофильного воспаления в органах дыхания у больных с T2-эндотипом БА тяжелого течения. При этом активируется созревание предшественников эозинофилов в костном мозге, происходит накопление эозинофилов в крови, эозинофильная инфильтрация легочной ткани и миграция эозинофилов в воспалительный очаг [43].

Недавними исследованиями выявлено, что нейтрофильные гранулоциты уничтожают патогенные агенты с помощью образования внеклеточных нитеобразных структур, названных внеклеточными нейтрофильными ловушками (neutrophils extracellular traps -

NETs) [44]. NETs состоят из деконденсированного ядерного хроматина, который выводится во внеклеточную среду. Особенностью NETs является то, что их ядерная мембрана предельно фрагментирована и большинство гранул находится в растворенном состоянии. Это позволяет достичь прямого контакта всех компонентов (ядерные, гранулированные и цитоплазматические) с патогеном. Попадающие в данную «ловушку» бактерии и вирусы погибают посредством реализации так называемой кислородзависимой клеточной гибели (NETosis) [45; 46]. Несмотря на защитную функцию NETs, у данного феномена имеются и некоторые негативные последствия. Так, NETs, разрушая эпителий воздухоносных путей, могут содействовать утяжелению течения БА, усугублению состояния больных при развитии нейтрофильного воспаления и нарушении способности альвеолярных макрофагов уничтожать и удалять «нейтрофильные внеклеточные ловушки» [46-48].

Установлено, что нетоз осуществляется как альтернатива фагоцитозу и является контролируемым и регулируемым процессом. Образование внеклеточных нейтрофильных ловушек активируется АФК, но при данном процессе ДНК не фрагментируется, а разрушается ядерная мембрана [49]. При нетозе ядерные мембраны расщепляются на большое количество пузырьков, что приводит к смешиванию компонентов ядра и гранул нейтрофильных клеток. Для ограничения дальнейшего распространения патогена NETs формируются при поглощении нейтрофильными гранулоцитами патогенов [49]. Большинство нейтрофильных клеток обладают способностью к образованию внеклеточных ловушек, а нетоз рассматривается как один из важных механизмов врожденного иммунитета. Образование внеклеточных нейтрофильных ловушек в русле кровеносного сосуда может привести к механическому нарушению тока крови в органах и тканях и развитию заболеваний. Вышеперечисленное указывает на то, что нетоз, с одной стороны, является успешным фактором защиты, а с другой – чрезмерное образование внеклеточных нейтрофильных ловушек может привести к развитию воспаления, нарушениям гемодинамики при недостаточности механизмов противодействия.

Заключение

Таким образом, литературные данные свидетельствуют о том, что до настоящего времени остаются недостаточно изученными вопросы окислительной модификации белков, нарушения пуринового обмена, внеклеточных нейтрофильных ловушек в возникновении и поддержании воспалительного процесса при бронхиальной астме, понимание которых позволит сформировать новые подходы к лечению патологии.

Список литературы

1. Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность организаций здравоохранения в 2017 году. Стат. сборник. Астана, 2018. 354 с.
2. Reddel H.K., FitzGerald J.M., Bateman E.D., Bacharier L.B., Becker A., Bruselle G., Bui R., Cruz A.A., Fleming L., Inoue H., Ko F.W., Krishnan J.A., Levy M.L., Kin J., Pedersen S.E., Sheikh A., Yorgancioglu A., Boulet L.P. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. *European Respiratory Journal*. 2019. no. 53. 7 p.
3. D'Amato G., Pawankar R., Vitale C., Lanza M., Molino A., Stanzola A., Sanduzzi A., Vatrella A., D'Amato M. Climate change and air pollution: effects on respiratory allergy. *Allergy, Asthma and Immunology Research*. 2016. no. 8(5). P. 391-395.
4. Koloskova O.C., Bilous N.M., Mikaluk L.V. Indices of exhaled breath condensate in children with bronchial asthma under the deletion polymorphism of genes GSTT1 and GSTM1. *European Journal of Medicine*. 2014. vol. 5. no. 3. P. 149-154.
5. Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Борисова Т.П. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания // Теоретична медицина. 2018. №8. С. 783-796.
6. Луцак В.И. Окислительный стресс и механизмы защиты от него // Биохимия. 2001. Т.66. №5. С. 592-609.
7. Полоников А.В., Иванов В.П., Богомазов А.Д., Солодилова М.А. Генетико-биохимические механизмы вовлеченности ферментов антиоксидантной системы в развитии бронхиальной астмы // Биомедицинский журнал. 2015. Т. 61. №4. С. 427-439.
8. Полунина Е.А., Севостьянова И.В. Состояние системы «свободнорадикальное окисление – антиоксидантная защита» у больных бронхиальной астмой // Новая наука: Современное состояние и пути развития. 2016. №9. С. 28-30.
9. Проворотов В.М., Будневский А.В., Филатова Ю.И., Перфильева М.В. Антиоксидантная терапия при бронхиальной астме // Клиническая медицина. 2015. Т.93. №8. С. 19-22.
10. Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Ш.У. Эффективность церулоплазмина у больных бронхиальной астмой // Терапевтический архив. 2012. №12. С. 45-48.
11. Dutt H.K., Gaur S., Kumar A., Gosmani S. Oxidative stress in bronchial asthma: A clinical study. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2011. no. 01(09). P. 145-149.
12. Соодаева С.К. Свободнорадикальные механизмы повреждения при болезнях органов дыхания // Пульмонология. 2012. №1. С.5-10.

13. Joyce• Brady M., Cruikshank W.W., Doctrow S.R. Antioxidant Strategies in the Treatment of Bronchial Asthma. *Bronchial Asthma • Emerging Therapeutic Strategies*. 2012. P.213• 230.
14. Новоселов В.И. Роль пероксиредоксинов при окислительном стресса в органах дыхания // *Пульмонология*. 2012. №1. С.83-87.
15. Zhu L.Y., Ni Z.H., Luo X.M., Wang X.B. Advance of antioxidants in asthma treatment. *World J Respirol*. 2017. no. 7(1). P. 17-28.
16. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб.: Издательство Медицинская пресса, 2006. 400 с.
17. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и биологических системах // *Соросовский образовательный журнал*. 2000. Т.6. №12. С.13-19.
18. Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В. Свободные радикалы и клеточная хемилюминесценция // *Успехи биологической химии*. 2009. Т.49. С. 341-388.
19. Цветикова Л.Н., Будневский А.В., Прворотов В.М., Филатова Ю.И. Особенности клинического течения бронхиальной астмы на фоне ингибирования оксидативного стресса // *Лечащий врач*. 2017. №2. С. 12-21.
20. Никитин А.В., Золотарева М.А. Роль ферментативной активности в формировании окислительного стресса у больных бронхиальной астмой (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий*. 2013. Т.XX. №2. С. 165-169.
21. Соодаева С.К., Никитина Л.Ю., Климанов И.А. Механизмы развития оксидативного стресса под воздействием аэрополлютантов окружающей среды: потенциал средств антиоксидантной защиты // *Пульмонология*. 2015. Т.25. №6. С. 736-742.
22. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации: СПб, 2000. 103 с.
23. Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Ключев Д.А. Окислительная модификация белков: проблемы и перспективы исследования // *Фундаментальные исследования*. 2010. №1. С.74-78.
24. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Перельман Ю.М., Зиновьев С.В., Афанасьева Е.Ю., Колосов В.П. Воспалительный паттерн слизистой оболочки бронхов у больных с бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на гипоосмолярный стимул // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016. №4. С.542-546.
25. Толочко З.С., Спиридонов В.К. Окислительная модификация белков в крови крыс при повреждении капсаицин-чувствительных нервов и изменении уровня оксида азота // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2010. Т.96. №1. С.77-84.

26. Davies M.J. The oxidative environment and protein damage. *Biochim Biophys Acta*. 2005. vol. 1703. no 2. P.93-109.
27. Лисица А.В., Соодаева С.К., Климанов И.А., Аверьянов А.В. Оксидативный стресс в патогенезе бронхиальной астмы: метод коррекции с помощью ингаляции фосфолипидных наночастиц // *Клиническая медицина*. 2014. №10. С.45-51.
28. Frew A.J. Asthma biomarkers and drug trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002. no. 3. P.109-210.
29. Пирогов А.Б., Приходько А.Г., Зиновьев С.В., Бородин Е.А., Ушакова Е.В., Макарова Г.А., Перельман Ю.М. Особенности бронхиального воспаления у больных бронхиальной астмой с гиперреактивностью дыхательных путей на холодовой и осмотические триггеры // *Бюллетень сибирской медицины*. 2017. №16(2). С. 159-169.
30. Babusikova E, Jurecekova J., Evinova A., Jesenak M., Dobrota D. Oxidative Damage and Bronchial Asthma. *Respiratory Diseases*. 2012. no.1. P.151–176.
31. Kudo M., Ogawa E., Kinose D., Haruna A., Takahashi N., Tanabe N., Marumo S., Hoshino Y., Hirai T., Sakai H., Muro S., Mishima M. Oxidative stress induced Interleukin• 32 mRNA expression in human bronchial epithelial cells. *Respiratory Research*. 2012. no. 13 (1). P.19.
32. Волков В.Т. Спорные вопросы изучения бронхиальной астмы. Поиски альтернативного решения проблемы // *Сибирский медицинский журнал*. 2003. Т.38. №3. С.8-12.
33. Курбанов А.К., Амонова Д.Э. Значение пуринового обмена при бронхиальной астме // *Пульмонология*. 2004. №4. С.44-52.
34. Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Турмухамбетова А.А., Ключев Д.А., Демидчик Л.А. Пурины в плазме крови больных с хронической обструктивной болезнью легких различной формы и степени тяжести // *Международный журнал экспериментального образования*. 2013. №10(2). С.263-266.
35. Kreda S.M., Seminario-Vidal L., Heusden C.A., O'Neal W., Jones L., Boucher R.C., Lazarowski E.R. Receptor-promoted exocytosis of airway epithelial mucin granules containing a spectrum of adenine nucleotides. *J. Physiol.* 2010. no. 588. P. 2255-2267.
36. Aherne C.M, Kewley E.M, Eltzschig H.K. The resurgence of A2B adenosine receptor signaling. *Biochim Biophys Acta*. 2011. vol. 1808. no.5. P. 1329-1339.
37. Смирнова Л.Е., Кирилина В.М., Федин А.Н., Кривченко А.И. Влияние низких концентраций аденозина и гистамина на сокращения мышц трахеи и бронхов // *Ученые записки Петрозаводского государственного университета*. 2015. №4. С. 12-17.
38. Ciepiela O., Ostafin M., Demkow U. Neutrophils in asthma-A review. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2015. vol. 209. P.13-16.

39. Куртуков Е.А., Рагино Ю.И. Потенциальные биохимические маркеры хронического бронхита и бронхиальной астмы. Современное состояние проблемы // Сибирский научный медицинский журнал. 2019. №36(3). С. 5-13.
40. Куликов Е.С., Огородова Л.М., Фрейдин М.Б., Деев И.А., Селиванова П.А., Федосенко С.В., Кириллова Н.А. Молекулярные механизмы тяжелой бронхиальной астмы // Молекулярная медицина. 2013. №2. С. 24-32.
41. Bradding P., Green R. Subclinical phenotypes of asthma. *Cur. Opin Allergy Clin. Immunol.* 2010. no. 10(1). P. 9-54.
42. Douwes J., Gibson P., Pekkanen J., Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax.* 2002. vol. 57. no. 7. P.643-648.
43. Ненашева Н.М., Авдеев С.Н., Емельянов А.В., Ильина Н.И., Федосенко С.В. Реслизумаб в лечении больных тяжелой бронхиальной астмой эозинофильного фенотипа // Пульмонология. 2017. №27(4). С. 515-528.
44. Gounni A.S., Lamkhioued B., Koussih L., Ra C., Renzi P.M., Hamid Q. Human neutrophils express the high-affinity receptor for immunoglobulin E (Fc epsilon RI): role in asthma. *FASEB J.* 2001. vol. 15. no. 6. P.940-949.
45. Brinkmann V., Reichard U., Goosmann C., Fauler B., Uhlemann Y., Weiss D.S., Weinrauch Y., Zychlinsky A. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science.* 2004. vol. 303. no. 5663. P.1532-1535.
46. Занин С.А., Фирсова В.Н., Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Прусова А.А., Шаров М.-Д.А., Демченко К.П., Личманова Д.В., Фисан Т.И., Читанова Т.В., Занина Е.С. Некоторые аспекты этиопатогенеза вирус-индуцированной бронхиальной астмы у детей // Современные проблемы науки и образования. 2017. №6. URL: <https://www.science-education.ru/pdf/2017/6/27263.pdf> (дата публикации: 25.02.2020).
47. Robb C.T., Regan K.H., Dorward D.A., Ross A.G. Key mechanisms governing resolution of lung inflammation. *Seminars in Immunopathology.* 2016. no. 38(4). P.425-448.
48. Liu T., Wang F-P., Wang G., Mao H. Role of Neutrophil Extracellular Traps in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chinese Medical Journal.* 2017. no. 130 (6). P.730-736.
49. Коротина О.Л., Генералов И.И. Нейтрофильные внеклеточные ловушки: механизмы образования, функции // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2012. №4. С.23-32.