



# Полиоксидоний в комплексном лечении атопической бронхиальной астмы

ГОУ ВПО  
«Казанский  
государственный  
медицинский  
университет  
Росздрава»,  
кафедра  
клинической  
иммунологии  
и аллергологии

Д.м.н., профессор В.Н. ЦИБУЛЬКИНА

**В**недрение в практику лечения БА ингаляционных форм глюкокортикостероидов (ИГКС) оказалось высокоэффективным даже при тяжелом течении заболевания [1]. Известно, что ГКС обладают выраженным иммуносупрессивным и антипролиферативным действием (в первую очередь по отношению к Т-клеточному звену иммунитета), однако ингаляционные формы не вызывают системных проявлений при той же терапевтической эффективности [2]. Благоприятное действие ИГКС связано с локальным противовоспалительным эффектом (в основном с подавлением эозинофильного воспаления) и уменьшением гиперчувствительности дыхательной мускулатуры. Однако длительное применение ГКС, оказывающее терапевтический противовоспалительный эффект, в большей или меньшей степени подавляет противомикробный иммунный ответ, что способствует развитию инфекционных осложнений. При этом характер инфекций и их локализация зависят от пути введения, применяемой дозы и активности препарата [3].

Многолетний опыт применения ИГКС в лечении БА позволяет предположить, что неблагоприятное действие ИГКС на иммунную систему у больных БА во многих

*Высокоактивные глюкокортикостероиды (ГКС) широко используются в клинической практике с момента их появления и зарекомендовали себя как высокоэффективные препараты для лечения больных бронхиальной астмой (БА). Однако длительное применение препарата часто оказывало системное неблагоприятное действие на состояние противомикробного иммунитета, что приводило к повышению чувствительности больных к бактериальной, вирусной и паразитарной инфекциям.*

случаях может быть компенсировано и не проявляться полностью при отсутствии повышенной нагрузки на иммунную систему. Целью нашего исследования является анализ исходного состояния иммунитета и потенциальных возможностей поликлональной активации Т-клеточных популяций у больных БА, получающих базисную терапию с использованием ГКС, с последующей оценкой эффективности использования иммуномодулятора Полиоксидония (ПО) в комплексной терапии таких больных.

## Материалы и методы

Обследовано 48 пациентов с атопической бронхиальной астмой (АБА) персистирующего течения средней тяжести. Диагноз был

установлен на основании анамнеза, данных физикального и инструментального обследования, а также результатов специфической аллергологической диагностики. Все больные находились на базисной поддерживающей терапии ИГКС (будесонид) в суточной дозе 500–1000 мкг в комбинации с  $\beta_2$ -агонистами короткого действия. Группу сравнения составили 29 здоровых добровольцев. В числе сопутствующих заболеваний были выявлены: аллергический ринит – у 38 больных, хронический гнойно-обструктивный бронхит – у 43, рецидивирующие (до 5–6 раз в год) респираторные инфекции – у 36, в единичных случаях наблюдалось присоединение хронического тонзиллита, хрони-



**Таблица 1. Уровень исходной экспрессии дифференцировочных и активационных маркеров на мононуклеарах доноров и больных АБА, получавших базисную терапию с ИГКС**

Показатели	Доноры	Больные АБА
<b>Маркеры дифференцировки</b>		
CD3 <sup>+</sup> (%)	73,90 ± 6,50	68,10 ± 6,00
CD4 <sup>+</sup> (%)	43,80 ± 5,90	39,40 ± 5,40
CD8 <sup>+</sup> (%)	32,40 ± 2,10	27,10 ± 1,70
CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> (абсол.)	1,35	1,45
CD19 <sup>+</sup> (%)	11,00 ± 2,20	10,50 ± 1,30
<b>Маркеры активации</b>		
CD69 <sup>+</sup> (%)	1,44 ± 0,30	1,34 ± 0,46
CD3 <sup>+</sup> 69 <sup>+</sup> (%)	0,17 ± 0,02	0,18 ± 0,03
HLA-DR <sup>+</sup> (%)	12,36 ± 2,83	11,89 ± 3,10
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (%)	4,00 ± 1,27	4,90 ± 1,45
Кол-во пациентов в исследовании	n = 29	n = 48

ческого пиелонефрита и повторных пневмоний. Возраст больных составил от 18 до 50 лет. Длительность заболевания – от 2 до 20 лет. Наблюдаемые больные с АБА были разделены на две группы. Первая (23 человека) получала базисную терапию, включающую ИГКС (будесонид), 9 человек из группы периодически принимали ГКС парентерально или перорально. Вторая группа больных (25 человек) наблюдалась в процессе проведения курса комплексной терапии, включающей базисный прием ИГКС (будесонид) и иммуномодулятор ПО в дозе 6 мг внутримышечно через день в количестве 5 инъекций. В исследованиях клетки получали из периферической крови. Мононуклеарную фракцию выделяли центрифугированием на градиенте плотности перколла («Pharmacia», Швеция) 1,077 при 700 g в течение 25 мин при комнатной температуре. Количество лимфоцитов, экспрессирующих маркеры CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, определяли с использованием моноклональных антител (МКАТ) к соответствующим антигенам (набор «IMK Plus», «Becton Dickinson», США). Оценку уровня экспрессии поверхностных антигенов проводили методом трехцветного маркиро-

вания. Результаты реакции учитывали на двухлазерном проточном цитофлуориметре «FACSCalibur» («Becton Dickinson») в программе «CellQuest». Настройку прибора по каналам флуоресценции осуществляли с помощью программы «FACSComp» с применением калибровочных частиц CaliBRITE и частиц, меченных APC. Уровень стимулированной экспрессии активационных маркеров на мононуклеарных клетках периферической крови больных АБА и здоровых добровольцев исследовали в условиях краткосрочного культивирования. Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента для двух групп и в динамике для одной группы [4].

### Результаты исследования

Результаты исследования влияния длительного применения ИГКС в составе базисной терапии у больных АБА на экспрессию активационных маркеров представлены в табл. 1. Проведено сравнение средних показателей экспрессии на мононуклеарах периферической крови маркеров лимфоцитарной дифференцировки и маркеров активации (CD69<sup>+</sup> – раннего маркера активации и HLA-DR – позднего маркера активации). Рассматривая материалы исследования, необходимо отметить, что при длительном наблюдении больных АБА, получавших базисную терапию с использованием средних доз ИГКС, процентное соотношение Т-клеточных субпопуляций (CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>) в составе Т-лимфоцитарной популяции (CD3<sup>+</sup>) сохранялось и их уровень практически не отличался от такового у здоровых доноров (было зафиксировано незначительное и малодостоверное снижение CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов). Показатели соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов в сравниваемых группах не отличались и соответствовали средним величинам нормы. Количество активированных лимфоцитов, оцениваемое по уровню экспрессии маркеров ранней активации (CD69<sup>+</sup>), в общей попу-

ляции мононуклеаров не превышало 2%, а в наиболее значимой CD3<sup>+</sup> Т-популяции лимфоцитов было минимальным (табл. 1). Более высоким было количество мононуклеаров, экспрессирующих поздние маркеры активации (HLA-DR), которое составило 12%. Однако эта цифра не отражает истинной степени активации клеток, поскольку для некоторых клеточных популяций экспрессия маркеров HLA-DR характерна и в норме. Поэтому истинный уровень активации Т-лимфоцитов по увеличению поздних активационных маркеров следует оценивать по показателям CD3<sup>+</sup> HLA-DR<sup>+</sup>. Как мы видим, и эти величины однотипны в обеих группах.

Таким образом, следует признать, что базисная терапия АБА с использованием средних доз ИГКС не сопровождается значимыми сдвигами Т-лимфоцитарных популяционно-субпопуляционных и активационных показателей.

Однако следует иметь в виду, что рассмотренные показатели характеризуют уровень экспрессии дифференцировочных и активационных маркеров Т-клеточного звена иммунитета у больных АБА в период восстановления клинического благополучия. Это совершенно не доказывает того, что Т-лимфоциты у больных АБА будут функционировать так же безупречно, как и Т-клетки здоровых людей, в условиях выраженной антигенной инфекционной нагрузки. Данных о состоянии Т-лимфоцитов больных АБА, получающих ИГКС в составе базисной терапии, в доступной литературе мы не обнаружили. В связи с этим мы провели следующую серию лабораторных исследований, задачей которых было сравнение потенциальных возможностей Т-лимфоцитов доноров и больных АБА при активации их поликлональным митогеном – фитогемагглютинином (ФГА) – в течение 24 часов в культуре клеток. Полученные результаты представлены в таблице 2.

Результаты исследований свидетельствовали о том, что культивирование мононуклеаров пери-

# ПОЛИОКСИДОНИЙ®

АЗОКСИМЕРА БРОМИД

Инновационный препарат комплексного действия:

• ИММУНОМОДУЛЯТОР • ДЕТОКСИКАНТ • АНТИОКСИДАНТ

ЛОР

ГИНЕКОЛОГИЯ  
УРОЛОГИЯ

ПЕДИАТРИЯ

ИММУНОЛОГИЯ

ИММУНОМОДУЛЯТОР  
ДЕТОКСИКАНТ  
АНТИОКСИДАНТ

АЛЛЕРГОЛОГИЯ

ХИРУРГИЯ

ДЕРМАТОЛОГИЯ

ТЕРАПИЯ

## Применение Полиоксидония способствует:

- более быстрой нормализации общих и местных клинических симптомов;
- купированию болевого синдрома;
- сокращению сроков лечения;
- ранним положительным изменениям при инструментальных методах исследований;
- нормализации СОЭ, лейкоцитоза, лейкоцитарной формулы, иммунологических показателей;
- увеличению длительности ремиссии.



Полиоксидоний®

Включен в перечень ЖНВЛС

(Распоряжение правительства РФ от 29 марта 2007г. №376-р)

\*Жизненно Необходимые и Важнейшие Лекарственные Средства



НПО  
ПЕТРОВАКСФАРМ

Препараты будущего – сегодня



**Таблица 2. Уровень экспрессии активационных маркеров на лимфоцитах доноров и больных АБА, получавших базисную терапию с включением ГКС при стимуляции ФГА**

Показатели	Доноры		Больные АБА	
	ФГА-	ФГА+	ФГА-	ФГА+
CD69 <sup>+</sup> (%)	1,28 ± 0,25	22,92 ± 2,51	1,42 ± 0,87	16,05 ± 1,19*
CD3 <sup>+</sup> 69 <sup>+</sup> (%)	1,41 ± 0,31	16,58 ± 1,98	0,79 ± 0,29	6,58 ± 1,54*
HLA-DR <sup>+</sup> (%)	9,10 ± 1,10	16,91 ± 1,38	9,52 ± 1,46	9,70 ± 1,61*
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (%)	4,16 ± 1,12	8,98 ± 1,47	5,76 ± 1,82	6,94 ± 2,01
Кол-во пациентов в исследовании	n = 29		n = 48	

\*  $p < 0,05$  между соответствующими подгруппами доноров и больных АБА.

ферической крови у индивидов анализируемых групп в течение 24 часов без добавления митогена не сопровождалось изменением уровня экспрессии ранних маркеров активации (CD69<sup>+</sup>) как у доноров, так и у больных АБА. В то же время степень активации CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитарной популяции несколько возрастала преимущественно в группе доноров и достигала 1,41 ± 0,31% при 0,17 ± 0,02% в исходном состоянии. Прирост был незначителен, однако он оказался больше, чем в группе больных АБА.

Интересно, что при 24-часовом культивировании без добавления ФГА количество клеток, несущих поздние маркеры активации (HLA-DR), несколько уменьшилось, что, видимо, связано с незначительной потерей клеток, несущих в норме маркеры HLA-антигенов II класса. Именно об этом свидетельствуют практически неизменные уровни экспрессии маркера HLA-DR на CD3<sup>+</sup>Т-лимфоцитах у доноров – 4,0 ± 1,27% и 4,16 ± 1,12% в исходном состоянии и через 24 часа культивирования без ФГА (табл. 1, 2).

Использование митогена ФГА при культивировании привело к значительному увеличению количества активированных клеток. При этом наиболее выраженное увеличение отмечено в группе здоровых доноров. Процентное содержание клеток, экспрессирующих ранние маркеры активации, выросло у доноров до 22,92 ± 3,15%. У больных АБА также отмечалось увеличение количества активированных

CD69<sup>+</sup>-моноклеаров, но оно было достоверно меньшим, чем у доноров. Наибольшая разница прослеживалась у CD3<sup>+</sup>Т-лимфоцитарной популяции доноров и больных (16,58 ± 1,98% и 6,58 ± 1,54% соответственно,  $p < 0,01$ ).

Воздействие ФГА увеличивало также экспрессию поздних маркеров активации моноклеаров до 16,91 ± 1,38% в группе доноров, что практически в 2 раза превышало увеличение степени активации клеток у больных АБА, получавших ИГКС в составе базисной терапии.

Таким образом, длительное применение средних доз ИГКС в составе базисной терапии у больных АБА приводило к снижению потенциальных возможностей клеток к активации при использовании поликлонального митогена. Воздействие последнего может быть сопоставимо с выраженной активацией инфекционными агентами. Было проведено сравнение полученных нами результатов с данными опубликованных исследований. Авторы сравниваемых работ использовали в основном высокие дозы ИГКС (флутиказон), что приводило к снижению количества активированных Т-лимфоцитов уже в исходном состоянии с уменьшением выраженности реакций гиперчувствительности замедленного типа как у больных, так и у здоровых добровольцев [5, 6]. Полученные отличия были обусловлены разницей в дозировках и длительности применения ИГКС. Использование более низких доз в наших исследованиях не приводило к уменьшению коли-

чества клеток, экспрессирующих активационные маркеры.

Анализируя результаты длительного применения ИГКС по литературным данным, мы предположили, что отсутствие выраженного системного иммуносупрессирующего влияния у препаратов данной группы не отменяет возможности подавления местного иммунитета на уровне дыхательного тракта больных. Многочисленные противовоспалительные и иммуносупрессивные эффекты ГКС реализуются через транскрипционную стимуляцию или репрессию специфических генов. Наиболее характерным механизмом их действия является ингибирование транскрипционного ядерного фактора В (NF-κB). Это приводит к тому, что ГКС воздействуют практически на все клеточные типы, участвующие в воспалительном и иммунном ответе [7]. В пользу высказанного нами положения свидетельствуют данные о высокой чувствительности больных, находящихся на терапии системными ГКС, к оппортунистическим инфекциям. Применение же ИГКС сопровождалось специфическим локальным осложнением в виде легочного аспергиллеза [8]. С подобными явлениями локального снижения резистентности на уровне респираторного тракта мы встретились у больных АБА, находящихся на базисной терапии с использованием ИГКС. Применяемая терапия оказалась эффективной в снижении частоты и тяжести приступов АБА, однако признаки тяжелого бронхита сохранялись. Пациентов по-прежнему беспокоил приступообразный кашель с выделением слизисто-гноющей мокроты.

В ранее опубликованной нами работе было высказано предположение, что иммуносупрессивный эффект ИГКС у больных АБА может послужить обоснованием включения в комплексное лечение иммуномодуляторов [9, 10]. При выборе иммуномодулятора мы отдали предпочтение ПО как препарату, способному восстанавливать функции многочисленных



клеточных типов у больных с патологией легких [11, 12]. ПО применяется в комплексном лечении хронических инфекционно-воспалительных процессов различной локализации. Диапазон его иммуностропного действия широк: усиление фагоцитоза и активности естественных киллеров, активация В- и Т-лимфоцитов, стимуляция синтеза антител и др. [13]. Применение в комплексном лечении больных АБА Полиоксидония наряду с базисной терапией, содержащей ИГКС, также сопровождалось снижением частоты и тяжести приступов, однако более существенное влияние препарат оказал на течение осложняющих АБА воспалительных процессов, таких как гнойно-обструктивный бронхит. К концу курса лечения у больных значительно уменьшался кашель и выделение гнойной мокроты.

Функциональные легочные пробы указали на значительный прирост всех скоростных показателей после завершения курса лечения с использованием ПО (рис. 1). Повысились абсолютные значения ОФВ<sub>1</sub>, ПОС, МОС 50, МОС 75, что достоверно свидетельствовало об улучшении состояния бронхиальной проходимости.

Как показали наши исследования, ПО обладает многокомпонентным механизмом действия и оказывает хороший клинический эффект в комплексной терапии больных АБА с использованием ИГКС. Дополнительным проявлением противовоспалительного эффекта ПО явилась стимуляция гуморального иммунитета (повышение уровней IgG и IgA). Состояние клеточного иммунитета у больных, получавших ПО, мы оценивали по уровню экспрессии активационных маркеров на мононуклеарах периферической крови, стимулированных поликлональным Т-лимфоцитарным митогеном ФГА в течение 24 часов в культуре клеток (табл. 3).

Включение Полиоксидония наряду с ИГКС в терапию больных АБА обеспечивает восстановление способности Т-лимфоцитов к полноценной активации в ответ

**Таблица 3. Уровень экспрессии активационных маркеров на лимфоцитах доноров и больных АБА при стимуляции ФГА в зависимости от проводимой терапии**

Показатели	Доноры	Больные АБА	
		Базисная терапия	Базисная терапия + Полиоксидоний
CD69 <sup>+</sup> (%)	22,92 ± 3,51	16,05 ± 1,19	19,84 ± 2,47
CD3 <sup>+</sup> 69 <sup>+</sup> (%)	16,58 ± 1,98	6,58 ± 1,54	12,23 ± 1,63*
HLA-DR <sup>+</sup> (%)	16,91 ± 1,38	9,70 ± 1,61	13,06 ± 1,84*
CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> (%)	8,98 ± 1,50	6,94 ± 2,01	7,43 ± 2,36
Кол-во пациентов в исследовании	n = 29	n = 23	n = 25

\*  $p < 0,05$  между подгруппами больных АБА.

на сильные стимулы. Популяция CD3<sup>+</sup>69<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, наиболее точно отражающая потенциальные возможности Т-клеток, увеличивалась при использовании ПО в комплексной терапии АБА.

## Выводы

1. Средние дозы ИГКС при лечении больных АБА оказывают положительный клинический эффект на течение основного заболевания без признаков системного иммунодепрессивного действия.
2. Неблагоприятное действие ИГКС может реализоваться в снижении потенциальных возможностей активации Т-лимфоцитов в ответ на Т-клеточные поликлональные стимулы. Показанием к назначению ПО является сни-

жение активационных показателей Т-лимфоцитов больных.

3. Использование Полиоксидония в комплексной терапии больных АБА оказывало дополнительный местный противовоспалительный эффект, улучшало качественные показатели синтеза IgG и IgA и повышало потенциальные возможности Т-клеточного звена иммунитета.
4. Больным АБА, находящимся длительное время на базисной терапии с использованием ИГКС, целесообразно включать в состав терапии Полиоксидоний на основании тщательного анализа клинической картины заболевания и состояния системы иммунитета конкретного пациента. ☺

*Литература*  
→ с. 32



**Рис. 1. Динамика функции легких у больных АБА, находящихся на базисной терапии с включением ПО (красные столбцы – до лечения, синие столбцы – после лечения, треугольные маркеры – % прироста)**



# Литература

**Чикина С.Ю.**

**Антиоксидантные эффекты N-ацетилцистеина в современной клинической практике**

61. Weidenbach H., Arth M., Adler G. et al. Treatment of chronic hepatitis B with high-dose intravenous N-acetyl-L-cysteine // *Hepatogastroenterology*. 2003. Vol. 50. № 54. P. 2105–2108.
62. Ideo G., Bellobuono A., Tempini S. et al. Antioxidant drugs combined with alpha-interferon in chronic hepatitis C not responsive to alpha-interferon alone: a randomized, multicentre study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 1999. Vol. 11. № 11. P. 1203–1207.
63. Gunduz H., Karabay O., Tamer A. et al. N-acetylcysteine therapy in acute viral hepatitis // *World J. Gastroenterol*. 2003. Vol. 9. № 12. P. 2698–2700.
64. Litovitz T.L., Klein-Schwartz W., White S. et al. 2000 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System // *Am. J. Emerg. Med*. 2001. Vol. 19. P. 337–395.
65. Moklesi B., Leikin J.B., Murray P., Corbridge T.C. Adult toxicology in critical care. Part II: specific poisoning // *Chest*. 2003. Vol. 123. P. 897–922.
66. Smilkstein M.J., Knapp G.L., Kulig K.W. et al. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose: analysis of the national multicenter study (1976–1985) // *N. Engl. Med. J*. 1988. Vol. 319. P. 557–1562.
67. Makin A.J., Wendon J., Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987–1993) // *Gastroenterol*. 1995. Vol. 109. № 6. P. 1907–1016.
68. Kelly D.A. Managing liver failure // *Postgrad. Med. J*. 2002. Vol. 78. P. 660–667.
69. Woo O.F., Mueller P.D., Olson K.R. et al. Shorter duration of oral N-acetylcysteine therapy for acute acetaminophen overdose // *Ann. Emerg. Med*. 2000. Vol. 35. P. 363–368.
70. Wallace C.I., Dargan P.I., Jones A.L. Paracetamol poisoning: an evidence-based flowchart to guide management // *Emerg. J. Med*. 2002. Vol. 19. P. 202–205.
71. Smilkstein M.J., Bronstein A.C., Linden C. et al. Acetaminophen overdose: a 48-h intravenous N-acetylcysteine treatment protocol // *Ann. Emerg. Med*. 1991. Vol. 20. P. 1058–1063.
72. Buckley N.A., Whyte I.M., O'Connell D.L. et al. Oral or intravenous N-acetylcysteine: which is the treatment of choice for acetaminophen (paracetamol) poisoning? // *J. Clin. Toxicol*. 1999. Vol. 37. № 6. P. 759–767.
73. Herzenberg L.A., De Rosa S.C., Dubs J.G. et al. Glutathione deficiency is associated with impaired survival in HIV disease // *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1997. Vol. 94. P. 1967–1972.
74. Malorni W., Rivabene R., Lucia B.M. et al. The role of oxidative imbalance in progression of AIDS: effect of the thiol supplier N-acetylcysteine // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 1998. Vol. 14. № 7. P. 1589–1596.
75. Droge W., Breitkreutz R. Glutathione and immune function // *Proc. Nutr. Soc*. 2000. Vol. 59. № 4. P. 595–600.
76. Nakamura H., Masutani H., Yodoi J. Redox imbalance and its control in HIV infection // *Antioxid. Redox Signal*. 2002. Vol. 4. № 3. P. 455–464.
77. Baruchei S., Wainberg M.A. The role of oxidative stress in disease progression in individuals infected by the human immunodeficiency virus // *J. Leukocyte Biol*. 1992. Vol. 52. № 1. P. 111–114.
78. Breitkreutz R., Pittack N., Nebe C.T. et al. Improvement of immune functions in HIV infection by sulfur supplementation: two randomized trials // *J. Mol. Med*. 2000. Vol. 78. № 1. P. 55–62.
79. Lopez O., Bonnefonti-Rousselot D., Edeas M. et al. Could antioxidant supplementation reduce antiretroviral therapy-induced chronic stable hyperlactatemia? // *Biomed. Pharmacother*. 2003. Vol. 57. № 3–4. P. 113–116.
80. De Rosa S.C., Zaretsky M.D., Dubs J.G. et al. N-acetylcysteine replenishes glutathione in HIV infection // *Eur. J. Clin. Invest*. 2000. Vol. 30. № 10. P. 915–920.
81. James J.S. Stanford NAC study: glutathione level predicts survival // *AIDS Treat. News*. 1997. Vol. 7. № 266. P. 1–5.

**Цибулькина В.Н.**

**Полиоксидоний в комплексном лечении атопической бронхиальной астмы**

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (GINA). Пересмотр 2007 г. Пер. с англ. М.: Атмосфера, 2008.
2. Емельянов А.В. Эффективность и безопасность ингаляционных глюкокортикоидов // *Российский аллергологический журнал*. 2005. № 2. С. 5–20.
3. Cutolo M., Serio B., Pizzorni S. et al. Use of glucocorticoids and risk of infection // *Autoimmunity*. Vol. 8. P. 153–155.
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. 459 с.
5. Gemou-Engesaeth V., Fagerhol M.K., Toda M. et al. Expression of activation markers and cytokine mRNA by peripheral blood CD4 and CD8 T cell in atopic and nonatopic childhood asthma: effect of inhaled glucocorticoid therapy // *Pediatrics*. 2002. Vol. 109. P. 24–26.
6. Sharma K.C., Stevens D., Casey L., Kesten S. Effects of high-dose inhaled fluticasone propionate via spacer on cell-mediated immunity in healthy volunteers // *Chest*. 2002. Vol. 118. № 4. P. 1024–1048.
7. Lionakis M.S., Kontoyiannis D.P. Glucocorticoids and invasive fungal infections // *Lancet*. 2003. Vol. 362. P. 1828–1338.
8. Leav B.A., Fanburg B., Hadley S. Invasive pulmonary aspergillosis associated with high-dose inhaled fluticasone // *N. Engl. J. Med*. 2000. Vol. 343. P. 586–592.
9. Цибулькин А.П., Скороходкина О.В., Мустафин И.Г., Цибулькина В.Н. Выраженность экспрессии маркеров дифференцировки и активации лимфоцитов периферической крови больных бронхиальной астмой, находящихся на базисной терапии глюкокортикостероидами // *Иммунология*. 2004. Т. 25. № 2. С. 94–97.
10. Цибулькина В.Н., Скороходкина О.В., Саханов М.З. и др. Изучение экспрессии активационного маркера CD69 на Т-лимфоцитах больных бронхиальной астмой in vitro // *Медицинская иммунология*. 2003. Т. 5. № 3–4. С. 242.
11. Иллек Я.Ю., Галанина А.В., Зайцева Г.А. Эффективность Полиоксидония при тяжелом течении пневмонии у детей раннего возраста // *Иммунология*. 2003. № 3. С. 180–182.
12. Лопатина В.А., Шириев С.В. Использование Полиоксидония для коррекции иммунной системы при бронхообструктивном синдроме у детей // *Иммунология*. 2006. № 4. С. 241–245.
13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Современные представления о механизме действия полиоксидония // *Иммунология*. 2005. № 4. С. 197.