

К.В. Несвітайлова, О.О. Гончар, Т.І. Древицька, Л.П. Арабська, М.М. Стешенко, О.М. Бакуновський, Т.В. Серебровська, І.М. Маньковська

Зміни експресії мРНК і білків антиоксидантних ферментів у лейкоцитах крові дітей, хворих на бронхіальну астму, при інтервальному гіпоксичному тренуванні

Досліджували вплив 10-добового інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ) на рівень експресії мРНК і вміст білків ферментів антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази, каталази, глутатіон-S-трансферази у лейкоцитах крові дітей, хворих на бронхіальну астму. Встановлено, що після курсу ІГТ експресія мРНК супероксиддисмутази знизилася на 32,5 % ($P < 0,05$), а вміст білка при цьому не змінився. Вміст мРНК гена каталази та білка у лейкоцитах крові дітей збільшилися на 67 та 13 % відповідно. Показано збільшення кількості білка глутатіон-S-трансферази на 90 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками до тренування.

Ключові слова: антиоксидантні ферменти, експресія мРНК та білків, гіпоксичні тренування, бронхіальна астма.

ВСТУП

Епідеміологічні дослідження свідчать, що у різних країнах, у тому числі в Україні, на бронхіальну астму (БА) хворіють від 4 до 35 % населення, серед них – 5–10 % дітей [6, 12, 15]. В останні 10–15 років у зв'язку зі збільшенням забруднення навколишнього середовища, появою нових хімічних алергенів збільшується кількість дітей, хворих на БА, а їх лікування не завжди ефективне, спостерігаються побічні реакції [15]. Тому є нагальна потреба подальшого пошуку нових патогенетичних шляхів лікування рецидивних і хронічних бронхолегеневих захворювань, у тому числі БА.

Доведено, що розвиток запального процесу в легенях активує вільнорадикальне окиснення та гліколіз, знижує активність системи антиоксидантного захисту, значно порушує окиснювально-відновлювальні реакції, що призводить до «замкненого»

патологічного кола [5, 10]. У дихальних шляхах найпотужнішими продуцентами супероксидного аніона, – попередника усіх вільних радикалів кисню, є альвеолярні макрофаги. Паралельно з ними до місцевої генерації супероксид-аніона залучаються рециркулюючий пул лейкоцитів, еозинофіли, нейтрофіли та моноцити. При цьому концентрація O_2 збільшується в шість–сім разів під час загострення запального процесу [5]. Активні форми кисню (АФК) – супероксид-аніон, перекис водню, гідроксильний радикал, синглетний кисень – мають низку негативних ефектів: бронхоконстрикторний, розвиток гіперреактивності бронхів і гіпертрофії гладеньких м'язів, ушкоджувальний вплив на епітелій бронхів, посилення викиду клітинами гістаміну тощо [2]. АФК посилюють також синтез В-лімфоцитами імуноглобуліну Е (IgE), одночасно пригнічуючи активність Т-супресорів. Продукти перекисного окиснення ліпідів контролюють

© К.В. Несвітайлова, О.О. Гончар, Т.І. Древицька, Л.П. Арабська, М.М. Стешенко, О.М. Бакуновський, Т.В. Серебровська, І.М. Маньковська

розщеплення мембранних фосфоліпідів і активність фосфоліпази A_2 , результатом чого є вивільнення арахідонової кислоти та утворення бронхоконстрикторних ейкозаноїдів, зокрема лейкотриєнів. Вони, діючи на еозинофіли, знову сприяють генерації супероксид-аніона. Низькомолекулярна форма фактора активації тромбоцитів, який також є продуктом метаболізму арахідонової кислоти, викликає синтез інтерлейкіну-1 – найпотужнішого медіатора запалення [9, 11]. Протистояти інтенсифікації вільнорадикальних процесів здатна антиоксидантна система, яка в організмі представлена неферментативними (глутатіон, вітаміни А, Е, С) та ферментативними сполуками (каталаза – КАТ, супероксиддисмутаза – СОД, глутатіонпероксидаза). Регенерація антиоксидантної системи потребує тривалого часу і не завжди може забезпечити потреби організму в разі хронічного впливу вільнорадикальних сполук. Тому цілком доцільним вважається застосування терапії, яка усуває порушення прооксидантно-антиоксидантного балансу у хворих на БА.

Інтервальні гіпоксичні впливи – найбільш ефективні засоби модулювання антиоксидантної системи [12]. Тому перспективним напрямком у лікуванні та профілактиці БА можуть бути методи адаптації до дозованої гіпоксії. Доведено, що під час інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ) мобілізуються компенсаторні можливості організму, суттєво покращується стан функціональної системи дихання, підвищується аеробна продуктивність організму та його працездатність [13]. Але, незважаючи на різнобічне використання цього методу, механізми його адаптивного впливу ще остаточно не з'ясовані. Нині акцент у вивченні цієї проблеми переноситься на субклітинний і молекулярний аспекти, причому велика увага приділяється процесам регуляції на генному рівні [8]. Всі попередні праці, що стосуються встановлення ролі антиокси-

дантних ферментів у розвитку та перебігу різних легеневих патологій і БА зокрема, торкаються в основному питань змін активності таких ферментів, як СОД, КАТ тощо у сироватці крові або у еритроцитах [21].

Метою цього дослідження було вивчення експресії мРНК і білків антиоксидантних ферментів у лейкоцитах крові дітей, хворих на БА, до та після ІГТ, встановлення взаємозв'язку експресії мРНК і синтезу білків антиоксидантного захисту, а також визначення можливості використання останніх для оцінки ефективності тренування.

МЕТОДИКА

Під час стаціонарного лікування у відділенні захворювань органів дихання Державної установи "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України" обстежено 16 дітей віком від 9 до 13 років (13 хлопчиків і 3 дівчинки), хворих на БА, до і після проведення ІГТ. Усі хворі мали діагноз: БА, персистуюча форма, середня важкість, період між нападами без ознак дихальної недостатності. Вони одержували базисну терапію зарекомендованими схемами [1]. При роботі дотримувалися всіх етичних принципів обстеження людей. Одержано дозвіл від Комітету з біомедичної етики Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця.

Перед курсом ІГТ для визначення індивідуальної чутливості до гіпоксичного впливу проводили гіпоксичну пробу, на підставі результатів якої розраховували індивідуалізований режим ІГТ за оригінальною методикою, розробленою у відділі з вивчення гіпоксичних станів Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця. Методика гіпоксичної проби полягала у зворотному диханні через маску в дихальний контур з поглиначем вуглекислого газу автоматизованого комплексу „Гіпотрон” (виробник – Науково-дослідний інститут автоматизації проектування динамічних об'єктів та

систем „АПРОДОС” Національного технічного університету України „Київський політехнічний інститут”) в довільному режимі з індивідуально прийнятним темпом росту еукапічної нормобаричної гіпоксичної гіпоксії до досягнення 12 % O₂ у вдихуваному повітрі (в середньому за 2–3 хв). Далі концентрація кисню автоматично підтримувалась апаратом протягом 5 хв. Початковий об’єм дихального контуру регулювали відповідно до життєвої ємності легень і хвилинного об’єму дихання. Після припинення проби пацієнт продовжував 3–5 хв дихати через маску комплексу „Гіпотрон” для моніторингу динаміки відновлення. Згідно з вентиляторною відповіддю на гіпоксичний подразник призначався індивідуалізований режим ІГТ на основі базової схеми 10-добового циклу по 4 щоденних сеанси. Один сеанс складався з дихання гіпоксичною сумішшю упродовж 5–7 хв з 5-хвилинними інтервалами дихання атмосферним повітрям.

Експресію мРНК антиоксидантних ферментів Cu, Zn-супероксиддисмутази (Cu, Zn-СОД), КАТ і глутатіон-S-трансферази (GST) визначали у лейкоцитах периферичної крові. Тотальну РНК виділяли з використанням набору „Trizol RNA Prep 100” (Росія), який містить Trizol (лізуючий реагент, до складу якого входить денатуруючий агент гуанідинтіоціонат і фенол) та Extra-Gene E (суспензія суміші іонообмінників). Для зворотної транскрипції застосовували „RevertAid H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit” („Fermentas”, Литва). Для ампліфікації використовували по парі специфічних праймерів до кожного гена, синтезовані фірмою „Fermentas”, Литва. Cu, Zn-СОД: прямого – 5’-TGAAGAGAGGC ATGTTGGAG-3’ та зворотного – 5’-TCTT CATTTCCACSTTTGCC-3’; КАТ: прямого – 5’-TCCATTCGATCTCACCAAGG-3’ та зворотного – 5’-TCCATTCGATCTCACCA AGG-3’; GST: прямого – 5’-GCTGATGGC GA TGAATGAACACTG-3’ та зворотного –

5’-CATCACAGACAAGAAATCCT-3’. ПЛР проводили в термоциклері „Applied Biosystems 2700” („PerkinElmer”, США). Ампліфікати розділяли в 1,6%-му агарозному гелі у тріс-боратному буфері, який містив бромистий етидій. Візуалізацію ампліфікатів генів після горизонтального електрофорезу (160 В протягом 40 хв) проводили за допомогою транслюмінатора „Біоком” (Росія), після чого зображення опрацьовувалися програмним забезпеченням ViTran 2.0 („Біоком”, Росія).

Дослідження рівня експресії мРНК і білків проводили за 1 добу до проходження курсу ІГТ і через 1 добу після його закінчення. Експресію білків Cu, Zn-СОД, КАТ і GST визначали методом Western blotting. Рівну кількість білка у кожній пробі (50–100 мкг) використовували для електрофоретичного розділення білків за методом Laemmli [20]. Після перенесення білків з гелю на мембрану PVD („Sigma”, США) останню інкубували з первинними моноклональними антитілами („Santa Cruz”, США; розведення 1:1000), а потім – із вторинними антикролячими IgG, кон’югованими з пероксидазою хрому („Santa Cruz”, США; розведення 1:2000). Для візуальної оцінки білків використовували субстрат-фарбник для пероксидази. Кількісний розрахунок отриманих імуноблотів проводили за допомогою їх сканування та обробки комп’ютерною програмою GelPro Analyzer.

Статистичну обробку матеріалу проводили з використанням комп’ютерної програми Excel 7.0 for Windows XP із обчисленням середніх значень ($M \pm m$), критерію t Стьюдента. Для встановлення ступеня зв’язку між вивченими показниками був проведений кореляційний аналіз із визначенням коефіцієнта кореляції Спірмана (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного ІГТ відмічали значне покращення самопочуття хворих

дітей, що збігається з літературними даними [18]. Відмічено також поліпшення об'ємних та швидкісних характеристик і показників легеневої вентиляції.

Нами було вперше встановлено, що після курсу ІГТ у дітей, хворих на БА, експресія мРНК Cu, Zn-SOD і вміст білка цього ферменту у лейкоцитах змінювалися по-різному. Експресія мРНК Cu, Zn-SOD знизилася на 32,5 % ($P < 0,05$; рис. 1,а), а білка при цьому не змінився (рис. 2). Експресія мРНК гена КАТ та вміст її білка у лейкоцитах крові дітей збільшилися на 67 та 13 % відповідно ($P < 0,05$; див. рис. 1,б та рис. 3). Експресія мРНК гена GST практично не змінювалася (спостерігалася статистично недостовірна тенденція до його збільшення), при цьому значно підвищився вміст білка GST – на 90 % ($P < 0,05$) порівняно з показниками до початку курсу (див. рис. 1,в та рис. 4). Таким чином, при аналізі змін експресії мРНК і білків антиоксидантних ферментів, які відбуваються під впливом ІГТ, можна констатувати, що взаємозв'язок цих показників складний. Якщо вміст мРНК генів цих ферментів частіше залишається на рівні до тренування (Cu, Zn-SOD та GST) або збільшується (КАТ), то синтез білка або значно зростає (GST), або не змінюється (Cu, Zn-

СОД). Такий характер взаємозв'язку експресії мРНК та інтенсивності трансляції білків антиоксидантних ферментів з посиленням останньої, ймовірно, можливо пояснити тим, що після дії ІГТ працюють особливі регуляторні механізми на трансляційному рівні. Так, при гіпоксії накопиченню деяких білків у клітинах сприяє або припинення їх розщеплення протеасомним протеолізом, або стабілізація кінцевого продукту на рівні біосинтезу [23], а синтез усіх інших білків, навпаки, припиняється і їх вміст знижується внаслідок гіпоксичного пригнічення кіназозалежного фосфорилування фактора ініціації трансляції eIF2b [22, 24].

Отримані нами результати щодо змін експресії мРНК і білків антиоксидантних ферментів після ІГТ цікаво порівняти з літературними даними. Відомо, що адаптація до гіпоксії посилює активність антиоксидантних систем організму, а також знижує активність систем, що генерують активні форми кисню [4]. Так, після 3-тижневого курсу ІГТ у дорослих хворих на БА з легким персистуючим перебігом активність СОД у еритроцитах крові підвищилася на 24 %, КАТ – на 6 %, глутатіонпероксидази – на 13 % [3]. Позитивний вплив 20-добового курсу ІГТ на системний про- та антиоксидантний статус у хворих на БА

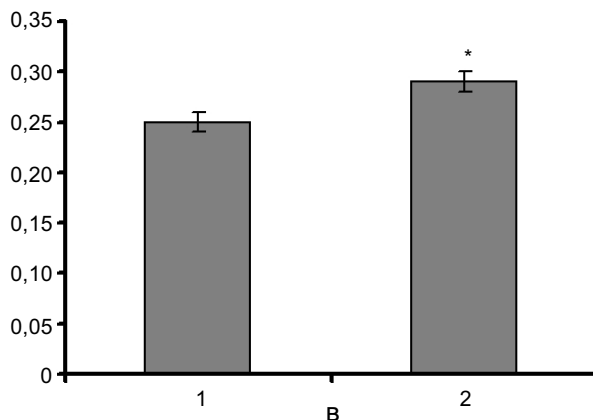
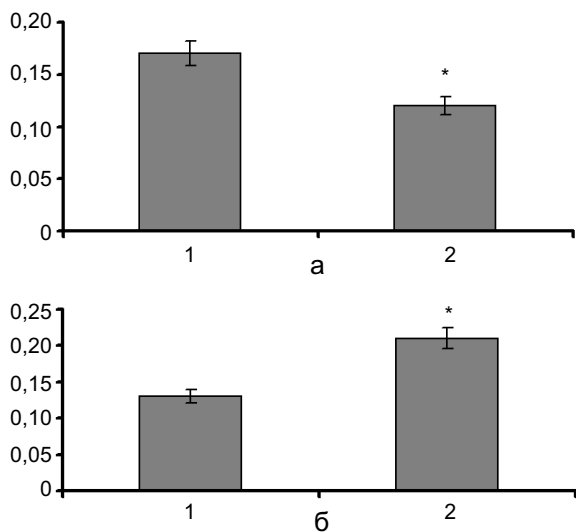


Рис. 1. Зміни рівня експресії мРНК генів Cu, Zn-супероксиддисмути (а), каталази (б) та глутатіон-S-трансферази (в) до (1) та після (2) інтервальних гіпоксичних тренувань. * $P < 0,05$ порівняно з контролем

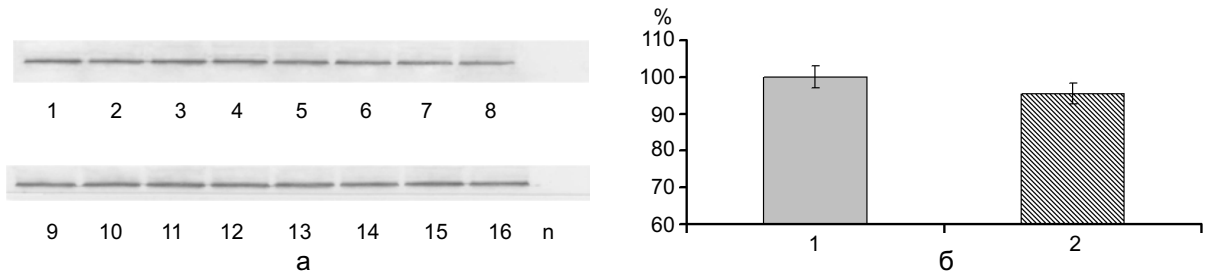


Рис. 2. Рівень експресії білка Cu, Zn-супероксиддисмутази до (1) та після (2) інтервальних гіпоксичних тренувань у дітей різних груп: а – електрофореграма, б – відносний рівень; n – індивідуальні показники рівня експресії білка для кожної особи. *P < 0,05 порівняно з контролем

позначився у підвищенні активності у плазмі крові СОД на 23 %, КАТ – на 9 %, глутатіонпероксидази – на 31 % порівняно з показниками до початку курсу ІГТ [4]. Таким чином, після курсу ІГТ підвищу-

валася активність майже всіх важливих антиоксидантних ферментів, що дає змогу визначити дефіцит антиоксидантного захисту клітин як одну з головних ланок патогенезу БА, а також вважати, що ІГТ

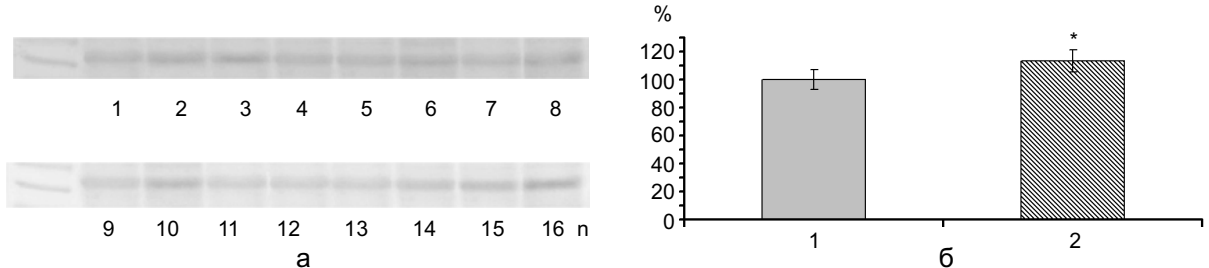


Рис. 3. Рівень експресії білка каталази до (1) та після (2) інтервальних гіпоксичних тренувань у дітей різних груп: а – електрофореграма, б – відносний рівень; n – індивідуальні показники рівня експресії білка для кожної особи. *P < 0,05 порівняно з контролем

можна застосовувати для попередження загострень цього захворювання [3, 4, 18].

Показано, що після проведення курсу ІГТ між експресією мРНК КАТ та вмістом білка КАТ є позитивна кореляція ($r = 0,5256$). Тобто підвищення рівня експресії мРНК гена призводить до збільшення вмісту білка. Позитивна кореляція відміча-

лася також між рівнем експресії мРНК і вмістом білка GST ($r = 0,4042$). Проте зміни експресії мРНК Cu, Zn-СОД не виявили достовірної кореляції зі змінами кількості самого білка Cu, Zn-СОД. Літературних відомостей щодо взаємозв'язку експресії мРНК та білка СОД дуже мало. Наші результати показали, що у тварин при

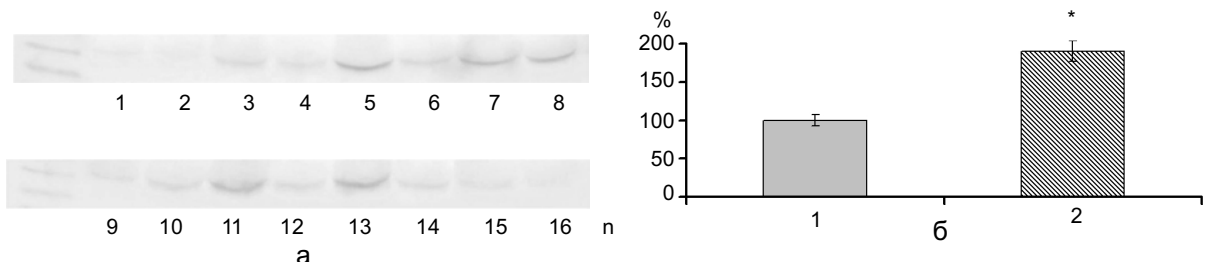


Рис. 4. Рівень експресії білка глутатіон-S-трансферази до (1) та після (2) інтервальних гіпоксичних тренувань у дітей різних груп: а – електрофореграма, б – відносний рівень; n – індивідуальні показники рівня експресії білка для кожної особи. * P < 0,05 порівняно з контролем

гіпоксії була виявлена негативна кореляція між рівнями експресії білка та мРНК Mn-SOD у мітохондріях міокарда [6]. Це може свідчити про посилення процесів трансляції зі швидким накопиченням білка ферменту за умов гіпоксії, у той час як активація експресії його мРНК на цьому етапі ще не відбувалася.

Загалом, отримані результати дають нам змогу зробити припущення, що ІГТ стимулює експресію білків KAT, GST і Cu, Zn-SOD. У свою чергу експресії мРНК генів Cu, Zn-SOD і GST до проведення курсу ІГТ корелювали між собою ($r = 0,5872$), що свідчить про взаємоузгоджену дію цих антиоксидантних ферментів і наявність прямої залежності між активностями Cu, Zn-SOD і GST. Між іншими показниками у дітей, хворих на БА, не було виявлено вірогідної кореляції.

Раніше було показано, що важливою ланкою патогенезу бронхолегеневих захворювань є оксидативний стрес, який призводить до певного дисбалансу в системі перекисне окиснення ліпідів – антиоксидантний захист [10, 14]. При БА існує дефіцит активності усіх головних антиоксидантних ферментів, величина якого суттєво не відрізняється від ступеня зниження загальної антиоксидантної активності [2, 5]. Так, деякі автори відмічали, що у хворих на БА активність СОД (однак не вміст білка цього ферменту) була нижчою в плазмі крові порівняно зі здоровими особами, і ця активність корелювала з порушеннями механіки дихання. Чим вищим був рівень оксидативного стресу у цих пацієнтів, тим більшою була інактивація СОД, що посилювало запалення та обмежувало рух повітря у бронхах [17]. Згідно з іншими дослідженнями, у пацієнтів з БА Cu, Zn-SOD і Mn-SOD мРНК та рівень експресії цих білків залишалися незмінними при зниженні активності Cu, Zn-SOD у порівнянні з контрольною групою [21]. Було відмічено, що у бронхіальній рідині пацієнтів з хронічними обструктивними захворюваннями легень не виявлено змін експресії генів

Cu, Zn-SOD і Mn-SOD порівняно із контрольною групою, однак реєструвалося значне підвищення експресії гена клітинної СОД, що викликало збільшення активності загальної СОД у крові. Для каталази кореляція експресії мРНК і проявів хронічних обструктивних захворювань легень не була виявлена [16]. У хворих з такими захворюваннями підвищення активності СОД в еритроцитах крові було викликане індукцією експресії цього антиоксидантного ферменту прооксидантами [19].

Отже, збільшення експресії білка та мРНК генів антиоксидантних ферментів за умов ІГТ може бути певною мірою зумовлено наявністю в промоторі цих генів регуляторних послідовностей транскрипційних факторів, чутливих до гіпоксії. Крім того, це збільшення може бути маркером реакції з боку системи антиоксидантного захисту і мРНК їх генів навіть на помірну гіпоксію.

Таким чином, було встановлено, що ІГТ сприяє підвищенню в лейкоцитах крові дітей, хворих на БА, експресії білків KAT, GST і Cu, Zn-SOD. На основі аналізу змін експресії мРНК і білків антиоксидантних ферментів зроблено припущення про можливість використання їх як маркерів ефективності ІГТ у дітей при БА, але для такого висновку треба детально проаналізувати зв'язок між збільшенням експресії мРНК і білків антиоксидантних ферментів та покращенням клінічного стану хворих і функції їх зовнішнього дихання.

**К.В. Несвитайлова, О.А. Гончар,
Т.И. Древицкая, Л.П. Арабская,
М.М. Стешенко, А.М. Бакуновський,
Т.В. Серебровская, И.Н. Маньковская**

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ мРНК И БЕЛКОВ АНТИОКСИДАНТНЫХ ФЕРМЕНТОВ У ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ ПРИ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКЕ

В работе исследовали влияние 10-суточной интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) на уровень экспрессии мРНК и содержание белков ферментов антиоксидантной

защиты – супероксиддисмутазы, каталазы, глутатион-S-трансферазы в лейкоцитах крови детей, больных бронхиальной астмой. Установлено, что после курса ИГТ экспрессия мРНК супероксиддисмутазы снизилась на 32,5 % ($P < 0,05$), а содержание белка при этом не изменилось. Содержание мРНК гена каталазы и белка в лейкоцитах крови детей увеличились на 67 и 13 % соответственно. Показано увеличение количества белка глутатион-S-трансферазы на 90 % ($P < 0,05$) по сравнению с показателями до тренировки.

Ключевые слова: антиоксидантные ферменты, экспрессия мРНК и белков, гипоксические тренировки, бронхиальная астма.

**K.V. Nesvitalova, O.A. Gonchar,
T.I. Drevitskaya, L.P. Arabskaya,
M.M. Steshenko, O.M. Bakunovsky,
T.V. Serebrovskaya, I.N. Mankovskaya**

CHANGES IN MRNA AND PROTEIN EXPRESSION OF ANTIOXIDANT ENZYMES IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA AFTER INTERVAL HYPOXIC TRAINING

The effect of 10 days of interval hypoxic training (IHT) on the mRNA expression and protein content of antioxidant enzymes (superoxide dismutase, catalase and glutathione-S-transferase) in leukocytes of children with bronchial asthma (BA) was investigated. It was shown that after sessions of IHT the mRNA expression of superoxide dismutase decreased by 32,5% ($P < 0,05$), but the level of protein was unchanged. The level of catalase gene mRNA and protein content in leukocytes after IHT increased by 67% and 13% accordingly. We detected a 90% increase in glutathione S-transferase level following IHT. Key words: antioxidant enzymes, mRNA and protein expression, hypoxic training, bronchial asthma.

O.O. Bogomoletz Institute of Physiology, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

Institute for Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMN Ukraine, Kyiv

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Антипкін Ю.Г., Уманець Т.Р., Лапшин В.Ф. Клінічні настанови з діагностики та лікування бронхіальної астми у дітей // Здоров'я України, – 2010. – № 3(14). – С. 39–41.
2. Болевич С., Даниляк І.Г., Коган А.Х. Новые доказательства включения активных форм кислорода в патогенезе бронхальной астмы // Клини. медицина. – 1997. – №8. – С. 34–36.
3. Борукова И.Х. Эффективность интервальной гипоксической тренировки при бронхальной астме у детей и подростков // Педиатрия. – 2007. – **86**, №4. – С. 29–35.

4. Галактионова Я.П., Варшавский Б. Я., Кореновский Ю. В. Влияние интервальной гипоксии на оксидантно-антиоксидантный статус больных бронхальной астмой // Сиб. мед. журн. – 2003. – №4. – С. 9–13.
5. Герасимов С.В. Пероксидна оксидация ліпідів та антиоксидантний захист при бронхіальній астмі // Укр. мед. часопис. – 2000. – №1. – С. 86–94.
6. Гончар О.О., Стешенко М.М., Маньковська І.М., Французова С.Б. Корекція мітохондріальної дисфункції в міокарді щурів в умовах окиснювального стресу гіпоксичного генезу // Загальна патологія та патол. фізіологія. – 2010. – № 3. – С. 44–48.
7. Гордеев В.И., Александрович Ю.С., Паршин Е.В. Респираторная поддержка у детей. – СПб: Элби, 2009. – 169 с.
8. Горовенко Н.Г., Подольська С.В., Чернюк Н.В. Визначення молекулярно-генетичних маркерів спадкової схильності до виникнення хронічного обструктивного захворювання легень // Укр. пульмонолог. журн. – 2009. – № 4. – С. 13–16.
9. Гушин И.С., Цыкаловский О.Р. Система свободных радикалов и активизация клеток-мишеней аллергии // Патол. физиология эксперим. терапия. – 1990. – №6. – С. 3–10.
10. Даниляк І.Г., Коган А.Х., Болевич С.Н. Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови, ПОЛ и антиперекисная защита у больных бронхальной астмой // Терап. архив. – 1992. – №3. – С. 54–57.
11. Захарян А.К., Амадуни В.Г. О взаимосвязях изменения содержания простагландинов, катехоламинов и перекисного окисления липидов у больных бронхальной астмой // Вопр. мед. химии. – 1991. – **37**. – №3. С. 45–47.
12. Іпатов А.В., Сергієні О.В., Паніна С.С., Войтчак Т. Г., Гондуленко Н.О. Епідеміологічні та медико-експертні аспекти інвалідності внаслідок бронхіальної астми в Україні // Укр. пульмонолог. журн. – 2004. – № 3. – С. 23–26.
13. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. – М.: Медицина, 2003. – 407 с.
14. Треумова С.И. Антиоксидантная обеспеченность и перекисное окисление липидов у больных бронхальной астмой // Лікар. справа. – 1997. – №6. – С. 76–77.
15. Чернюк Н.В. Динаміка основних критеріїв якості життя у хворих на бронхіальну астму та встановлення ефективності лікування // Буковин. мед. вісн. – 2001. – №1. – С. 125–129.
16. Bentley A., Emrani P., Cassano P. Genetic variation and gene expression in antioxidant related enzymes and risk of COPD: a systematic review // Thorax. – 2008. – **63**. – P. 956–961.
17. Comhair S., Ricci K., Arroliga M., Lara A., Dweik R., Song W., Hazen S., Bleecker E., Busse W., Chung K. Correlation of systemic superoxide dismutase defi-

- ciency to airflow obstruction in asthma // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – **172**. – P. 306–313.
18. Geppé N., Kurchatova T., Dairova R., Tkatchouk E., Farobina E. Interval hypoxic training in bronchial asthma in children // Hyp. Med. J. – 1995. – № 3. – P. 11–14.
19. Hanta I., Kocabas A., Canacankatan N. Oxidant-antioxidant balance in patients with COPD // Lung. – 2006. – **184**. – P. 51–55.
20. Laemmli N. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4 // Nature. – 1970. – **227**. – P. 680–685.
21. Raghunath R., Phadke M.S. Plasma oxidant-antioxidant status in different respiratory disorders // Ind. J. Clin. Biochem. – 2006. – **21**. – P. 161–164.
22. Twan van den Beucken, Koritzinsky M., Wouters B. Translational control of gene expression during hypoxia // Cancer Biol Therapy. – 2006. – **5**. – P. 749–755.
23. Sung Hoon Back, Scheuner D, Han J. Translation attenuation through eIF2 ϵ phosphorylation prevents oxidative stress and maintains the differentiated state in beta cells // Cell Metab. – 2009. – **10**(1). – P. 13–26.
24. Yan Liu, Csaba Lószly, Yi Liu, Wei Liu, Xiaozhuo Chen, Susan C Evans, Shiyong Wu. Regulation of G1 Arrest and Apoptosis in Hypoxia by PERK and GCN2-Mediated eIF2 ϵ Phosphorylation // Neoplasia. – 2010. – **12**(1). – P. 61–68.

*Ин-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, Київ;
Ин-т педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України, Київ
E-mail: ogonchar@yandex.ru
drevitskaya@biph.kiev.ua*

*Матеріал надійшов до
редакції 28.05.2011*