

ИММУНОМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ФЕНОТИПЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У МУЖЧИН

Калинина Е.П., Лобанова Е.Г., Антонюк М.В.

*Владивостокский филиал ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»
СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия*

Резюме. В работе проведено компенсаторное исследование механизмов в системе антиоксидантной защиты, интенсификации продуктов перекисного окисления липидов, определение местного и системного цитокинового профиля у больных с ХОБЛ, что позволило определить молекулярные фенотипы системной воспалительной реакции. Первый из фенотипов характеризуется следующими сочетаниями биомаркеров: сбалансированные процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, многократное увеличение системной и тканевой концентрации TGF- β 1, высокий уровень TNF α , характеризующийся умеренно иммуносупрессивным сбалансированным воспалительным процессом в органах дыхания. Биомаркерами второго фенотипа явились: активация процессов свободнорадикального окисления липидов, высокий уровень секреции TNF α , bFGF и TGF- β 1, sTNF α RI(p55), снижение синтеза цитокина хемоаттрактанта IL-8. Данный фенотип характеризуется иммуносупрессивным несбалансированным воспалительным процессом в органах дыхания. Третий фенотип имеет следующие биомаркеры: дезактивация процессов перекисидации, высокий уровень секреции TNF α , bFGF и sTNF α RI(p55) и снижение синтеза TGF- β 1 и IL-8, и характеризуется иммунодефицитным разбалансированным воспалительным процессом в органах дыхания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, фенотипы

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) относится к наиболее распространенным заболеваниям человека, что обусловлено загрязнением окружающей среды, табакокурением и повторяющимися респираторными инфекционными заболеваниями. ХОБЛ характеризуется медленно, но неуклонно прогрессирующей бронхиальной обструкцией с нарастающими явлениями хронической дыхательной недостаточности, значительно снижающими качество жизни пациентов [3, 4]. В настоящее время становится очевидным, что данное заболевание не является

гомогенным. Имеются значительные отличия в патогенезе ХОБЛ при наличии коморбидных состояний, особенностей организма, нарушений в работе врожденных иммунных и антиоксидантных механизмов защиты, воздействия различных факторов внешней среды. Коморбидные состояния влияют на назначаемую терапию и естественную историю развития заболевания, формируя фенотипы заболевания. Первая попытка разделить пациентов с ХОБЛ на группы в зависимости от особенностей течения заболевания и клинической картины была предпринята еще полвека назад, когда были выделены два типа болезни – бронхитический и эмфизематозный [1].

Авторы:

Калинина Е.П. – д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

Лобанова Е.Г. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории биомедицинских исследований, Владивостокский филиал ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

Антонюк М.В. – д.м.н., профессор, заведующий лабораторией восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток, Россия

Адрес для переписки:

Калинина Елена Петровна
д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории восстановительного лечения, Владивостокский филиал ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения
690105, Россия, г. Владивосток, ул. Русская, 73г.
Тел./факс: 8 (423) 278-82-01.
E-mail: isachenko1@yandex.ru

Поступила 20.01.2014
Принята к печати 26.03.2014

© Калинина Е.П. и соавт., 2014

Исследования по проекту ECLIPSE при ХОБЛ дали возможность разработки индивидуальных подходов к терапии данной патологии с учетом выделения пациентов с фенотипом, имеющим частые обострения заболевания [2]. Сегодня гетерогенность заболевания поражает своим многообразием – начиная от морфологической картины и заканчивая прогнозом течения болезни, что требует изучения иммунометаболических фенотипических особенностей системной воспалительной реакции с выявлением наиболее значимых и прогностически важных биомаркеров хронической обструктивной болезни легких.

Цель исследования – изучить иммунометаболические биомаркеры системной воспалительной реакции у пациентов с ХОБЛ для идентификации фенотипа заболевания.

Материалы и методы

Работу проводили на базе клиники Владивостокского филиала ФГБУ «ДНЦ ФПД» СО РАМН – НИИ МКВЛ. Исследование было одобрено этическим комитетом, все обследуемые подписали форму добровольного информированного согласия.

Обследовано 118 человек: 108 мужчин с диагнозом ХОБЛ стабильного течения, подтвержденным клиническими и лабораторными методами обследования; 10 здоровых мужчин, не курящих, с нормальной функцией внешнего дыхания. Бронхиальная проходимость оценивалась по показателям объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) и форсированной жизненной емкости легких ($ФЖЕЛ$), индексу $ОФВ_1/ФЖЕЛ$. За бронхиальную обструкцию принимались показатели $ОФВ_1 < 80\%$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ < 70\%$. Среди пациентов с ХОБЛ 44 человека имели среднюю степень нарушений функции внешнего дыхания ($ФВД$) – $ОФВ_1 72,6 \pm 2,1\%$ и $ОФВ_1/ФЖЕЛ 67,6 \pm 1,5\%$, средняя длительность заболевания составляла $12,8 \pm 3,1$ лет, средний возраст – $59,0 \pm 1,2$ лет. Остальные 64 обследованных в возрасте $62,8 \pm 4,1$ года имели тяжелые нарушения $ФВД$: $ОФВ_1 43,9 \pm 2,1\%$, $ОФВ_1/ФЖЕЛ 57,3 \pm 2,1\%$ от должной, длительность заболевания $18,2 \pm 2,5$ лет. Курение зарегистрировано у 103 человек ($92,6\%$), из них у 22 обследованных индекс курящего человека ($ИКЧ$) = 960, а общее количество пачка/лет составляло 4, у 76 человек ($70,4\%$) $ИКЧ$ составил 3000 и общее количество пачка/лет – 12,5, у 10 ($9,3\%$) – $ИКЧ = 4608$ и общее количество пачек/лет у них составляло 19,2.

Диагноз ХОБЛ выставлялся в соответствии с Международной статистической классификацией болезней, травм и причин смерти X пере-

смотра (МКБ-10, 1992 г.) и согласно Глобальной стратегии: диагностика, лечение и профилактика ХОБЛ (GOLD, 2011 г.) [3].

Изучение цитокинового статуса включало определение провоспалительного хемокина интерлейкина 8 (IL-8), туморнекротизирующего фактора ($TNF\alpha$), растворимого лиганд-рецептора к $TNF\alpha$ (s $TNF\alpha$ RI(p55)), основного фактора роста фибробластов (bFGF), трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TFG- $\beta 1$) в цельной крови и конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Конденсат выдыхаемого воздуха получали методом Г.И. Сидоренко [7]. Уровень цитокинов определяли иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «Genzyme diagnostics». Состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» (ПОЛ-АОЗ) в крови оценивали по содержанию малонового диальдегида (МДА) и общей антиоксидантной активности (АОА); ферментативное звено АОЗ – по уровню глутатиона (ГЛ), активности глутатионредуктазы (ГР), глутатионпероксидазы (ГП), супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы [6]. Статистическая обработка материала проведена при помощи программного пакета WinMDI 2,8.

Результаты и обсуждение

Анализовалась база данных, включающая клинические, иммунологические и биохимические показатели, структурированная в программе «Access» (свидетельство об официальной регистрации № 2006620148 от 20.02.06), которую составили 118 мужчин зрелого возраста, больных ХОБЛ. Выделение иммунометаболических фенотипов у больных ХОБЛ проводилось с применением кластерного анализа. В результате проведенной работы было получено три фенотипа. Первый фенотип был выявлен у $86,4\%$ пациентов со II стадией и $6,3\%$ пациентов с III стадией ХОБЛ и характеризовался умеренным иммуносупрессивным воспалительным процессом и сбалансированными реакциями ПОЛ-АОЗ. У пациентов с I фенотипом по сравнению с группой контроля в цельной крови отмечалось снижение уровня общей антиоксидантной активности, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, СОД и каталазы на фоне увеличения содержания субстрата окисления – глутатиона (табл. 1). Несмотря на угнетение активности ферментов редокс-системы глутатиона и общего показателя АОА процессы перекисного окисления липидов были сбалансированы, что отражалось в индексе МДА/АОА ($0,11 \pm 0,01$ у.е.). Уровень секреции $TNF\alpha$ ($p < 0,05$; $p < 0,01$) и TFG- $\beta 1$ ($p < 0,001$; $p < 0,01$) в сыворотке крови и КВВ были увели-

чены по сравнению с группой контроля (табл. 2). Увеличение уровня секреции TNF α наблюдается при рецидивирующем, длительно не купирующемся системном воспалении [5]. Многократное увеличение системной и тканевой концентрации TGF- β 1 ассоциировано с пролиферативной стадией воспаления, но на фоне высокого уровня TNF α является неблагоприятным прогностическим признаком заболевания [5]. Секреция sTNF α RI(p55) в сыворотке крови и КВВ имела низкие значения ($p < 0,01$) по сравнению с другими фенотипами и высокие ($p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой. Одним из наиболее вероятных механизмов повышения уровня sTNF α RI(p55) в КВВ, является усиление его синтеза *de novo* в ответ на избыточную экспрессию цитокинов [5]. Растворимые рецепторы TNF α могут служить ловушкой для цитокинов, поддерживая их несвоевременные провоспалительные эффекты, являясь патофизиологической основой развития системного хронического воспаления. Таким образом, первый фенотип характеризовался следующими сочетаниями биомаркеров: сбалансированные процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, многократное увеличение системной и тканевой концентрации TGF- β 1, высокий уровень TNF α . Полученные данные позволили определить маркерный профиль при I фенотипе, характеризующийся умеренно иммуносупрессивным сбалансированным воспалительным процессом в органах дыхания.

Второй фенотип был выявлен у 32,8% пациентов с III стадией и 13,6% – со II стадией ХОБЛ и характеризовался выраженными признаками иммуносупрессии на фоне разбалансированной работы системы ПОЛ-АОЗ (табл. 1). У пациентов с данным фенотипом сохранялся высокий уровень окисления ГЛ ($p \leq 0,01$), низкое содержа-

ние ГП, каталазы и СОД ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой контроля. Цитокиновый профиль данного фенотипа характеризовался высоким уровнем секреции TNF α , bFGF ($p \leq 0,05$) и TGF- β 1 ($p \leq 0,001$), sTNF α RI(p55) ($p \leq 0,01$) по сравнению с группой контроля, но снижением цитокина хемоаттрактанта IL-8 ($p \leq 0,01$) в сыворотке крови. Прогрессирование системного воспаления характеризовалось снижением синтеза IL-8 на фоне высоких показателей TNF α , TGF- β 1 и bFGF, которые оставались еще на прежнем уровне в КВВ, но увеличивались в сыворотке. Выявлена высокая секреция sTNF α RI(p55) в КВВ и сыворотке крови по сравнению с I фенотипом. Биомаркерами второго фенотипа явились: активация процессов свободнорадикального окисления липидов, высокий уровень секреции TNF α , bFGF и TGF- β 1, sTNF α RI(p55), снижение синтеза цитокина хемоаттрактанта IL-8. Полученные данные позволили нам определить при втором фенотипе маркерный профиль, характеризующийся иммуносупрессивным несбалансированным воспалительным процессом в органах дыхания.

Третий фенотип имели 61% пациентов с III стадией ХОБЛ, который характеризовался низкими уровнями основных противовоспалительных цитокинов и несбалансированной работой системы ПОЛ-АОЗ. У пациентов с III фенотипом наблюдалось снижение интегрального показателя АОА ($p \leq 0,001$), высокий индекс МДА/АОА ($p \leq 0,01$) по сравнению с группой контроля. Нарастание содержания продуктов СОД ($p \leq 0,01$) и прогрессирующее снижение каталазы на фоне сниженного уровня ГП ($p \leq 0,01$) по сравнению с группой контроля привело к пролонгированному свободноокислительному стрессу. Ведущими изменениями цитокинового звена в III фенотипе стали: резкое снижение содержания IL-8 в кро-

ТАБЛИЦА 1. ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Показатели	Фенотип I	Фенотип II	Фенотип III	Группа контроля
МДА, мкмоль/1гHb	6,63 \pm 0,21*	6,16 \pm 0,24**	6,69 \pm 0,39	7,62 \pm 0,34
АОА, %	47,71 \pm 2,32***	58,75 \pm 2,92*	45,34 \pm 3,48***	61,86 \pm 3,52
МДА/АОА	0,14 \pm 0,01	0,11 \pm 0,01**	0,16 \pm 0,01**	0,13 \pm 0,01
ГЛ, мкмоль/1гHb	6,68 \pm 1,59	7,32 \pm 0,71**	6,85 \pm 1,27	5,59 \pm 0,12
ГП, мкмоль/1гHb	84,01 \pm 3,64**	96,46 \pm 2,76*	107,34 \pm 6,93	128,56 \pm 12,21
ГР, мкмоль/1гHb	152,10 \pm 13,83*	166,31 \pm 17,30	156,2 \pm 12,1	172,50 \pm 26,62
Каталаза, %	46,05 \pm 1,42**	52,11 \pm 3,95*	40,57 \pm 3,81***	75,60 \pm 1,81
СОД, % торможения	56,25 \pm 1,70	65,61 \pm 2,20*	71,02 \pm 2,71**	53,10 \pm 0,71

Примечание. * – достоверно в сравнении с группой контроля; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

ТАБЛИЦА 2. ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И КВВ У ПАЦИЕНТОВ С ХОБЛ И ЗДОРОВЫХ ЛИЦ (ПГ/МЛ)

Показатели	Фенотип I	Фенотип II	Фенотип III	Группа контроля
В сыворотке крови				
TNF α	4,4 \pm 0,6*	5,4 \pm 0,8*	7,7 \pm 0,5**	2,6 \pm 0,3
sTNF α RI(p55)	479,4 \pm 19,0**	693,8 \pm 11,1	945,5 \pm 17,0*	789,1 \pm 7,1
IL-8	13,4 \pm 1,2	7,1 \pm 0,7**	5,8 \pm 0,9***	11,5 \pm 1,9
bFGF	47,4 \pm 1,2	51,9 \pm 1,4*	54,6 \pm 1,9*	38,3 \pm 1,02
TGF- β 1	48093,2 \pm 59,1***	45030,0 \pm 61,2***	43789,2 \pm 45,0***	1865,4 \pm 11,3
КВВ				
TNF α	10,5 \pm 1,1**	10,1 \pm 1,0**	9,83 \pm 0,58*	3,1 \pm 0,1
sTNF α RI(p55)	9,5 \pm 1,2**	13,7 \pm 1,4**	14,8 \pm 1,0***	4,6 \pm 0,1
bFGF	13,5 \pm 1,4	13,2 \pm 1,0	11,1 \pm 1,1*	15,3 \pm 1,0
TGF- β 1	1115,3 \pm 1,9**	1180,6 \pm 1,2**	1243,2 \pm 1,1***	655,4 \pm 4,3

Примечание. * – достоверно в сравнении с группой контроля: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

ви ($p \leq 0,001$) на фоне продолжающегося увеличения уровня TNF α ($p \leq 0,05$), sTNF α RI(p55), bFGF ($p \leq 0,01$) и TGF- β 1 ($p \leq 0,001$) по сравнению с группой контроля. При этом в данном фенотипе TGF- β снижался на системном уровне, уменьшая свое ингибирующее действие на системное воспаление. TGF- β 1 является основным секретирующим фактором Т-регуляторных клеток и осуществляет регуляцию активности и продолжительности иммунной реакции [5]. Разбалансировка важных гомеостатических систем приводит к изменению общей регуляции иммунометаболических процессов, срыву устойчивости организма и усугублению патологических изменений в органе поражения. Биомаркерами третьего фенотипа явились: дезактивация процессов перекисидации, высокий уровень секреции TNF α , bFGF и sTNF α RI(p55) и снижение синтеза TGF- β 1 и IL-8. Полученные данные позволили нам определить при III фенотипе маркерный профиль, характеризующийся иммунодефицитным разбалансированным воспалительным процессом в органах дыхания.

Проведенные исследования позволили выявить особенности компенсаторных механизмов в системе антиоксидантной защиты, интенсификацию продуктов перекисного окисления липидов, определить местный и системный цитокиновый профиль у больных с ХОБЛ, определяющие молекулярный фенотип системной воспалительной реакции. Второй и третий фенотипы ХОБЛ характеризуются пролонгированным свободнорадикальным стрессом на локальном и истощенными механизмами иммунорегуляции на системном уровне воспаления. Учитывая маркерные профили локального и системного воспаления в реальной клинической практике целесообразно в комплекс патогенетического лечения пациентов с ХОБЛ даже в фазе стабильного течения заболевания включать противовоспалительную терапию, способную стабилизировать состояние пациента, уменьшить свободнорадикальное окисление липидов клеточных мембран, восстановить функционирование антиоксидантной и иммунной защиты, что позволит снизить количество обострений и улучшить прогноз течения заболевания.

Список литературы / References

1. Авдеев С.Н. Синопальников А.И., Каплан А. Терапия ХОБЛ: все ли мы делаем для оптимального контроля заболевания? // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 10. С. 21-28. [Avdeev S.N. Sinopal'nikov A.I., Kaplan A. Terapiya HOBL: vse li my delaem dlya optimal'nogo kontrolya zabolevaniya? [COPD therapy: Did we do everything for the optimal control of the disease?]. *Effektivnaya farmakoterapiya = Effective Pharmacotherapy*, 2013, no. 10, pp. 21-28.]

2. Авдеев С.Н. Определение клинических фенотипов хронической обструктивной болезни легких – новый подход к терапии заболевания // Терапевтический архив. 2011. № 3. С. 66-74. [Avdeev S.N. Opredelenie klinicheskikh fenotipov khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh – novyy podkhod k terapii zabolevaniya [Defining clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease – a new approach to the treatment of the disease]. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*, 2011, no. 3, pp. 66-74.]

3. Всемирная организация здравоохранения. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) // Информационный бюллетень. 2011. № 315. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315.ru>. [Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezny` legkikh (HOBL) [World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)]. *Informatsionnyy byulleten` = Informational Bulletin*, 2011, no. 315. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315.ru>.]

4. Зарембо И.А. Хроническая обструктивная болезнь легких: распространенность и смертность // Аллергология. 2006. № 1. С. 39-43. [Zarembo I.A. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezny` legkikh: rasprostranennost` i smernost` [Chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and mortality]. *Allergologiya = Allergology*, 2006, no. 1, pp. 39-43.]

5. Калинина Е.П., Лобанова Е.Г. Особенности цитокинового профиля у больных хронической обструктивной болезнью легких // Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 6. С. 501-506. [Kalinina E.P., Lobanova E.G. Osobennosti tsitokinovogo profilya u bol`nykh khronicheskoy obstruktivnoy bolezny`yu legkikh [Features of cytokine profile in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*, 2012, vol. 14, no. 6, pp. 501-506.]

6. Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А., Янькова В.И. Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в биологических жидкостях. Владивосток, 2003. 80 с. [Novgorodtseva T.P., Endakova E.A., Yan`kova V.I. *Rukovodstvo po metodam issledovaniya parametrov sistemy «perekisnoe okislenie lipidov – antioksidantnaya zashchita» v biologicheskikh zhidkostyakh* [Guidance on how to study the parameters of the «lipid peroxidation – antioxidant protection» in biological fluids]. Vladivostok, 2003. 80 p.]

7. Сидоренко Г.И., Зборовский Э.И., Левина Д.И. Атравматический метод исследования поверхностноактивных свойств лёгкого (сурфактанта). Минск: б/и, 1984. 11 с. [Sidorenko G.I., Zborovskiy E.I., Levina D.I. *Atravmaticheskiy metod issledovaniya poverkhnostnoaktivnykh svoystv liogkogo (surfaktanta)* [Atraumatic method of investigation of surface properties of the lung (surfactant)]. Minsk, b/i, 1984. 11 p.]

IMMUNE AND METABOLIC PHENOTYPES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN MEN

Kalinina E.P., Lobanova E.G., Antonyuk M.V.

Vladivostok Branch of the Far-Eastern Center of Respiration Physiology and Pathology, SB RAMS, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, Russian Federation

Abstract. This review concerns studies of compensatory mechanisms in the antioxidant defense, intensification of lipid peroxidation products, assays of local and systemic cytokine profile in COPD patients, thus allowing to determine the molecular phenotypes of systemic inflammatory response. The first of these phenotypes is characterized by certain biomarker combination, i.e., balanced lipid peroxidation and antioxidant defense system, many-fold increase in tissue and systemic concentrations of TGF- β 1, high TNF α level. This phenotype is characterized by a moderate immunosuppression, balanced inflammation in respiratory tract. A set of biomarkers typical to the second phenotype may be characterized by activation of free radical lipid oxidation, high levels of TNF α , bFGF and TGF- β 1 secretion, increased sTNF α RI (p55), along with decreased synthesis of a chemoattractant IL-8 cytokine. This phenotype is characterized by an immunosuppressive imbalance causing inflammation in respiratory tract. The third phenotype is associated with the following biomarkers: inactivation of peroxidation processes, high-level secretion of TNF α , bFGF, and sTNF α RI (p55) and decreased TGF- β 1 and IL-8 synthesis, thus resulting into imbalanced immunodeficient inflammation in respiratory tract. (*Med. Immunol.*, 2014, vol. 16, N 4, pp 375-380)

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, phenotypes

Authors:

Kalinina E.P., PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of the Far-Eastern Center of Respiration Physiology and Pathology, SB RAMS, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, Russian Federation

Lobanova E.G., PhD (Medicine), Research Associate, Laboratory of Biomedical Research, Vladivostok Branch of the Far-Eastern Center of Respiratory Physiology and Pathology SB RAMS, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, Russian Federation

Antonyuk M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of the Far-Eastern Center of Respiration Physiology and Pathology, SB RAMS, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok, Russian Federation

Address for correspondence:

Kalinina Elena P.

PhD, MD, Senior Research Associate, Laboratory of Rehabilitation Treatment, Vladivostok Branch of the Far-Eastern Center of Respiration Physiology and Pathology, SB RAMS, Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment

690105, Russian Federation, Vladivostok, Russkaya str., 73g.

Phone: 7 (423) 278-82-01.

E-mail: isachenko1@yandex.ru

Received 20.01.2014

Accepted 26.03.2014