



ГОУ ВПО «Казанский
государственный
медицинский
университет Росздрава»,
кафедра
фтизиопульмонологии

Бронхиальная астма и риновирусная инфекция: от патогенеза к рациональной терапии

Д.м.н., проф. А.А. ВИЗЕЛЬ, к.м.н. И.Ю. ВИЗЕЛЬ

Рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА) во всем мире представляет собой глобальную проблему. На сегодняшний день общее число больных БА превысило 300 млн человек.

В последнем русифицированном издании руководства GINA (the Global Initiative For Asthma – Глобальная инициатива по бронхиальной астме) от 2008 г. [1] роль инфекций в формировании и обострении БА трактуется неоднозначно. С одной стороны, вирусные инфекции расценивают как триггер обострения БА. Так, отмечено, что респираторно-синцитиальный вирус и вирус парагриппа способны вызывать у детей состояния, сопровождающиеся свистящим дыханием, позднее у них развивается БА. С другой стороны, «гигиеническая гипотеза» предполагает, что инфекции детского возраста предупреждают проявления атопии во взрослой жизни. В последней редакции GINA от декабря 2010 г. эти позиции изменений не претерпели [2]. GINA была разработана в начале 1990-х и является основой для создания руководств по диагностике и лечению БА, применяе-

мых как в развитых, так и в развивающихся странах. В настоящее время целью лечения БА является достижение контроля над заболеванием. Для этого нужно решить три основные задачи: достижение ежедневного контроля над БА; снижение риска будущих обострений; предупреждение ускорения снижения функции легких с течением времени при отсутствии побочных явлений от лечения. Парадигма лечения БА состоит из 5 ступеней. Для каждой из них определены как предпочтительные опции, так и альтернативные подходы. Ступень 1 предусматривает применение по необходимости β_2 -агонистов короткого действия. Четыре других ступени основаны на концепции контроля, предусматривающей низкие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) (ступень 2) и высокие дозы ИГКС в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами и оральными глюкокортикостероидами (ступень 5).

При достижении контроля над БА необходимо постепенно снижать объем терапии. Если же БА не контролируется, следует усилить лечение в соответствии с более высокой ступенью [3]. Концепция лечения БА основана на понимании патогенеза болезни. Изначально БА расценивали как первичную патологию гладких мышц дыхательных путей, что привело к созданию и совершенствованию бронхорасширяющих средств. Однако после того, как было доказано, что воспаление дыхательных путей способствует нарушению их проницаемости, получила развитие концепция контролирующей терапии, подразумевающая применение ингаляционных кромонов и ИГКС.

Изучение процессов взаимодействия цитокинов и хемокинов явилось стимулом для разработки биологических средств с разной степенью эффективности. Было установлено, что уже на ранних стадиях БА начинается ремоделирование стенки дыхательных путей, что обусловлено нарушениями эпителиально-мезенхимальных связей как на генетическом уровне, так и под воздействием факторов окружающей среды, аллергенов, вирусной инфекции и загрязнения воздуха. В учении



об астме стали использовать дифференцированный подход как в отношении факторов развития заболевания, так и трансформации его в разные субфенотипы (атопическая и не атопическая, экзогенная и эндогенная, инфекционно-зависимая БА) [4].

Бронхиальная астма и риновирусная инфекция

«Гигиеническая гипотеза» предполагает, что ограничение иммунной стимуляции инфекциями может приводить к более широкой экспрессии атопических заболеваний. Однако сама по себе эта гипотеза не дает адекватного объяснения наблюдаемого роста аллергических заболеваний. Вирусные инфекции респираторного тракта – наиболее характерный триггер тех обострений БА, которые слабо отвечают на обычное лечение заболевания, в связи с чем необходимы новые подходы. Недавно были получены данные о том, что иммунный ответ на риновирус человека (широко распространенная в мире инфекция) различается у больных БА и лиц, не страдающих этим заболеванием. Новые подходы к пониманию механизмов обострения БА, индуцированного вирусной инфекцией, учитывают роль последней в повреждении эпителия, воспалении и гиперреактивности, а также в профибротическом ответе и ремоделировании дыхательных путей. Результаты оригинальных исследований свидетельствуют о том, что иммунная стимуляция риновирусной инфекцией способствует развитию БА. У больных с атопической БА была выявлена повышенная восприимчивость к риновирусной инфекции. Синергичные эффекты аллергической сенситизации, воздействия аллергена и вирусной инфекции увеличивают риск госпитализации в связи с обострением БА у детей и взрослых. При этом синхронность воздействия аллергена и вируса может быть решающим фактором. Анализ литературных данных показал, что при вирусной инфекции необ-

ходим дифференцированный подход к больным с атопической и неатопической БА [5].

При анализе публикаций последнего года прослеживается нарастающий интерес к роли риновируса человека в формировании БА и развитии обострений. Возникновение свистящих хрипов в раннем возрасте является предиктором БА у детей с высоким риском ее развития. Оценка роли различных вирусов в возникновении заболевания у детей со свистящим дыханием, проведенная финскими педиатрами, показала, что атопия имела тесную корреляцию исключительно с риновирусной инфекцией. С респираторно-синцитиальным вирусом, бокавирусом, смешанной вирусной инфекцией корреляции не наблюдалось. Было отмечено, что именно риновирусная инфекция, вызывающая свистящее дыхание, является фактором риска возникновения БА [6].

Риновирусы человека (HRV) как возбудители обычной простуды были открыты более 50 лет тому назад. Достижения последних лет в молекулярной вирусной диагностике дали возможность установить их роль в развитии более серьезных заболеваний дыхательной системы, включая бронхолит младенцев, пневмонию детского возраста, обострения БА, ХОБЛ и муковисцидоза. До последнего времени были известны две группы риновирусов человека – А и В. Недавно открыта третья группа с самостоятельными структурными и биологическими признаками – HRV-С. Этот тип риновируса рассматривается как фактор развития аллергических заболеваний и БА [7]. В системном обзоре, подготовленном экспертами из стран Европы, отмечено, что чаще всего обострения БА вызывает риновирус человека. Особенно значим в этом отношении риновирус типа С. Респираторный синцитиальный вирус и метапневмовирус важны в младенчестве, тогда как вирус гриппа вызывает тяжелые осложнения преимущественно

у взрослых. Другие агенты относительно редки, или же их связь с обострениями БА до конца не ясна. *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* участвуют в большей степени в формировании персистирующей БА, нежели в развитии обострений заболевания [8].

Новые подходы к пониманию механизмов обострения БА, индуцированного вирусной инфекцией, учитывают роль последней в повреждении эпителия, воспалении и гиперреактивности, а также в профибротическом ответе и ремоделировании дыхательных путей.

Тщательный анализ публикаций в базах MEDLINE, OVID и PubMed за период с 1950 по июнь 2009 г., проведенный аллергологами США, подтвердил значимость риновирусов и респираторного синцитиального вируса в формировании БА. Значительное число публикаций подтверждало теорию, что вирус способствует обострению ранее существующей БА посредством активации воспалительного каскада. Не было ни одной работы, которая бы в полной мере объясняла, каким образом вирусная инфекция может запустить или обострять атопическое заболевание. В модели на мышах было показано, что дендритические клетки, IgE и высокоаффинные рецепторы FcεRI наиболее значимы в индукции атопии. В пользу значимости роли вируса не только в развитии обострений, но и в возникновении БА свидетельствовали клинические исследования противовирусных средств (например, рибавирина или палвизумаба), воздействие которых на вирусную инфекцию снижало частоту развития атопической БА [9]. Австралийские исследователи показали, что индуцированная вирусами БА сопровождается специфиче-



ской индукцией толл-подобных рецепторов (toll-like receptor) типа 2 и 3 (TLR2, TLR3) и IP-10 и IL-10. Данный факт свидетельствует в пользу того, что передача сигнала через толл-подобные рецепторы вызывает воспаление дыхательных путей через врожденные и адаптивные пути воспалительной реакции при БА, вызванной вирусом. Таким образом, медиаторы IP-10 и IL-10 могут стать потенциальными мишенями для лечения вирус-индуцированной БА [10].

Тщательный анализ публикаций в базах MEDLINE, OVID и PubMed за период с 1950 по июнь 2009 года, проведенный аллергологами США, подтвердил значимость риновирусов и респираторного синцитиального вируса в формировании БА.

Американские ученые также отмечали, что риновирусные инфекции могут приводить к обострениям БА, а недостаточность противовирусной активности и целостности эпителиального барьера дыхательных путей усиливают восприимчивость больных БА к тяжелым вирусным респираторным инфекциям нижних дыхательных путей, тем самым увеличивая риск обострений. В связи с этим изучение роли и механизмов влияния инфекционных факторов на патофизиологию дыхательных путей может быть серьезным шагом к совершенствованию терапии [11].

Для определения иммунологических механизмов, лежащих в основе индуцированных риновирусами обострений БА, ученые из Мичиганского университета (США) изучали комбинированную модель аллергии дыхательных путей мыши с риновирусной инфекцией человека. В сравнении с имитацией заражения истинно инфицированных вирусом мышей была выражена инфильтрация легких нейтрофилами, эозинофи-

лами и макрофагами, холинергическая гиперреактивность, а также была повышена экспрессия цитокинов в легких, таких как эотаксин-1/CCL11, интерлейкинов 4 и 13, интерферона- γ . Применение антиэотаксина-1 уменьшало индуцированную риновирусами эозинофилию и реактивность. Иммуногистохимический анализ выявил наличие эотаксина-1 в легочных макрофагах у инфицированных вирусом животных. Был сделан вывод о том, что усиленное эозинофильное воспаление и гиперреактивность дыхательных путей у инфицированных риновирусами мышей с аллергическим заболеванием обусловлены отчасти эотаксином-1. В ответ на риновирусную инфекцию у мышей с аллергическими заболеваниями наблюдалась активация альвеолярных макрофагов, которая характеризовалась нарушением продукции эотаксина и IL-4. Эти данные предполагают новую модель патогенеза индуцированного риновирусами обострения БА [12]. В пользу ведущей роли риновируса человека в причинах развития обострения БА свидетельствуют результаты работы австрийских иммунопатологов, доказавших, что иммунизация рекомбинантными очищенными протеинами способна предупредить обострения БА, вызванные риновирусной инфекцией [13]. Ученые из университета Сиднея (Австралия) в экспериментах на культурах клеток показали, что поражение риновирусом клеток эпителия приводит к снижению функции β 2-адренорецепторов дыхательных путей и уменьшению их влияния на гладкомышечные клетки. Это является возможным объяснением снижения чувствительности β 2-адренорецепторов в клинике во время обострения БА, вызванного риновирусами [14].

Совершенствование подходов к терапии вирус-индуцированного обострения БА может стать еще более актуальным в связи с возникновением новых типов вирусов, как это произошло недавно

с вспышками «птичьего» и «свиного» гриппа. Пандемический грипп A/H1N1 вызывал тяжелые респираторные осложнения с высокой вероятностью смерти. Итальянские пульмонологи отмечали, что рациональная терапия БА в сочетании с противовирусным лечением позволила сохранить жизнь больным в период пандемии [15]. Подобный опыт имел место и в России (Татарстан), когда оптимизация лечения и создание оперативных локальных клинических рекомендаций позволили свести к минимуму летальность от острой респираторной недостаточности, в том числе среди больных БА и беременных женщин [16].

Приведенные литературные данные свидетельствуют о том, что существуют определенные патофизиологические и клинические особенности течения БА и ее обострений, спровоцированных вирусами, и в частности риновирусом человека.

Лечение обострения БА, вызванного риновирусной инфекцией

На последнем Европейском респираторном конгрессе, прошедшем в 2010 г. в Барселоне, был представлен отчет группы ученых из университета Сиднея (Австралия) о результатах метаанализа пяти мультинациональных двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований длительностью 6–12 мес., в которые было включено 12 507 больных. Анализ этих результатов показал, что даже при высокоэффективной терапии обострения БА, связанные с простудой, не могут быть полностью устранены. Авторы выявили связь между простудой и тяжелыми обострениями БА. Также был оценен риск тяжелых обострений в течение 14 дней после установленного начала простуды у больных БА, получающих различные режимы терапии – будесонид/формотерол как поддерживающую терапию и терапию по требованию (один ингалятор), и у больных из груп-

С Симбикортом
я чувствую себя спокойно и счастливо,
как с лучшим надежным другом!



Подарите полноценную жизнь
пациентам с астмой

✓ **БЫСТРО**
✓ **ЭФФЕКТИВНО**
✓ **ПРОСТО**

- Устраняет СИМПТОМЫ также БЫСТРО, как сальбутамол¹
- ЭФФЕКТИВНО контролирует СИМПТОМЫ²
- Уменьшает риск **ОБОСТРЕНИЙ**³
- Только **ОДИН** ингалятор как для поддерживающей, так и для симптоматической терапии⁴

Реклама

АстраЗенека 

SYM 236-01-11

Для получения дополнительной информации о препарате обращайтесь в представительство компании
ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», 125284 Москва, ул. Беговая, дом 3, строение 1.
Тел: +7 (495) 799 56 99. Факс: +7 (495) 799 56 98.

¹ Balanag V.M. et al. Pulm Pharm Ther 2006; 19: 139- 147

² Zetterstrom O. Eur Respir J2001; 18: 262-268

³ Scicchitano R. et al. Curr Med Res and Opinion 2004;9: 1403 - 1418

⁴ Инструкция по медицинскому применению препарата Симбикорт® Турбухалер®

Симбикорт[®]
будесонид/формотерол



Совершенствование подходов к терапии вирус-индуцированного обострения БА может стать еще более актуальным в связи с возникновением новых типов вирусов, как это произошло недавно с вспышками «птичьего» и «свиного» гриппа. Пандемический грипп А/Н1N1 вызывал тяжелые респираторные осложнения с высокой вероятностью смерти.

пы сравнения, которые получали ИГКС в эквивалентной и повышенной дозировке в сочетании с β 2-адреномиметиками короткого и длительного действия. В основной группе и группе сравнения частота простуд в течение года была сходной – 0,33 на одного больного в год в основной группе и 0,34 на одного больного в год в группах сравнения. Зимний пик заболеваемости был отмечен в обоих полушариях планеты. Авторы отметили, что у всех больных БА применение препаратов по потребности возрастало во время простуды, особенно у больных, нуждающихся в оральных системных кортикостероидах.

При анализе состояния больных за 7 дней до простудного заболевания частота обострений была

низка и составляла менее 0,2% на больного в день, однако после возникновения простуды тяжелое обострение БА развивалось в короткие сроки. У больных, получавших будесонид/формотерол в одном ингаляторе для поддерживающей и неотложной терапии, частота тяжелых осложнений БА была на 38% ниже, чем в группах сравнения (RR = 0,62, $p < 0,01$) [16]. Высокая эффективность тактики применения одного ингалятора с фиксированной комбинацией вполне закономерна. Как мы уже отмечали, при простуде, вызванной риновирусом, снижается чувствительность β 2-адренорецепторов [14], и усиление воздействия только на эти рецепторы не должно приводить к улучшению контроля над БА. Британские пульмонологи и аллергологи в специально проведенном исследовании показали, что обострение БА при риновирусной инфекции (простуде) было обусловлено прежде всего воспалительным процессом, зависящим от объема поступления вируса, с нарушенным Т-клеточным ответом, связанным с уровнем IL-10 [17]. Повышение дозы ИГКС при применении комбинации будесонид/формотерол по потребности приводило к снижению вероятности тяжелого обострения, поскольку пациент сам управлял дозой не только бронхолитика, но и ИГКС. Такой подход снижал вероятность пере-

хода на системные кортикостероиды при тяжелом обострении в тех случаях, когда пациент бесконтрольно увеличивал частоту применения бронхолитиков. Как показали более ранние исследования, регулярное или по потребности применение комбинации будесонид/формотерол приводило также к уменьшению суточной дозы ИГКС, поскольку активизация противовоспалительного лечения происходила при первых проявлениях усиленной потребности в бронхолитике, что сразу купировало воспалительный компонент обструктивного синдрома. Этот вид терапии был безопасен как в отношении частоты нежелательных реакций, так и при лечении больных с сопутствующей сердечной патологией [18].

Анализ литературы последних двух лет показал, что обострения БА, вызванные обычной простудой, причиной которой чаще всего являются риновирусы человека, характеризуются преобладанием воспалительного компонента и снижением чувствительности β 2-адренергических рецепторов (а значит, ослаблением эффекта бронхолитиков). В этой ситуации наиболее перспективным является применение комбинации будесонид/формотерол в качестве базисной терапии и терапии по потребности, когда пациент сам повышает дозу ИГКС при первых симптомах обострения БА.

*Литература
→ с. 30*



А.А. Визель, И.Ю. Визель

Бронхиальная астма и риновирусная инфекция: от патогенеза к рациональной терапии

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2007 г. Пер. с англ. / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008. 108 с.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2009 (update) (GINA). Medical Communications Resources, Inc., 2010. 92 p.
3. O'Byrne P.M. Global guidelines for asthma management: summary of the current status and future challenges // Pol. Arch. Med. Wewn. 2010. Vol. 120. № 12. P. 511–517.
4. Holgate S.T. A brief history of asthma and its mechanisms to modern concepts of disease pathogenesis // Allergy Asthma Immunol. Res. 2010. Vol. 2. № 3. P. 165–171.
5. Emuzyte R., Firantiene R., Petraityte R., Sasnauskas K. Human rhinoviruses, allergy, and asthma: a clinical approach // Medicina (Kaunas). 2009. Vol. 45. № 11. P. 839–847.
6. Jartti T., Kuusipalo H., Vuorinen T. et al. Allergic sensitization is associated with rhinovirus-, but not other virus-, induced wheezing in children // Pediatr. Allergy Immunol. 2010. Vol. 21. № 7. P. 1008–1014. doi: 10.1111/j.1399-3038.2010.01059.x.
7. Gern J.E. The ABCs of rhinoviruses, wheezing, and asthma // J. Virol. 2010. Vol. 84. № 15. P. 7418–7426.
8. Papadopoulos N.G., Christodoulou I., Rohde G. et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations – A GA(2) LEN-DARE* systematic Review // Allergy. 2010. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02505.x.
9. Kumar A., Grayson M.H. The role of viruses in the development and exacerbation of atopic disease // Ann. Allergy. Asthma Immunol. 2009. Vol. 103. № 3. P. 181–186. quiz 186-7, 219.
10. Wood L.G., Simpson J.L., Wark P.A. et al. Characterization of innate immune signalling receptors in virus-induced acute asthma // Clin. Exp. Allergy. 2010. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03669.x.
11. Busse W.W., Lemanske R.F. Jr, Gern J.E. Role of viral respiratory infections in asthma and asthma exacerbations // Lancet. 2010. Vol. 376. № 9743. P. 826–834.
12. Nagarkar D.R., Bowman E.R., Schneider D. et al. Rhinovirus infection of allergen-sensitized and -challenged mice induces eotaxin release from functionally polarized macrophages // J. Immunol. 2010. Vol. 185. № 4. P. 2525–2535.
13. Edlmayr J., Niespodziana K., Popow-Kraupp T., Krzyzanek V., Focke-Tejkl M., Blaas D., Grote M., Valenta R. Antibodies induced with recombinant VP1 from human rhinovirus exhibit cross-neutralisation // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 37. № 1. P. 44–52.
14. Trian T., Moir L.M., Ge Q., Burgess J.K., Kuo C., King N.J., Reddel H.K., Black J.L., Oliver B.G., McParland B.E. Rhinovirus-induced exacerbations of asthma: How is the β 2-adrenoceptor implicated? // Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol. 2010. Vol. 43. № 2. P. 227–233.
15. Sposato B., Croci L., Canneti E., Di Tomassi M., Migliorini M.G., Ricci A., Mariotti S., Toti M. Influenza A/H1N1 and severe asthma exacerbation // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2010. Vol. 14. № 5. P. 487–490.
16. Фаррахов А.З., Голубева П.К., Визель А.А., Хасанов А.А., Анохин В.А., Ваниюшин А.А. Первый опыт работы с пандемическим гриппом тяжелого течения, осложненным пневмонией // Вестник современной клинической медицины. 2009. Т. 2. № 4. С. 4–11.
17. Reddel H.K., Jenkins C., Quirce S. et al. Can flexible combination therapy reduce severe asthma exacerbations associated with common colds? // Europ. Resp. J. 2010. Vol. 30. Suppl. 51. Ref. 5575.
18. Message S.D., Laza-Stanca V., Mallia P. et al. Rhinovirus-induced lower respiratory illness is increased in asthma and related to virus load and Th1/2 cytokine and IL-10 production // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2008. Vol. 105. № 36. P. 13562–13567.
19. Sears M.R., Radner F. Safety of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in asthma trials // Respir. Med. 2009. Vol. 103. № 12. P. 1960–1968.

Чикина С.Ю.

Антиоксидантные эффекты N-ацетилцистеина в современной клинической практике

1. Webb W. Clinical evaluation of a new mucolytic agent acetylcysteine // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1962. Vol. 44. P. 330–343.
2. Reas H. The effect of N-acetylcysteine on the viscosity of tracheobronchial secretion in cystic fibrosis of the pancreas // J. Pediatr. 1963. Vol. 62. P. 31–35.
3. De Vries N., De Flora S. N-acetylcysteine // J. Cell Biochem. 1993. Suppl. 17F. P. 270–278.
4. Bonanomi L., Gazzaniga A. Toxicological, pharmacokinetic and metabolic studies of acetylcysteine // Eur. J. Respir. Dis. 1980. Vol. 61. Suppl. III. P. 45–51.
5. De Flora S., Izzotti A., D'Agostini E., Cesarone C.F. Antioxidant activity and other mechanisms of thiols involved in chemoprevention of mutation and cancer // Am. J. Med. 1991. Vol. 91. № 3 P. 122S–130S.
6. De Flora S., Cesarone C.F., Balansy R.M. et al. Chemopreventive properties and mechanisms of N-acetylcysteine. The experimental background // J. Cell Biochem. 1995. Vol. 22. Suppl. P. 33–41.
7. Moldeus P., Cotgreave I.A., Berddren M. Lung protection by a thiol-containing antioxidant N-acetylcysteine // Respiration. 1986. Vol. 50. P. 31–42.
8. De Flora S., Bennicelli C., Zancchi P. et al. In vitro effects of N-acetylcysteine on the mutagenicity of direct-acting compounds and procarcinogens // Carcinogenesis (Lond.) 1984. Vol. 5. P. 505–510.
9. Hochstein P., Atallah A.S. The nature of oxidants and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer // Mutat. Res. 1988. Vol. 202. P. 363–375.
10. De Flora S., Astengo M., Serra D., Bennicelli S. Inhibition of urethan-induced lung tumours in mice by dietary N-acetylcysteine // Cancer Lett. 1986. Vol. 32. P. 235–241.
11. Rogers D.F., Jeffery P.K. Inhibition by oral N-acetylcysteine of cigarette smoke-induced «bronchitis» in the rat // Exper. Lung Res. 1986. Vol. 10. P. 267–283.
12. Rouse B.T., Horohov D.W. Immunosuppression in viral infections // Rev. Infect. Dis. 1986. Vol. 8. P. 850–873.
13. Maeda H., Akaike T. Oxygen-free radicals as pathogenic molecules in viral diseases // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1991. Vol. 198. P. 721–727.
14. De Flora S., Grassi C., Carati L. Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-acetylcysteine treatment // Eur. Respir. J. 1997. Vol. 10. P. 1535–1541.
15. Peristeris P., Clark B.D., Gatti S. et al. N-acetylcysteine and glutathione as inhibitors of tumor necrosis factor production // Cell. Immunol. 1992. Vol. 140. P. 390–399.
16. Ghezzi P., Ungheri D. Synergistic combination of N-acetylcysteine and ribavirin to protect from lethal influenza viral infection in a mouse model // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2004. Vol. 17. № 1. P. 99–102.
17. Garozzo A., Tempera G., Ungheri D. et al. N-acetylcysteine synergizes with ozeltamivir in protecting mice from lethal influenza infection // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2007. Vol. 20. № 2. P. 349–354.
18. Sutherland E.R., Crapo J.D., Bowler R.P. N-acetylcysteine and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2006. Vol. 3. P. 195–202.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2006.
20. Medved I., Brown M.J., Bjorksen A.R. et al. N-acetylcysteine infusion alters blood redox status but not time to fatigue during intense exercise in humans // J. Appl. Physiol. 2003. Vol. 94. P. 1572–1582.