

## Г. П. Победенная, Ю. Ю. Чумак МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ БРОНХИАЛЬНОЙ ПРОХОДИМОСТИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

Бронхиальная астма (БА) является одной из важных проблем современной медицины [11, 28, 37], что обусловлено её неуклонным ростом в структуре хронических заболеваний органов дыхания. Эпидемиологические исследования показали высокую распространенность БА во всем мире (около 300 млн. человек). Ежегодно заболевание уносит жизни более 250 тыс. человек, а число больных с диагнозом БА стремительно растет, удваиваясь каждые 15 лет. В Украине отмечают те же тенденции: БА страдает 7–15 % взрослого населения или 2 млн человек старше 15 лет [28]. Несмотря на успехи современной медицины, недостаточно изученным остается вопрос комплексного влияния основных регулирующих систем организма на состояние бронхиальной проходимости (БП) у больных БА.

Известно, что ухудшение БП, в основном, отмечается ночью и в ранние утренние часы [14, 31]. С нарастанием степени тяжести заболевания характерный ритм нарушений БП сменяется появлением частых приступов удушья в разное время суток. Очевидно, механизмы, участвующие в регуляции БП в норме, у больных БА дополняются сложными патофизиологическими процессами и нуждаются в детальном изучении для улучшения представлений о патогенезе и повышении эффективности проводимой терапии.

Биологическая ритмичность, которая обеспечивает приспособление организма к внешней среде, является фундаментальным свойством всех живых систем. Благодаря биоритмам обеспечивается внутреннее движение, развитие организма, его устойчивость к воздействию факторов окружающей среды [3, 14, 41].

Исследование биоритмов позволяет оценивать реактивность, функциональное состояние и адаптационные возможности организма. В настоящее время в человеческом организме обнаружено более 500 биоритмов на различных структурных уровнях: клеточном, тканевом, органном, организменном [14]. Ведущее место среди биоритмов занимают циркадианные (лат. *circa* — около, *dies* — день) — суточные ритмы с периодом около 24 ч, обусловленные функцией различных органов и систем, в том числе, синтезом антидиуретического гормона, альдостерона, мелатонина, гликогена и т.д. [12, 33, 34].

С точки зрения хронобиологии, БА — это синдром обратной бронхиальной обструкции, возникающей у большинства больных в ночные и ранние утренние часы [14, 31]. В возникновении бронхиальной обструкции у больных БА принимают участие разнообразные механизмы: повышение тонуса парасимпатической нервной системы [15], увеличение чувствительности бронхов к гистамину и ацетилхолину [33,35], снижение концентрации кортизола и катехоламинов в сыворотке крови [34], повышение концентрации мелатонина и гистамина в сыворотке крови [12, 33], изменение температуры тела и многие другие. Это влечет за собой появление приступа удушья и ухудшение показателей БП [4, 14]. Внутренний десинхро-

ноз с появлением характерного для БА ритма нарушений БП — ночью и в ранние утренние часы — возникает как результат дезорганизации циркадианных ритмов многих функций организма человека и сопровождается появлением измененного ритма. Бронхиальная обструкция является главным результатом всех патологических процессов, участвующих в ухудшении БП у больных БА.

Состояние циркадианных ритмов БП можно выявить по результатам пикфлоуметрии у здоровых лиц и у больных БА. Разница величины амплитуды падения пиковой объемной скорости выдоха ( $ПОС_{\text{выд}}$ ) в ночные и ранние утренние часы по данным ее исследования у здоровых составляла 8 %, а у больных БА — 50 %, причем у некоторых пациентов превышала 50 % [20]. Пациенты с таким уровнем падения ночной БП получили название “morning dippers”. Наибольшее количество пробуждений, связанных с явлениями бронхоспазма, приходилось на период с середины ночи до раннего утра — 02.00–06.00. По динамике  $ПОС_{\text{выд}}$  в различное время суток можно определить время ухудшения БП. У больных с обострениями БА показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ( $ОФВ_1$ ) и  $ПОС_{\text{выд}}$  значительно снижаются в ночное время. При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) отмечено нарушение проходимости средних и мелких бронхов, а остаточный объем легких увеличивается. Все эти данные свидетельствуют об усилении бронхообструкции и вероятности возникновения приступа БА [10, 20, 39].

Ухудшение БП влечет за собой изменения газового состава крови. При изучении его циркадианных ритмов выявлено, что максимальные значения  $PaO_2$  соответствуют наилучшей проходимости бронхиального дерева [30, 38]. Максимальные значения  $PaCO_2$  наблюдаются в период батифазы спирографических показателей. Причем, прогрессирование БА имеет прямую зависимость с ухудшением газового состава крови, что не может не сказаться на морфологии и функции ее основных клеток и нуждается в дальнейшем изучении.

Ночное ухудшение БП у больных БА связано и с нарушениями сна. Изучение влияния сна на развитие приступов удушья представляется сложной задачей [20, 39]. Смена бодрствования и сна обеспечивается многими механизмами имеющими циркадианную ритмику. Так, например, у здоровых людей вечером, перед наступлением ночи, в кровь из эпифиза выделяется “гормон ночи” — мелатонин. Это вещество производится эпифизом только в темное время суток. Препараты мелатонина часто используют в качестве снотворных. Мелатонин вызывает снижение температуры тела, кроме того, он регулирует продолжительность и смену фаз сна [12]. Наступление световой ночи сопровождается и другими гормональными изменениями: повышается выработка соматотропного гормона (СТГ) и снижается выработка адренокортикотропного гормона (АКТГ) другим мозговым придатком — гипофизом. Гормон роста стимулирует анаболические процессы, например размножение клеток и накопление питательных веществ (гликогена) в печени. АКТГ вызывает выброс в кровь адренали-

на и других “гормонов стресса” — глюкокортикоидов (ГК) из коры надпочечников, поэтому снижение его уровня позволяет снять дневное возбуждение и мирно заснуть. В момент засыпания из гипофиза выделяются опиоидные гормоны, обладающие наркотическим действием, — эндорфины и энкефалины. Именно поэтому процесс погружения в сон сопровождается приятными ощущениями. Перед пробуждением здоровый организм должен быть готов к активному бодрствованию, в это время кора надпочечников начинает вырабатывать возбуждающие нервную систему гормоны — ГК. Наиболее активный из них — кортизол, который приводит к повышению давления, учащению сердечных сокращений, повышению тонуса сосудов и снижению свертываемости крови [34]. Вот почему клиническая статистика свидетельствует о том, что острые сердечные приступы и внутримозговые геморрагические инсульты в основном приходятся на раннее утро.

Измерение общего сопротивления дыхательных путей и активности инспираторных мышц во сне показало, что у здоровых лиц во время сна с медленными движениями глаз общее сопротивление верхних дыхательных путей повышалось, в среднем, на 20–30 % от показателя во время бодрствования, что, вероятно, было связано с повышением их мышечного тонуса, и приводило к увеличению работы дыхания во время сна. Можно предположить, что у больных БА в силу возникновения бронхообструкции во время сна сопротивление верхних дыхательных путей возрастает во много раз. Исследования с депривацией ночного сна у пациентов с БА, напротив, показывают увеличение степени ночной бронхообструкции со снижением величины показателей пикфлоуметрии вдвое [20, 36, 39]. Прерывание сна предотвращает развитие обструкции бронхов. Эти результаты, хотя и подтверждают роль ночного сна в проявлениях заболевания, но не проясняют механизмов его влияния. Считают, что, несмотря на измененный циркадианный ритм бронхиального сопротивления у больных БА, самостоятельно сон не вызывает приступов затрудненного дыхания. При попытке исследования связи стадий сна с астматическими атаками выявлено, что количество приступов “разбросано” по всему периоду сна. Представляет интерес и парадоксальная стадия сна, получившая подобное название из-за несоответствия полной мышечной релаксации и активной электроэнцефалографической (ЭЭГ) картины, иначе REM-сон (“rapid eyes movement”). При исследовании состояния трахеального мышечного тонуса во время REM-стадии сна выявлена выраженная вариабельность тонуса от бронхоконстрикции до бронходилатации (это положение подтверждено в эксперименте при ваготомии у собак с БА) [20]. При внутригрудном пищеводном мониторинговании с целью измерения сопротивления дыхательных путей выявлено его увеличение во время NREM - сна (“non-rapid eyes movement”) у здоровых лиц, а при переходе в REM-сон его значения достигали уровня при бодрствовании [39, 42]. Однако при экспериментальной ваготомии у собак с БА во время REM-сна (быстрый сон) значительно снижался тонус бронхиальных путей [20, 36, 39]. Это свидетельствует о существенной роли дисбаланса парасимпатической и симпатической нервной систем и медиаторов этих систем в состоянии БП у больных БА. Стимуляция симпатико-адреналовой или подавление активности парасимпатической нервной системы улучшала БП. Так, например, в клинических исследованиях на больных БА (слепые плацебо-контролируемые исследования) было показано, что атропин,

вводимый внутривенно в дозе 30 мг, и ипратропиум бромид, вводимый при помощи небулайзера в дозе 1 мг, вызывают улучшение БП [15]. Следует отметить, что активность симпатической нервной системы, выброс ее медиатора адреналина и, следовательно, состояние БП у больных БА тоже имеет циркадианный ритм: в 7–9 часов утра происходит выброс в кровь адреналина. В мышечной оболочке бронхов представлены преимущественно  $\beta_2$ -рецепторы. Их реакция (возбуждение) на адреналин расслабляет гладкую мускулатуру бронхов, устраняет спазм дыхательных путей. В 19–20 часов снова происходит повышенный выброс адреналина. Снижение уровня циркулирующего адреналина, происходящее в 3–4 часа ночи, коррелирует с ухудшением БП, которое приводит к появлению приступов удушья у больных БА [15, 38]. Циркадианная активация адреналином  $\alpha$ -рецепторов кровеносных сосудов подслизистой оболочки бронхов у больных БА в вечерние часы (точнее, их гладкомышечных элементов — прекапиллярных сфинктеров) приводит к их сужению и снятию воспалительного отека слизистой, что обеспечивает улучшение БП в вечернее время более чем на 50 %. Ночное ухудшение БП у больных БА, совпадающее со снижением уровня адреналина в крови, сопровождалось дегрануляцией тучных клеток, что вызывало повышение уровня гистамина с развитием спазма гладких мышц. У здоровых, несмотря на схожие циркадианные изменения, содержание адреналина и повышение уровня гистамина не наблюдалось. Было выявлено, что несенсибилизированные тучные клетки более стойки к влиянию концентраций различных медиаторов вегетативной нервной системы [4, 15]. При дополнительном введении адреналина больным БА в ночное время суток отмечалось снижение уровня гистамина в сыворотке крови, улучшение БП и снижение зависимости обычного суточного ритма БП у больных БА от функционирования симпатико-адреналовой системы.

С нарушением функции разных звеньев вегетативной нервной системы и её медиаторов связано изменение суточной динамики гормонов внутренней секреции [35]. При исследовании суточного ритма деятельности коры надпочечников у здоровых лиц установлено, что максимальная экскреция кортизола с мочой определяется в утренние часы (6–7 ч.), относительная стабилизация — к полудню и выраженное уменьшение — в вечернее и ночное время [34, 35]. Минералокортикоиды, в основном, синтезируются вечером и ночью. Гормоны коры надпочечников оказывают значительное влияние на показатели гемограммы: при повышении уровня ГК возникают лейкоцитоз, нейтрофилез, моноцитоз; при увеличении концентрации минералокортикоидов — лимфоцитоз, эозинофилия. Уменьшение продукции ГК негативно влияет на состояние БП у больных БА. Reinberg et al. [38], высказали предположение о связи ночного бронхоспазма с низким уровнем экскреции с мочой 17-гидроксикортикостероидов и подтвердили мнение, что уровень циркулирующих катехоламинов снижается в ночные часы [38, 44]. Так была показана не только синхронность падения пиковой скорости выдоха (ПСВ) и циркулирующих катехоламинов, но и связь этого падения с повышением уровня гистамина и циклических нуклеотидов [33, 41]. При введении АКГГ здоровым лицам были определены следующие закономерности: максимальное увеличение кортизола отмечалось в 9.00, минимальное — в 21.00. Очевидно, результаты этих исследований легли в основу рекомендаций времени эффективного применения глюкокортикостероидов (ГКС) в лечебных целях. Они обладают

выраженным иммуносупрессивным эффектом, нарушая взаимодействие Т- и В-лимфоцитов и макрофагов [16, 17, 19]. У пациентов с легким и среднетяжелым течением БА на фоне патогенетической терапии наблюдается наибольший процент восстановления вентиляционной функции легких с нормализацией хроноструктуры циркадианных ритмов [10, 16, 17, 19].

Однако на этот счет данные противоречивы. В ряде работ было указано, что низкий уровень кортизола в плазме крови во время астматических реакций позднего типа не сочетается с изменениями уровня АКТГ. Кортизоловая недостаточность при БА также не всегда сочетается с изменениями в гипофизарно-надпочечниковой системе. Введение ГКС в утренние часы с лечебной целью приводит к устранению нарушений БП у больных БА. Ранее было показано, что эти колебания сохранялись и на фоне постоянного введения ГКС, что вполне согласуется с высказанным ранее предположением Reinberg о существовании у некоторых больных кортизол-резистентных эффекторных клеток бронхов [38]. Недостаточный ответ на вводимые ГКС подтвержден современными данными о полиморфизме и вариабельности ГКС-рецепторов у больных БА. По данным Е.В. Гембицкого (2009), ГКС-недостаточность выявляется у 25,6 % больных БА, что требует не только изучения многообразных механизмов, участвующих в обеспечении ухудшения БП, но и дополнительных путей лечебного воздействия с учетом недостаточной эффективности ГКС у части больных БА [4].

У больных БА на состояние БП оказывают влияние циркадианные изменения не только адреналина и кортизола, но и рецепторного аппарата тучной клетки. Так, у здоровых лиц и у больных БА без ночных приступов на лимфоцитах периферической крови исследовалось содержание гистамина, адреналина и кортизола в плазме, цАМФ и  $\beta$ -адренорецепторов в 04.00 утра и в 16.00. Было отмечено повышение концентрации гистамина в крови в 16.00 в 2 раза у всех исследуемых лиц, а также содержание адреналина, кортизола на лимфоцитах периферической крови [33, 34], что подтверждает зависимость механизмов высвобождения гистамина от суточных ритмов продукции гормонов внутренней секреции, участвующих в механизмах регуляции БП у больных БА.

С механизмами релизинга гистамина в ночные часы и с состоянием БП у больных БА, возможно, связана секреция мелатонина. У здоровых людей секреция мелатонина подчиняется циркадианному ритму с максимальными значениями в ночное время суток и минимальными — в дневное. Следует отметить, что механизмы регуляции секреции мелатонина тесно связаны с механизмами, управляющими продукцией других гормонов внутренней секреции. Мелатонин ингибирует выброс АКТГ, уменьшая таким образом концентрацию кортизола, и формирует вместе с  $\beta$ -эндорфином основное звено стресс-лимитирующей системы организма. Нарушение количественной продукции и ритма секреции мелатонина является пусковым механизмом, приводящим на начальных этапах к возникновению десинхроноза в состоянии БП, за которым у больных БА следует усугубление нарушения БП [12, 34]. В эксперименте показано, что мелатонин вызывает бронхоконстрикторный эффект, а также вазодилатацию легочных артерий и вен. Возможно, подобная ситуация имеет место у больных БА в связи с высоким содержанием мелатонина не только ночью, но и днем. Однако содержание мелатонина у больных БА с разной степенью тяжести в зависимости от времени суток остается изученным недостаточно.

Колебания уровня мелатонина способствуют изменению функции тромбоцитов [12], тем самым изменяются реологические свойства крови. Было установлено, что мелатонин непосредственно воздействует на функциональную активность тромбоцитов, как у здоровых людей, так и у больных БА, включая реакции их агрегации, синтез метаболитов арахидоновой кислоты и транспорт серотонина, усиливая проявления БА. Наряду с тучными клетками, базофилами и эозинофилами они входят в систему «быстрого реагирования», осуществляющую местную регуляцию проходимости бронхов и гемодинамики легких [18].

Существенное влияние на состояние БП оказывает и динамика активности иммунной системы. Следует отметить, что изменения иммунной системы тоже подчиняются циркадианному ритму. Так, у доноров в 09.00 и в 21.00 выявлены отклонения от нормальных показателей иммунограмм, а именно: снижение трансформирующего фактора роста (ТФР), субпопуляции Т-лимфоцитов, и повышение уровней ЕАС — розеткообразующих клеток (ЕАС-РОК) и IgE [7, 8, 18, 24]. Можно предположить, что состояние иммунной системы у больных БА также изменяется в зависимости от времени суток, способствуя, тем самым, ухудшению состояния БП. У больных БА выявлены изменения состояния иммунной системы с наличием дисбаланса в Т-системе лимфоцитов и преобладанием Т-хелперов 2 типа. Из иммунологических исследований известно, что у больных персистирующей БА легкой и средней степени тяжести в сыворотке крови в ночное время суток отмечались существенные нарушения иммунологической реактивности организма, особенно, в фазе неполной ремиссии, с явными отклонениями от обычных циркадианных ритмов: снижение процентного содержания Т-лимфоцитов, увеличение показателей гуморального иммунитета, оказывающих провоспалительное действие: титра комплемента, Ig E, снижение резистентности к антибактериальным антителам, увеличение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [Лемко О.И., 2007]. Иммуннокомпетентные клетки — один из основных источников продукции цитокинов — медиаторов воспаления [8, 18, 23]. Изучение системы регуляции функции лейкоцитов у больных БА в стадии обострения при помощи исследования спонтанной и индуцированной продукции про- и противовоспалительных цитокинов: интерлейкинов (IL): IL-4, IL-1 $\beta$ , IL-10 и интерферона (IFN)- $\gamma$  в супернатантах цельной крови показали, что при БА как модели хронического воспаления синтез и активация цитокинов зависит от фазы заболевания [7, 8]. В стадии обострения наблюдается дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов с преобладанием провоспалительных: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, уровень которых тем выше, чем выше степень БА [7, 24, 27], а повышение содержания противовоспалительного IL-10 свидетельствует о подавлении активности воспалительного процесса. Индивидуальный анализ иммунологических показателей дал возможность выявить суточную ритмику этих показателей с более выраженной амплитудой колебаний в пределах исследуемого интервала времени, которые указывают на полиморфизм суточных колебаний показателей иммунологической реактивности. Очевидно, этот полиморфизм определяется неоднозначностью других патогенетических влияний. Однако вопрос о суточных колебаниях про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови, уровень ЦИК, Ig E и их связи с состоянием БП у больных БА остается изученным недостаточно.

Активация иммунокомпетентных клеток у больных БА является результатом оксидантного стресса и дестабилизации мембран тучных клеток. В период приступа у пациентов с БА было показано, что происходит чрезмерная активация системы “перекисное окисление липидов” (ПОЛ) на фоне сниженной антиоксидантной активности (АОА) [1, 5, 22]. Ухудшение БП является результатом нарастания процессов ПОЛ и полной нормализации этих процессов не происходит даже в стадии клинической ремиссии.

Было выявлено, что ПОЛ имеет не только суточные, но и сезонные колебания. Известно, что формирование БА сопровождается нарастающей активацией свертывающей системы крови, достигающей максимума в летне-осенний период года. При этом процессы ПОЛ изменяются фазно с сезоном года, усиливаясь при возникновении угрозы развития обострения БА [Ю. М. Гольденберг, 1993]. Изучение суточных и сезонных колебаний состояния системы ПОЛ — АОА у больных БА показало наличие оксидантного стресса со значительной гиперпродукцией свободно-радикальных метаболитов, превышающей показатели у здоровых людей, в среднем, в 12 раз, на фоне сниженной активности внутриклеточных антиоксидантных энзимов на 20 % по сравнению со здоровыми [22, 25]. Таким образом, стимуляция ПОЛ и угнетение АОА могут усугублять ухудшение БП у больных БА.

Респираторная система имеет тесные анатомические и физиологические связи с сердечно-сосудистой системой (ССС). Изменения биоритмов деятельности дыхательной системы может привести к десинхронизации деятельности ССС. Так, например, у больных с сочетанием БА и артериальной гипертензии наблюдались существенные колебания артериального давления (АД) в течение дня. У здоровых людей максимальное снижение АД обычно приходится на ночные часы (тип “dipper”). Преобладающими типами АД у больных БА отмечались “non-dipper” и “night-picker”. В дневные часы у больных БА отмечалось незначительное повышение АД, достигающее максимальных значений в ночное и раннее утреннее время [21]. Очевидно, сложные процессы регуляции АД позитивно коррелируют с механизмами, влияющими на состояние БП у больных БА.

Суточные изменения состояния ССС находят отражение в состоянии сердечного ритма. При анализе данных электрокардиографии у большинства больных БА средней тяжести в ночное время наблюдалось достоверное увеличение почасового количества экстрасистол в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), у меньшей части больных — в дневное время, и лишь у небольшого процента больных (8 %) особых колебаний частоты экстрасистол в зависимости от времени суток не наблюдалось.

О необходимости учета в лечебной практике суточных механизмов регуляции БП у больных БА свидетельствуют позитивные результаты применения лечебных воздействий с учетом времени падения БП. Так, после курса интервальной гипокситерапии (ИГТ) оказалось возможным значительно снизить дозу принимаемых препаратов у большинства пациентов. Улучшение БП у больных БА, проходивших курс ИГТ в утреннее время, было более выраженным по сравнению с дневными и вечерними группами. Больные из группы, проходившей курс ИГТ в утренние часы, легче переносили сеансы гипокситерапии, быстрее достигли клинического облегчения, у них удалось снизить дозу принимаемых лекарственных препаратов. Дыхательные объемы достоверно возросли также у больных утренней и дневной групп. БП улучшилась у всех обследован-

ных больных: увеличилась жизненная емкость легких (ЖЕЛ), ОФВ<sub>1</sub>, индекс Тиффно, ПСВ, проходимость воздушного потока на уровне крупных, средних и мелких бронхов. У 42 % больных БА легкой степени отпала необходимость приема бронходилататоров. Таким образом, адаптация к гипоксии в курсе ИГТ оказывала положительное действие на организм больных БА и зависела от времени ее проведения, с учетом интервалов падения БП, независимо от степени тяжести заболевания [2].

Другим таким методом является общая аэрокриотерапия (ОАКТ) — кратковременное воздействие на кожные покровы пациента газовой средой, температура которой составляет от минус 120 до минус 170°C с хроноподходами. Целью этой процедуры является охлаждение кожных покровов пациента в сочетании с минимальным распространением переохлаждения в глубину тела. При общем воздействии холода у больных наступает кратковременный реактивный спазм поверхностных сосудов с последующей постреактивной гиперемией и компенсаторным повышением температуры кожных покровов в течение 1,5 часов. После процедуры у больных происходит стойкое торможение иммунного ответа [15, 18], уменьшается инфильтрация тканей наряду с активацией пролиферации и репаративной регенерации. У лиц с иммунными дефектами на фоне уменьшения клинических признаков воспаления замедляется дифференцировка Т-лимфоцитов и разрушаются иммуноглобулины G и M, снижается скорость реакции торможения лейкоцитов и увеличивается скорость их миграции. Реактивные изменения сосудистого тонуса способствуют усилению сократительной способности миокарда, снижению АД, повышению кровенаполнения органов и тканей, а также повышению синтеза и выделения тропных гормонов (p-эндорфин, АКТГ) и усилению метаболизма. В результате курса процедур у больных БА усиливается ФВД, восстанавливается нормальная структура сна, это подтверждает целесообразность использования ОАКТ в ранние утренние (7.00) и в поздние вечерние (21.00) часы. Хроноподход к использованию метода ОАКТ в периоды падения БП позволяет предположить ее высокую эффективность в лечении больных БА с учетом нормализации функционирования вегетативной нервной системы и многообразности механизмов, участвующих в регуляции БП у больных БА. При хроноподходе к назначению бронхолитиков у пациентов с БА достигалось уменьшение частоты приступов удушья [16, 17, 38, 43].

Таким образом, механизмы, участвующие в изменении БП, — сложные и многогранные, основные аспекты которых требуют дальнейших исследований. Подбор и использование лечебных воздействий в соответствии с учетом ритма действия патогенетических механизмов, обеспечивающих ухудшение БП, может быть стимулом к повышению уровня достижения контролируемого течения БА и улучшения качества жизни больных.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Аматуни, В. Г.* Роль перекисного окисления липидов мембран и антиоксидантная защита в патогенезе бронхиальной астмы [Текст] / В. Г. Аматуни // Медицина сегодня и завтра — 2009. — № 3–4. — С. 15.
2. *Борукаева, И. Х.* Использование интервальной гипоксической терапии в зависимости от циркадных ритмов в санаторно-курортных условиях [Текст] / И. Х. Борукаева // Научный журнал — 2007. — № 6. — С. 27–30.
3. *Ватанская, И. Ю.* Синдром климатической дезадаптации у больных хроническим обструктивным бронхитом [Текст] / И. Ю. Ватанская // Вестник физиотерапии и курортологии — 2003. — № 1. — С. 38–41.

4. Гембицкий, Е. В. Нарушение холинергической регуляции у больных бронхиальной астмой [Текст] / Е. В. Гембицкий, Л. М. Печатников // Терапевтический архив — 2009. — № 4. — С. 9–13.
5. Герасимов, С. В. Перекисная окислация липидов и антиоксидантная защита при бронхиальной астме [Текст] / С. В. Герасимов // Часопис — 2000. — № 5. — С. 24–25.
6. Гольденберг Ю. М. Перекисное окисление липидов и гемостаз на этапах формирования основных форм хронических неспецифических заболеваний легких и коррекция нарушений (клинико-экспериментальное исследование) // Автореф. дис. д-ра мед. наук. СПб. — 1993.
7. Гуцина, Я. С. Цитокины и воспаление [Текст] // Научно-практический журнал — 2000. — № 4. — С. 22–23.
8. Дитятковская, Е. М. Возможности коррекции уровня цитокинов у больных бронхиальной астмой [Текст] / Е. М. Дитятковская, Г. В. Дзяк // Астма и аллергия — 2002. — № 1. — С. 19–20.
9. Дуговая, И. Д. Экспрессия цитокинов в конденсате выдыхаемого воздуха и её связь с клинико-функциональными показателями бронхиальной астмы [Текст] / И. Д. Дуговая, Э. Х. Акаев // Материалы международной (VIII итоговой) научно-практической конференции (тезисы). — Москва: Медицина, 2010. — С. 18.
10. Елисеев, В. А. Фазовый анализ дыхательного цикла при обструктивном синдроме [Текст] / В. А. Елисеев // Бюллетень — 2001. — № 10. — С. 32–36.
11. Емельянов, А. В. Бронхиальная астма [Текст] / А. В. Емельянов, Б. А. Черняк, Н. П. Княжеская // Респираторная медицина — 2007. — Т. 1 — С. 665–692.
12. Ковальзон, В. М. Мелатонин без чудес [Текст] / В. М. Ковальзон // Человек и его здоровье — 2007. — № 2. — С. 16–17.
13. Колодезная, И. Л. Оксидантная и антиоксидантная системы у больных бронхиальной астмой в зависимости от методов использования глюкокортикостероидов в лечении, коррекция нарушений [Текст] / И. Л. Колодезная. — Барнаул: Медицина. — 2004. — 56 с.
14. Комаров, Ф. И. Суточные ритмы в клинике внутренних болезней [Текст] / Ф. И. Комаров, С. И. Рапопорт, Н. К. Малиновская // Клиническая медицина — 2005. — № 8. — С. 8–12.
15. Коркушко, О. В. Связь суточных ритмов бронхиальной проходимости с колебаниями вегетативного тонуса у здоровых и больных ХОЗЛ [Текст] / О. В. Коркушко // Украинский пульмонологический журнал — 1999. — № 3. — С. 75–77.
16. Коркушко, О. В. Принципы оптимизации назначения бронхолитиков: хронотерапевтический подход [Текст] / О. В. Коркушко, Н. Д. Чеботарев, А. В. Писарев // Астма и аллергия — 2007. — № 1–2. — С. 13–14.
17. Коркушко, О. В. Коррекция бронхиальной проходимости при хроническом обструктивном бронхите у больных пожилого возраста: хронотерапевтический подход [Текст] / О. В. Коркушко, И. Д. Чеботарев // Украинский пульмонологический журнал — 2002. — № 2. — С. 10–13.
18. Лемко, О. И. Особенности циркадных ритмов иммунной системы у больных бронхиальной астмы [Текст] / О. И. Лемко, В. П. Казанкевич, Н. В. Вантюх // Астма и аллергия — 2007. — № 1–2. С. 19.
19. Лещенко, И. В. Применение антагонистов лейкотриеновых рецепторов при лечении больных бронхиальной астмой [Текст] / И. В. Лещенко, И. Д. Пономарева // Материалы международной (VIII итоговой) научно-практической конференции (тезисы). — М: Медицина, 2010. — 67 с.
20. Люблина, О. В. Бронхиальная астма и сон [Текст] / О. В. Люблина // Лечащий врач — 2002. — № 3. — С. 14–16.
21. Мищенко, Л. А. Циркадные ритмы нейрогуморальных систем, определяющих суточный профиль АД [Текст] / Л. А. Мищенко, Е. П. Свищенко // Институт кардиологии им. И. Д. Стражеско, АМН Украины. — К: 2007. — 76с.
22. Одинец, Ю. В. Активные формы кислорода, перекисное окисление липидов и коррекция их нарушений комплексом антиоксидантов у больных бронхиальной астмой [Текст] / Ю. В. Одинец // Медицина сегодня и завтра — 2009. — № 3. — С. 12–13.
23. Петровский, Ф. И. Цитокины и оксид азота при бронхиальной астме [Текст] / Ф. И. Петровский // Бюл. эксперим. биол. — 2002. — № 1. — С. 70–73.
24. Победенная, Г. П. Особенности цитокинового обеспечения местной воспалительной реакции при бронхиальной астме [Текст] / Г. П. Победенная // Иммунология и аллергология — 2006. — № 2. — С. 69.
25. Победенная, Г. П. Роль змін показників перекисного окислення ліпідів, ферментів антиоксидантного захисту та метаболітів оксиду азоту для формування системного окислювального стресу у хворих із загостренням бронхіальної астми [Текст] / Г. П. Победенная // Лікарська справа — 2005. — №5–6. — С. 36–40.
26. Победенная, Г. П. Системні зміни цитокинового гомеостазу у хворих на бронхіальну астму тяжкого перебігу [Текст] / Г. П. Победенная // Український пульмонологічний журнал — 2005. — № 2. — С. 49–51.
27. Прибылов, С. А. Провоспалительные цитокины при хроническом обструктивном заболевании легких [Текст] / С. А. Прибылов // Вестник новых медицинских технологий — 2007. — № 1. — С. 12–15.
28. Фещенко, Ю. И. Сравнительные данные про распространенность болезней органов дыхания и медицинская помощь больным с болезнями пульмонологического и аллергологического профиля в Украине за 2011 год [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/staff/pulm>
29. Фещенко, Ю. И. Бронхиальная астма [Текст] / Ю. И. Фещенко, Л. А. Яшина // Doctor — 2004. — № 2. — С. 46–49.
30. Ярошук, Л. Г. Эта многоликая астма [Текст] / Л. Г. Ярошук // Здорово — 2004. — № 11. — С. 131.
31. Changes in forced expiratory volume throughout the day / H. S. Lewinsohn, L. H. Carpel, J. Smart [Text] // Br. Med. J. — 2000. — № 1. — P. 462–464.
32. Diurnal variation of asthma [Text] / T. J. Clark, M. R. Hetzel // Br.J.Disc. Chest. — 1997. — № 71. P. 87–92.
33. Effect of intravenous histamine on pulmonary mechanics in nonasthmatic and asthmatic subjects [Text] / J. Brown, R. Ingram, R. H., J. J. Wellmann [et al.] // Appl. Physiol. — 2007. — № 42. — P. 221–227.
34. Fei, G. H. Alterations in circadian rhythms of melatonin and cortisol in patients with bronchial asthma [Text] / G. H. Fei [et al.] // Acta. Pharmacol. — 2004. — № 5. — P. 651–656.
35. Nocturnal asthma and changes in circulation epinephrine, histamine and cortisol [Text] / P. Barnes, A. P. Greening, L. Neville [et al.] // N.Engl.J.Med. — 2008. — P. 263–267.
36. Nocturnal and morning asthma [Text] / C. A. Soutar, J. Costello, O. Ijaduolla [et al.] // Thorax — 2005. — № 30. — P. 436–440.
37. Moore, W. C. Severe asthma: an overview [Электронный ресурс] / W.C. Moore, S.P. Peters // J. Allergy. Clin. Immunol. 2006. — № 3. — P. 487–494.
38. Reinberg, A. Circadian rhythms in respiratory function, with special reference to human chronophysiology and chronopharmacology [Text] / A. Reinberg [et al.] // Bull Physiopathol.Respir. — 1998. — № 8. — P. 663–675.
39. Respiration during sleep in normal man [Text] / N. J. Douglas, D. P. White, C. R. Pickett // Thorax. — 2002. — № 3. — P. 840–844.
40. Role of respiratory heart exchange in production of exercise-induced asthma [Text] / E. C. Deal, E. R. McFadden, R. H. Ingram [et al.] // J. Appl. // Physiol. — 2009. — № 4. — P. 256–262.
41. Ryan, G. Bronchial responsiveness to histamine: Relationship to diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilator and airway caliber [Text] / G. Ryan [et al.] // Thorax. — 2002. — № 37. — P. 423.
42. Strek, M. E. Difficult asthma [электронный ресурс] / M.E. Strek // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2006. — № 1. — P. 116–123.
43. Zitt, M. J. Properties of the ideal corticosteroid therapy [электронный ресурс] / M.J. Zitt // Allergy Asthma Proc. — 2005. — № 3. — P. 173–182.